

Disfunción tiroidea inducida por amiodarona: desafío clínico y terapéutico

Amiodarone-induced thyroid dysfunction: clinical and therapeutic challenge.

Elizabeth Pérez Cruz,¹ Lorena Anahí Barrera Pérez²

Resumen

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de la disfunción tiroidea inducida por amiodarona y los factores de riesgo asociados.

MATERIALES Y MÉTODOS: Cohorte retrospectiva que incluyó el registro de pacientes de la consulta externa de 2018 a 2022. Los grupos comparados fueron: a) eutiroides, b) con hipotiroidismo por amiodarona, c) con hipertiroidismo por amiodarona y d) con cambios menores.

RESULTADOS: De 153 pacientes elegibles, se analizaron 18, de los que 5 tenían distiroidismo: 3 hipertiroidismo por amiodarona y 2 hipotiroidismo por amiodarona. La duración del tratamiento fue mayor en los pacientes con hipertiroidismo por amiodarona (82.6 ± 38.1 meses) vs sujetos con hipotiroidismo por amiodarona (30.6 ± 29.4) y eutiroides (28.5 ± 26.1) [$p < 0.05$]. La edad mayor de 65 años se asoció negativamente (OR: 3.8; $p < 0.05$) y la obesidad se relacionó positivamente (OR: 2.5; $p = 0.002$) con disfunción tiroidea.

CONCLUSIONES: La disfunción tiroidea por amiodarona es frecuente; el hipertiroidismo fue 1.5 veces más común que el hipotiroidismo. La edad menor de 65 años y la obesidad se identificaron como factores de riesgo.

PALABRAS CLAVE: Amiodarona; hipertiroidismo; hipotiroidismo; tirotoxicosis.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the prevalence of amiodarone-induced thyroid dysfunction and its associated risk factors.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective cohort including the outpatient registry from 2018-2022. The groups compared were: a) euthyroid, b) amiodarone-induced hypothyroidism, c) amiodarone-induced hyperthyroidism and d) minor changes.

RESULTS: Out of 153 eligible patients, 18 were analyzed, from which 5 had dysthyroidism: 3 amiodarone-induced hyperthyroidism and 2 amiodarone-induced hypothyroidism. Treatment was longer (82.6 ± 38.1 months) in amiodarone-induced hyperthyroidism than in amiodarone-induced hypothyroidism and euthyroid patients (30.6 ± 29.4 and 28.5 ± 26.1 , respectively; $p < 0.05$). Age over 65 years was negatively associated with thyroid dysfunction (OR 3.8; $p < 0.05$) and obesity was positively associated (OR: 2.5; $p = 0.002$).

CONCLUSIONS: Amiodarone-induced thyroid dysfunction is frequent; hyperthyroidism was 1.5 times more common than hypothyroidism. Age below 65 years and obesity were identified as risk factors.

KEYWORDS: Amiodarone; Hyperthyroidism; Hypothyroidism; Thyrotoxicosis.

¹ Unidad de Soporte Nutricional y Metabólico, Clínica de Obesidad, Hospital Juárez de México, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

<https://orcid.org/0000-0002-8340-4961>

Recibido: 7 de septiembre 2024

Aceptado: 3 de febrero 2025

Correspondencia

Elizabeth Pérez Cruz
pece_liz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Pérez-Cruz E, Barrera-Pérez LA. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona: desafío clínico y terapéutico. Med Int Méx 2025; 41 (3): 146-151.

