

Hipertiroidismo inducido por amiodarona

M.A. Pérez Parras, M. Marín Patón, A.M. Negrillo Cantero, E. Caro Cruz, F. González Rivera y A. Moreno Carazo^a

Servicio de Pediatría. ^aServicio de Endocrinología. Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 377-379)

La amiodarona es un fármaco utilizado extensamente en la práctica cardiológica por sus excelentes propiedades antiarrítmicas. Produce alteraciones funcionales tiroideas por su alto contenido en yodo, contiene un 37% de yodo y es estructuralmente similar a las hormonas tiroideas. Produce inhibición hepática de la 5'-desyodasa.

El hipertiroidismo secundario a amiodarona presenta una incidencia ente el 6-12% de los pacientes tratados, siendo en la infancia las cifras de incidencias similares.

La determinación de niveles de T3, T4, TSH juegan un papel importante por el seguimiento y diagnóstico de las alteraciones tiroideas.

Las opciones de tratamiento del hipertiroidismo inducido por amiodarona en niños incluyen: tionamidas, perclorato potásico y prednisona.

Presentamos un caso de hipertiroidismo secundario a amiodarona en un varón de 10 años con síndrome de Marfan que presenta varios ingresos por crisis de taquicardia paroxística supraventricular y fibrilación auricular. Tras tratamiento con amiodarona presenta un cuadro clínico y analítico de hipertiroidismo con cifras de TSH muy disminuidas y de T4 libre aumentadas. La ecografía y gammagrafía tiroideas fueron normales.

Se inicia tratamiento con tiamazol no cediendo el cuadro, que se normaliza tras la administración de prednisona. Actualmente se retira lentamente la prednisona.

Palabras clave:

Hipertiroidismo. Amiodarona. Niños.

AMIODARONE-INDUCED HYPERTHYROIDISM

Amiodarone is extensively used in cardiology practice because of its excellent antiarrhythmic properties. It produces alterations in thyroid functional because it contains 37% iodine and it is structurally similar to the thyroid hormones. Amiodarone inhibits 5'-deiodinase in the

liver. The incidence of amiodarone-induced hyperthyroidism is between 6% and 12% of treated patients. The figures for pediatric patients are similar. Determination of tri-iodothyronine (T3), thyroxine (T4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) plays an important role in the diagnosis and follow-up of thyroid alterations. Treatment options in amiodarone-induced hyperthyroidism in children include thionamide, potassium perchlorate, and prednisone.

We present the case of hyperthyroidism secondary to amiodarone in a 10-year-old boy with Marfan's syndrome who was admitted several times for crises of paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation. After amiodarone treatment he presented a clinical and analytical picture of hyperthyroidism with very low TSH levels and increased free-T4 levels. Thyroid echography and scintigraphy were normal. Treatment with thiamazole did not alter the clinical picture, which returned to normal after prednisone administration. Currently, prednisone is being slowly withdrawn.

Key words:

Amiodarone. Hyperthyroidism. Antiarrhythmics.

INTRODUCCIÓN

La amiodarona es un derivado de la benzofuracina extensamente usado en la práctica cardiológica por sus excelentes propiedades antiarrítmicas^{1,2}.

Posee un efecto relajante sobre el músculo liso de la pared vascular y actúa, por tanto, como vasodilatador coronario y sistémico. Sing y Vaughn-Williams estudiaron los efectos electrofisiológicos de este fármaco a nivel celular en el miocardio aislado de conejo, comprobando que la amiodarona prolongaba la duración del potencial de acción sin modificar la despolarización celular, clasificándola en un nuevo grupo que denominaron tipo III que prolongaba la duración del potencial de

Correspondencia: Dra. M.A. Pérez Parras. Avda. de Andalucía, 35, 1.º B. 23006 Jaén.
Correo electrónico: amnegrillo@colmedjaen.org

Recibido en junio de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

TABLA 1. Controles analíticos de función tiroidea tras administración de amiodarona

	TSH	FT4	T3 total
2-09-1997	1,48 µU/ml	1,36 µg/dl	
22-05-1998	1,36 µU/ml	1,95 µg/dl	
10-01-1999	1,37 µU/ml	1,95 µg/dl	
19-10-1999	0,02 µU/ml	3,17 µg/dl	
22-11-1999	< 0,005 µU/ml	3,7 µg/dl	8,6 ng/dl
23-12-1999	< 0,005 µU/ml	3,7 µg/dl	6,3 ng/dl

TABLA 2. Controles analíticos de función tiroidea tras administración de prednisona

