

## Tirotoxicosis por amiodarona. ¿Está todo dicho?

M.L. ISIDRO, B. RUANO, P. ÁLVAREZ y F. CORDIDO

Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

Clásicamente, la tirotoxicosis inducida por amiodarona (AIT) ha constituido un reto terapéutico. En los últimos años se han publicado abundantes trabajos en los que se sugiere que, con una reducida serie de estudios complementarios, se puede hacer el diagnóstico diferencial del mecanismo fisiopatológico (tipos I y II) implicado en cada caso y pautar el tratamiento adecuado. Presentamos tres de los casos de la AIT recientemente atendidos en nuestro servicio, que ilustran las dificultades que sigue entrañando el manejo de esta enfermedad. Concluimos que, en la práctica clínica, no es sencillo identificar el mecanismo responsable del desarrollo de la AIT en cada paciente y, por tanto, sigue siendo complejo decidir la actitud terapéutica más adecuada.

### AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS. HAS EVERYTHING BEEN REPORTED?

**Classically, thyrotoxicosis induced by amiodarone (TIA) has constituted a challenge to treatment. During the last few years numerous works have been published in which it is suggested that, with a reduced number of complementary studies, a differential diagnosis can be made of the physiopathological mechanism (types I and II) implicated in each case, and the adequate treatment established. We present three of the cases of TIA attended recently in our department, which illustrate the difficulties that accompany the handling of this condition. We conclude that, in clinical practice, it is not simple to identify the mechanism responsible for the development of TIA in each patient and, therefore, it continues to be complicated to decide which attitude to adopt as regards treatment.**

*Key Words:* Thyrotoxicosis, Amiodarone, Hyperthyroidism, Thyroiditis.

La incidencia de la tirotoxicosis inducida por amiodarona (AIT) en los pacientes en tratamiento crónico con este fármaco está entre el 2 y el 10%<sup>1</sup>. En su desarrollo se han implicado factores inmunológicos, mecanismos citotóxicos inducidos directamente por la amiodarona y alteraciones en los mecanismos de regulación de la función tiroidea por el yodo intratiroideo<sup>2</sup>.

Actualmente, se acepta la existencia de dos mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la AIT<sup>3-5</sup>. En el mecanismo tipo I (Jod-Basedow), la exposición de una glándula con autonomía funcional latente a dosis altas de yodo induciría el aumento de la síntesis hormonal. El mecanismo tipo II consistiría en una tiroiditis inducida por la amiodarona, con liberación de grandes cantidades de hormonas presintetizadas. Se sugiere también que pueden existir casos de AIT debidos a un mecanismo mixto<sup>6</sup>.

Teóricamente, la exploración física y varios estudios complementarios ayudan a realizar el diagnóstico diferencial entre las dos formas de AIT. Así, en el mecanismo tipo I los pacientes suelen presentar alteraciones tiroideas en la exploración física o ecográfica (bocio, enfermedad nodular tiroidea), la captación tiroidea de <sup>131</sup>I (RAI-U) suele estar disminuida y las concentraciones plasmáticas de interleucina 6 (IL-6) suelen encontrarse ligeramente aumentadas. En los casos de AIT por el mecanismo II la exploración física o ecográfica del tiroides puede ser normal, la RAI-U está muy disminuida (próxima al 0%) y las concentraciones de IL-6 se encuentran francamente elevadas. En un estudio reciente, la eco-Doppler color del tiroides, realizada antes de iniciar el tratamiento de la AIT, permitió distinguir entre ambos mecanismos fisiopatológicos<sup>7</sup>. El flujo vascular estaba normal o aumentado en los casos de AIT por el mecanismo tipo I y disminuido en los casos de AIT por el mecanismo II. La citología revela datos consistentes con tiroiditis en los casos de AIT por el mecanismo II<sup>8</sup>.

Se ha sugerido que el conocimiento incompleto de la patogenia de la AIT ha contribuido a que los resultados de la respuesta al tratamiento va-

Correspondencia: Dra. M.L. Isidro San Juan.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo.  
As Xubias de Arriba, 84. 15008 La Coruña.