ANTECEDENTES

La amiodarona es un antiarrítmico derivado benzofuránico yodado con mecanismo de acción principal de clase III, aunque también tiene mecanismos que le otorgan la capacidad de actuar como un fármaco de clase I y IV;¹ por lo tanto, es un fármaco prescrito para tratar diversas arritmias auriculares y ventriculares.² El consumo a largo plazo de la amiodarona predispone a la aparición de efectos adversos oftálmicos, dermatológicos, neurológicos, hepáticos y cardíacos;^{2,3} la toxicidad pulmonar y los trastornos tiroideos son los más frecuentes.⁴

Los mecanismos por los que la amiodarona altera la función tiroidea son diversos, incluyen la capacidad de la amiodarona de inhibir a la enzima 5´desyodinasas y el incremento de la cantidad de yodo circulante, lo que interfiere en la conversión de T4 a T3.⁵ Además, su contenido de yodo supone un aporte de 50-100 veces la ingesta diaria de yodo con una dosis terapéutica de amiodarona y su principal metabolito, la desetilamiodarona, bloquea la unión de T3 a los receptores nucleares.⁶ El hipotiroidismo y la tirotoxicosis inducidos por amiodarona pueden aparecer en glándulas tiroideas aparentemente normales. El hipotiroidismo inducido por amiodarona ocurre mediante el efecto de Wolff-Chaikoff, especialmente en pacientes con antecedente de tiroiditis de Hashimoto. La tirotoxicosis inducida se debe al efecto Jod-Basedow.⁷ También existen formas mixtas debido a ambos mecanismos.

Se han descrito ciertas características que otorgan mayor riesgo de distiroidismos asociados con la administración de amiodarona; en el caso de tirotoxicosis inducida: pertenecer al sexo masculino, corta edad, producción de autoanticuerpos tiroideos y la coexistencia de bocio. Para el hipotiroidismo inducido por amiodarona: edad avanzada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, producción de autoan-

ticuerpos tiroideos y comorbilidades como diabetes tipo 2.⁸ En ambos casos de distiroidismo puede haber una descompensación cardíaca; en el hipotiroidismo inducido por amiodarona puede existir bradicardia, hipotensión arterial, disminución del gasto cardíaco, aumento del intervalo QT con mayor riesgo de arritmias, entre ellas la taquicardia ventricular atípica⁹ y, en el caso de la tirotoxicosis inducida, la aparición de nuevas arritmias.¹⁰

La evidencia de disfunción tiroidea asociada con amiodarona es muy limitada debido a que los estudios controlados son escasos. Algunos autores reportan que el 70% de los pacientes que reciben amiodarona permanecen eutiroides; sin embargo, esta cifra no se conoce con exactitud. La identificación oportuna de distiroidismos asociados con la administración de amiodarona representa un desafío diagnóstico y es decisiva porque permite otorgar el tratamiento oportuno y evitar complicaciones propias de esos trastornos (que pueden perpetuar padecimientos cardíacos y llevar a un mal control de las enfermedades ya diagnosticadas) y, por tanto, mejorar la calidad de vida y reducir los costos en salud pública.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de disfunción tiroidea inducida por amiodarona y sus factores de riesgo en una muestra de pacientes de la consulta externa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes que acudieron a la consulta externa de Medicina interna, Geriátrica y Cardiología de 2018 a 2022.

Criterios de inclusión: uno y otro sexo, mayores de 18 años, diagnóstico de fibrilación, aleteo auricular y otras arritmias cardíacas, en tratamiento con amiodarona. *Criterios de exclusión:* pacientes con enfermedad tiroidea preexistente o en tratamiento con litio, carbamazepina, ago-

nistas dopaminérgicos y pacientes atendidos por primera vez.

Recolección de datos

Se efectuó el rastreo electrónico de los pacientes atendidos con los códigos CIE-10 de I48 (fibrilación y aleteo auricular) e I49 (otras arritmias cardíacas). Después se utilizó un formulario creado específicamente para este estudio y recopilar tres categorías de datos: 1) características demográficas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, indicación y duración de tratamiento; 2) antecedente o evidencia actual de comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión arterial, fiebre reumática, insuficiencia cardíaca y enfermedades autoinmunitarias; 3) pruebas de función tiroidea: para TSH los intervalos de referencia fueron: 0.49-4.49 μ UI/dL, para T3L y T4L: 1.4-4.2 pg/mL y 0.71-1.85 ng/dL, respectivamente.