	TSH	FT4	T3 total
9-02-2000	0,01 µU/ml	2,7 µg/dl	3,42 ng/ml
25-02-2000	0,12 µU/ml	1,5 µg/dl	3 ng/ml
29-02-2000	6,57 µU/ml	1,4 µg/dl	3,5 ng/dl

acción y el período refractario. La amiodarona bloquea predominantemente los canales del sodio en su estado inactivo y de reposo, de forma dependiente del uso³. Debido a su alto contenido en yodo, un 37%, produce anomalías en el metabolismo de la hormona tiroidea y puede causar tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo^{1,2,4}. El potencial de la amiodarona para inducir anomalías en el tiroides se ha confirmado tanto en pacientes con o sin enfermedad previa del tiroides². El hipertiroidismo secundario a amiodarona presenta una incidencia entre el 6 y el 12% de los pacientes tratados⁵⁻⁸. En la infancia se comunican cifras de incidencia similares⁹.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos un caso de hipertiroidismo secundario a amiodarona en un niño de 10 años que respondió a tratamiento con antitiroideos y corticoides. Varón de 10 años de edad con síndrome de Marfan, que presenta las siguientes alteraciones cardiológicas: dilatación de raíz aórtica, regurgitación valvular aórtica leve-moderada e insuficiencia mitral grave con prolapso mitral muy pronunciado. Tuvo varios ingresos en 1996, 1997 y 2000 por crisis de taquicardia paroxística supraventricular y fibrilación auricular, que han cedido con adenosina intravenosa y digoxina. Desde julio de 1997 tras un episodio de taquicardia paroxística supraventricular se mantiene tratamiento con amiodarona.

En enero de 1999 se realizó hemograma, y bioquímica hemática completa, incluidas transaminasas, con resultados normales.

En octubre de 1999 refería un cuadro de sudación fácil y frecuente, así como temblor de manos.

Debido a la incidencia de alteraciones tiroideas inducidas por amiodarona realizamos controles periódicos de función tiroidea, encontrando en nuestro paciente los datos expresados en la tabla 1.

En el control analítico de función tiroidea (tabla 1), se aprecia un valor de TSH muy disminuido con cifra de T4 libre (FT4) aumentada, que junto con la sintomatología que nos refería (coincidiendo con la misma fecha) nos confirma el cuadro clínico y bioquímico de hipertiroidismo inducido por amiodarona. Ecografía tiroidea normal.

Tras recibir analítica que confirmaba el hipertiroidismo, se inició tratamiento con tiamazol 2,5 mg cada 8 h y propranolol 10 mg cada 12 h.

En noviembre y diciembre de 1999 se realizaron controles analíticos persistiendo las alteraciones tiroideas, por lo que decidimos iniciar tratamiento con corticoides para intentar la remisión del cuadro de tirotoxicosis.

El 1 de febrero de 2000 se inicia tratamiento con prednisona 30 mg cada 12 h y tiamazol 10 mg cada 12 h hasta su retirada paulatina, y se realizaron controles analíticos de función tiroidea tras la administración de prednisona. En la tabla 2 podemos apreciar la evolución de controles analíticos, con normalización de la función tiroidea tras la administración de corticoides, así como constatamos la desaparición de la sintomatología de hipertiroidismo en el paciente. Actualmente, se realiza retirada paulatina de prednisona.

La gammagrafía tiroidea realizada en marzo de 2000: fue normal.

DISCUSIÓN

La amiodarona en niños se ha empleado para tratar el flúter auricular y la taquicardia ventricular de movimiento circular y taquicardias supraventriculares. Las dosis recomendadas por vía oral son una primera dosis de saturación de 10 mg/kg/día durante 10 días, y después se reduce a 5 mg/kg/día y, posteriormente, a 2,5 mg/kg/día¹⁰. Su uso oral es recomendado para la profilaxis de la fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardias paroxísticas supraventriculares.¹⁰ La eficacia de la amiodarona en pacientes menores de 15 años de edad es buena en un 59% y satisfactoria en un 38%⁹.

Se ha informado que los efectos colaterales de la amiodarona pueden depender de la edad y son menos frecuentes en niños que en adultos¹⁰. Es necesario recordar que la experiencia en niños es menor y que los efectos colaterales pueden ser muy graves, por eso es recomendable limitar el uso de amiodarona a arritmias que pongan en peligro la vida del niño, en las que no se deba usar otro fármaco y usarlo sólo durante un período limitado de años^{10,11}.

La amiodarona produce alteraciones funcionales tiroideas por su alto contenido en yodo (un 37%) y es estructuralmente similar a las hormonas tiroideas. Produce inhibición hepática de la 5'desiodasa impidiendo la conversión de T4 en T3^{1,4,12}. La determinación de valores de T3, T4 y TSH desempeñan un papel importante para el seguimiento y diagnóstico del hipertiroidismo in-

ducido por amiodarona. Es conveniente la vigilancia clínica y analítica a los 3 meses de inicio del tratamiento y cada 6 meses durante el tratamiento^{13,14}, que realizamos en el caso de nuestro paciente tanto con seguimiento clínico como con controles analíticos seriados de hormonas tiroideas (tabla 1).

Las opciones de tratamiento del hipertiroidismo inducido por amiodarona en niños incluyen tionamidas, perclorato potásico y prednisona^{15,16}.

Los casos de exacerbación de la tirotoxicosis a pesar del tratamiento con tionamidas pueden ser controlados con corticoides¹⁷.

En algunos casos se desarrollan graves hipertiroidismos resistentes a tratamiento médico y en los que la cirugía (tiroidectomía total o subtotal) es el tratamiento para la rápida resolución del hipertiroidismo y la posibilidad de volver a prescribir de nuevo la amiodarona¹⁰.