*Palabras clave:* Tirotoxicosis. Amiodarona. Hipertiroidismo. Tiroiditis.

Manuscrito recibido el 5-2-2001; aceptado para su publicación el 23-4-2001.

rían en las distintas series. El reconocimiento del mecanismo concreto que subyace en cada paciente permitiría pautar el tratamiento adecuado<sup>4,6</sup>. Los casos de AIT por el mecanismo tipo I se beneficiarían del tratamiento con tionamidas a dosis altas, ocasionalmente combinado con perclorato y/o litio<sup>9</sup>. En los casos de AIT por el mecanismo tipo II se objetivaría una respuesta rápida al tratamiento con glucocorticoides, aunque parece que también podrían resolverse espontáneamente tras la retirada del fármaco. Las formas mixtas deberían tratarse con una combinación de tionamidas, glucocorticoides y perclorato. Habitualmente, se recomienda suspender la administración de amiodarona, si la cardiopatía del paciente lo permite. Sin embargo, no se conocen bien las repercusiones inmediatas que se derivan de la retirada del fármaco que tiene acciones antiadrenérgicas e inhibitorias sobre la 5' deiodinasa. De hecho, se han descrito casos de agravamiento de la tirotoxicosis<sup>10</sup> tras suspender el tratamiento con amiodarona.

Presentamos tres casos de AIT recientemente atendidos en nuestro servicio que ilustran que, a pesar de los avances, la AIT sigue constituyendo un reto diagnóstico y terapéutico.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón de 40 años diagnosticado de miocardiopatía hipertrófica no obstructiva que ingresó por fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida y clínica de hipertiroidismo de 2 meses de evolución. No presentaba clínica sugestiva de tiroiditis subaguda y había recibido tratamiento con amiodarona (200 mg/24 h durante 26 meses) hasta 8 meses antes de su ingreso. En la exploración física, presentaba datos sugestivos de hipertiroidismo clínico y no tenía bocio. Se confirmó la presencia de hipertiroidismo: T4 libre 5,58 ng/dl (VN: 0,85-1,86), T3 libre 25,3 pg/ml (VN: 2,20-4,70), TSH 0,02 µU/ml (VN: 0,35-5,50). Las concentraciones de TSI (*thyroid-stimulatory immunoglobulin*) eran normales y la tiroglobulina estaba elevada (Tg 207 pmol/l; VN < 38 pmol/l). La RAI-U era inferior al 2%.

Se diagnosticó de AIT y se instauró tratamiento con propiltiouracilo (200 mg/8 h) sin que se objetivase mejoría clínica ni bioquímica, por lo que se añadió dexametasona (4 mg/12 h), consiguiéndose el eutiroidismo en una semana. Se disminuyeron progresivamente las dosis de ambos fármacos, suspendiéndose la dexametasona al cabo de un mes. En 15 días, el hipertiroidismo recidivó, por lo que se reintrodujo la dexametasona a la dosis inicial. Dos semanas después el paciente estaba nuevamente eutiroides, por lo que se disminuyeron progresivamente las dosis de ambos fármacos hasta suspenderse, tras 3 meses de tratamiento.

### Caso 2

Mujer de 72 años, portadora de una prótesis valvular aórtica y en tratamiento con amiodarona (200 mg/24 h desde 17 meses antes), amiloride y acenocumarol que consultó por clínica de hipertiroidismo de un mes de evolución. En la exploración, se objetivó la presencia de taquicardia sinusal y la existencia de bocio multinodular grado II. Se confirmó el diagnóstico de hipertiroidismo: T4 libre 3,6 ng/dl, T3 libre 6,6 pg/ml, TSH 0,01 µU/ml. La RAI-U fue inferior al 4%.