El efecto colateral principal de la amiodarona en niños es inicialmente hipotiroidismo, seguido de un hipertiroidismo reactivo. Por esta razón sugerimos que la amiodarona debería ser restringido como un producto alternativo en las arritmias resistentes y ser usado solo durante un período limitado de años¹¹. La amiodarona es un antiarrítmico seguro y eficaz, pero en ocasiones puede producir cuadros graves de tirotoxicosis. La estrategia para el descubrimiento precoz de estos efectos colaterales es la vigilancia clínica, monitorización de la función cardíaca, hepática y función tiroidea y la prescripción de la dosis eficaz más baja posible^{2,14}.

El caso que presentamos es un claro ejemplo de hipertiroidismo inducido por amiodarona en niños. El control periódico clínico y la analítica que realizamos con nuestro paciente nos ha permitido detectar precozmente el cuadro de hipertiroidismo iniciando primero tratamiento con tiamazol y no consiguiendo la remisión del cuadro con este tratamiento decidimos la administración de corticoides a dosis habituales consiguiendo de esta forma la desaparición del cuadro de tirotoxicosis constatada clínica y analíticamente.

Sería muy interesante, en este caso, la determinación sérica de interleucina-6 (IL-6), ya que la exacerbación de la tirotoxicosis está probablemente relacionada con procesos destructivos del tiroides, por lo que la IL-6 estaría elevada y los glucocorticoides serían el tratamiento de elección para controlar el cuadro^{17,19}.

Concluimos que el hipertiroidismo en niños debe ser considerado en el curso del tratamiento de arritmias cardíacas con amiodarona por lo que resulta fundamental realizar una monitorización y vigilancia periódica de la función tiroidea manteniendo la alerta para evitar cuadros de tirotoxicosis que pueden llegar a ser muy graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Posadas C, Olguin R, Baltazares E, Molina L, González C. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. *Archs Inst Cardiol Mex* 1985; 55: 399-404.
2. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 138-145.
3. Vaughan Willians EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 129-147.
4. Kenedy T, Griffiths H, Gray TA. Amiodarone and the thyroid. *Clin Chem* 1989; 35: 1882-1887.
5. Colin Lizalde JL, Febles Palenzuela T, Crespo Mancebo F, García González JL, Méndez Ruiz A, Iturralde Torres P et al. A retrospective study for the analysis of collateral effects of amiodarone. *Archs Inst Cardiol Mex* 1990; 60: 455-460.
6. Borghi A, Gheri RG, Pratesi E, Bassi F, Cappelli G, Paladini S et al. Thyroid function in patients chronically treated with amiodarone. *G Ital Cardiol* 1983; 13: 139-145.
7. Binz K, Burger A, Vallotton MB. Amiodarone and thyroid function: clinical implications. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 1051-1058.
8. Wemeau JL, Bauters C, Coviaux R, Anouilh A, Maillez T, D'herbomez M et al. Thyroid dysfunction related to amiodarone. Prospective survey with 116 patients. *Rev Med Interne* 1993; 14: 955.
9. Bosser G, Marcon F, Lethor JP, Worms AM. Long-term efficacy and tolerability of amiodarone in children. *Arch Mal Coeur Vais* 1995; 88: 731-736.
10. Klizner T, Friedman WF. Arritmias cardíacas: utilidad de la farmacoterapia. *Clin Cardiol North Am* (ed. esp.) 1989; 2: 325-344.
11. Ardura J, Hermoso F, Bermejo J. Amiodarona en niños. Impacto en el crecimiento. *An Esp Pediatr* 1987; 27: 179-182.
12. Costigan DC, Holland FJ, Daneman D, Hesselein PS, Vogel M, Ellis G. Amiodarone therapy effects on childhood thyroid function. *Pediatrics* 1986; 77: 703-708.
13. Caron P. Effects of amiodarone on thyroid function. *Presse Med* 1995; 37: 1747-1751.
14. Simonin R. Dysthyroidism caused by amiodarone. Frequency and diagnosis. *Arch Mal Coeur Vais* 1989; 10: 1747-1750.
15. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63-73.
16. Perrild H, Gruters-Kieslich A, Feldt-Rasmussen U, Grant D, Martino E, Kayser L et al. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis in childhood. A European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 1994; 131: 467-473.
17. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli UN, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis a difficult challenge: long-term prospective study. *J Clin Endocrinol* 1996; 81: 2930-2933.
18. López Mínguez JR, Díaz Pérez F, García Andoain JM, García Guerrero JJ, Morales Pérez F, Álvarez Suárez-Barcenás JM et al. Tiroidectomía subtotal. Una posibilidad de tratamiento para la tirotoxicosis inducida por amiodarona. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 474-476.
19. Martín-Du Prán R, Konfino O, Zimmermann M. Treatment of amiodarone-induced hyperthyroidism: corticosteroids or potassium perchlorate? What value do interleukin-6 levels have? *Rev Med Suisse Romande* 1997; 117: 805-810.