Con el diagnóstico de AIT, se suspendió la administración de amiodarona y se inició tratamiento con carbimazol (10 mg/8 h) sin que se observara una mejoría de la función tiroidea, por lo que se añadió prednisona a dosis de 0,5 mg/kg de peso. Las concentraciones de T3 libre se normalizaron en 15 días, y el resto de la función tiroidea en un mes. Se disminuyeron progresivamente las dosis de ambos fármacos, suspendiéndose los glucocorticoides tras 2 meses de tratamiento y los anti-tiroideos al cabo de un año. Tras visitar nuevamente a la paciente meses después, había ingresado por fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida e insuficiencia cardíaca, y presentaba hipertiroidismo subclínico. La RAI-U continuaba siendo muy baja (inferior al 2%), 18 meses después de la

suspensión de la amiodarona. Se inició nuevamente tratamiento con carbimazol (5 mg/24 h). Veinticuatro meses después de suspender la amiodarona, la enferma sigue precisando este tratamiento para mantener el eutiroidismo.

### Caso 3

Varón de 31 años diagnosticado de miocardiopatía hipertrófica obstructiva, en tratamiento con amiodarona (200 mg/24 h desde 24 meses antes) que ingresó por clínica de hipertiroidismo de 2 meses de evolución. En la exploración física existían signos de hipertiroidismo y bocio difuso grado I. Se confirmó el hipertiroidismo (T4 libre 16,2 ng/dl; T3 libre 15,1 pg/ml; TSH 0,01 µU/ml). La RAI-U fue del 0%.

Con el diagnóstico de AIT, se suspendió la administración de amiodarona y se inició tratamiento con propiltiouracilo (150 mg/6 h) y prednisona (0,5 mg/kg de peso). Un mes después sólo se había producido una leve mejoría de la función tiroidea, por lo que se dobló la dosis de prednisona. Quince días después, la función tiroidea era normal por lo que se redujo la dosis de propiltiouracilo (150 mg/8 h). En sólo dos semanas, el hipertiroidismo había recidivado lo que obligó a aumentar nuevamente la dosis de anti-tiroideos. Actualmente, 7 meses después del diagnóstico de AIT, el paciente sigue precisando tratamiento con prednisona (0,5 mg/kg peso) y propiltiouracilo (150 mg/6 h) para mantener el eutiroidismo.

## DISCUSIÓN

Aunque no es frecuente, la AIT puede desarrollarse meses después de la retirada de la amiodarona<sup>11,12</sup>. Ello se debe a la larga semivida del fármaco que se acumula en prácticamente todos los tejidos y a que la carga masiva de yodo permite el almacenamiento intratiroideo de grandes cantidades de hormonas tiroideas. Uno de nuestros pacientes (caso 1) desarrolló el hipertiroidismo 8 meses después de la retirada del fármaco. La paciente del caso 2 presentaba hipertiroidismo subclínico con una RAI-U inferior al 2%, 18 meses después de la suspensión de la amiodarona. Existen muy pocas causas de tirotoxicosis con RAI-U suprimida (tirotoxicosis facticia, tiroiditis subaguda y silente, producción de hormonas tiroideas en tejido tiroideo ectópico y tirotoxicosis inducida por yodo). Nos parecen razonablemente improbables las tres primeras posibilidades, dados los antecedentes del caso. Por tanto, creemos que la sobrecarga de yodo a la que la paciente estuvo sometida sigue desempeñando algún papel en la persistencia/recidiva de la tirotoxicosis. Parece, pues, necesario considerar la posibilidad de AIT entre los diagnósticos diferenciales de la tirotoxicosis en los pacientes con antecedentes de tratamiento con amiodarona, aun meses después de la retirada del fármaco.

Se insiste en la bibliografía en que es esencial diferenciar entre las distintas formas de AIT para instaurar el tratamiento adecuado. Sin embargo, en nuestra experiencia y en la de otros autores<sup>13,14</sup>, no resulta fácil hacer el diagnóstico del mecanismo de la AIT en un paciente concreto. Ni la presencia de bocio ni la RAI-U, dado que en nuestro medio suele estar disminuida, orientan hacia un mecanismo fisiopatológico concreto. La paciente del caso 2 presentaba un claro bocio multinodular; no respondió al tratamiento con tionamidas y, sin embargo, respondió rápidamente a los glucocorticoides. Curiosamente, en la recidiva posterior se mantuvo eutiroides con dosis bajas de anti-tiroideos. El paciente del caso 3 presentaba un bocio difuso grado I. La falta de respuesta al tratamiento inicial y la rápida normalización de la función tiroidea, al aumentar la dosis de glucocorticoides, nos indujo a pensar en una AIT por tiroiditis. Sorprendentemente, el hipertiroidismo recidivó en cuanto se disminuyó la dosis de anti-tiroideos. No podemos saber si, en alguna medida, la retirada de la amiodarona pudo influir en esta evolución tan atípica. Las concentraciones plasmáticas de tiroglobulina pueden en-

contrarse elevadas en ambos tipos de AIT en el tipo I, si existe bocio, y en el tipo II por la destrucción tiroidea. La determinación de las concentraciones plasmáticas de IL-6, que supuestamente podría ayudar en el diagnóstico diferencial entre ambos mecanismos, no está disponible en todos los medios. Quedaría, pues, por confirmar si las otras dos técnicas (Doppler-color y citología tiroidea) son más útiles para determinar la fisiopatología de la AIT.

Se ha sugerido que el conocimiento de la patogenia de la AIT ha sido incompleto hasta el momento actual y que ello ha contribuido a que la respuesta al tratamiento haya sido discordante en las distintas series. Posiblemente, esto sea cierto, al menos en parte. Sin embargo, se han descrito casos que respondieron de forma variable a un mismo fármaco en el tiempo<sup>14</sup>, hecho que también se objetiva en nuestros casos 2 y 3, así como en pacientes que no responden a un tratamiento supuestamente adecuado, o incluso a ninguno de los tratamientos habituales<sup>6,15,16</sup>. En un estudio *in vitro*, el efecto citotóxico de la amiodarona sobre las células tiroideas se inhibía con el tratamiento con perclorato<sup>17</sup>. Curiosamente, *in vivo* este fármaco no parece ser útil en el tratamiento de la AIT por tiroiditis.

Nuestra experiencia es que, en la práctica clínica, siguen existiendo serias dificultades para identificar el mecanismo fisiopatológico implicado en el desarrollo de la AIT en cada paciente concreto y, por tanto, para decidir la actitud terapéutica. Con relativa frecuencia la respuesta al tratamiento es, en cierto modo, inesperada.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 28-34.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63-73.
- Isidro ML, Argüeso R, Cordido F. Amiodarone and thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 127: 653.
- Lahera M, De Luis D, Hervilla S, Maldonado G, Zurita P. Amiodarona y tiroides. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 227-232.
- Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000; 76: 133-140.
- Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2930-2933.
- Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Mazzeo S, Vitti P, Burelli A et al. Color flow doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997; 7: 541-545.
- Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Intern Med* 1993; 153: 886-892.
- Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997; 102: 454-458.
- Lombardi A, Martino E, Braverman LE. Amiodarone and the thyroid. *Thyroid Today* 1990; 13: 1-7.
- Unger J, Lambert M, Jonckheer MH, Denayer P. Amiodarone and the thyroid: pharmacological, toxic and therapeutic effects. *J Intern Med* 1993; 233: 435-443.
- Martino E, Aghjini F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman L, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987; 26: 158-171.
- Ross D. Syndromes of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1998; 27: 169-185.
- Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3-8.
- Pecche R, Abramowicz M, Unger J. Failure to respond to dexametasone with fatal consequences, after initial response to multidrug treatment in a case of amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Am J Med* 1992; 93: 702-703.
- Farwell AP, Abend SL, Huang S, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA* 1990; 263: 1526-1528.
- Brennan MD, Erickson DZ, Carney JA, Bahn RS. Nongoitrous amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption *in vitro* and *in vivo*. *Thyroid* 1995; 5: 177-183.