Los pacientes se dividieron en cuatro grupos según el estado bioquímico de la tiroides durante el seguimiento médico: a) eutiroides (concentraciones de TSH sérica normal, T3L o T4L normal); b) hipotiroidismo inducido por amiodarona (concentraciones de TSH sérica mayores del intervalo normal, T3L o T4L menores del intervalo normal); c) hipertiroidismo inducido por amiodarona: concentraciones de TSH sérica menores del intervalo normal, T3L o T4L mayores del intervalo normal) y d) cambios menores (alteración leve sin cumplir con ninguno de los criterios previos).

Análisis estadístico

Se calcularon los valores absolutos y porcentajes para variables categóricas; medias y desviación estándar (\pm DE) para variables continuas si mostraban una distribución normal o mediana y rango intercuartil 25-75 (RIQ) en caso contrario. Los grupos de pacientes se compararon usando análisis de variancia (ANOVA), prueba χ^2 y de

Kruskal-Wallis. Se estimó la razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95% ajustada como medida de asociación. Un valor $p < 0.05$ se consideró con significación estadística. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS para Windows (versión 21.00, SPSS Inc.). Este estudio se apegó a la normativa institucional, así como a los principios éticos en investigación y a las disposiciones de la declaración de Helsinki.

RESULTADOS

De 153 pacientes potencialmente elegibles, solo 18 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, cuyo diagnóstico principal fue la fibrilación auricular, que representó la mitad de las enfermedades estudiadas. La mediana de edad fue de 67.5 años (límites: 57.75-78.25). La mayoría eran del sexo masculino (11 de 18 pacientes); la afección preexistente más frecuente fue la hipertensión arterial (15 de 18). El **Cuadro 1** muestra las características demográficas por grupo.

Cinco pacientes tuvieron distiroidismo después del tratamiento con amiodarona, 3 manifestaron hipertiroidismo y 2, hipotiroidismo. En tanto, 13 de 18 pacientes permanecieron eutiroides. La mediana de duración del tratamiento con amiodarona en la población general fue de 38.5 meses (límites: 6.2-63.0). La mediana de duración del tratamiento con amiodarona en los pacientes con distiroidismo fue de 51 meses (RIQ 10-125), en comparación con los pacientes que permanecieron eutiroides: 29 meses (RIQ 1-93; $p = 0.07$).

Al comparar la duración del tratamiento en los tres grupos de pacientes, los del grupo de hipertiroidismo por amiodarona recibieron un tratamiento más prolongado: 82.6 ± 38.1 meses comparado con 30.6 ± 29.4 y 28.5 ± 26.1 meses del grupo de hipotiroidismo por amiodarona y los eutiroides ($p < 0.05$), respectivamente.

Figura 1

Cuadro 1. Características de los grupos de estudio

Característica	Eutiroides n = 13	Distiroidismo n = 5	p
Edad (años)	70.4 ± 13.1	62.8 ± 11.4	0.699
Sexo masculino, n (%)	8 (61.5)	3 (60)	0.952
Peso (kg)	70.4 ± 11.3	81.6 ± 25.0	0.013*
Talla (cm)	161.6 ± 10.1	161.0 ± 12.5	0.882
IMC (kg/m ²)	26.8 ± 2.1	31.4 ± 9.2	0.015*
Clasificación IMC, n (%)			
Normal	4 (30.8)	1 (20)	0.009*
Sobrepeso	9 (69.2)	1 (20)	0.001*
Obesidad	0	3 (60)	0.009*
Afección preexistente, n (%)			
Diabetes mellitus	3 (23)	1 (20)	0.888
Hipertensión arterial	11 (84.6)	4 (80)	0.814
Fiebre reumática	2 (15.4)	0	0.352
Insuficiencia cardiaca	2 (15.4)	1 (20)	0.814
Enfermedades autoinmunitarias	0	1 (20)	0.097

Los datos se muestran en frecuencias y porcentajes; medias y desviación estándar.

* p < 0.05.

De los factores de riesgo de disfunción tiroidea investigados, la edad mayor a 65 años se asoció, negativamente, con un OR de 3.8 (IC95%: 0.65-22.76; p < 0.05) y la obesidad se asoció positivamente con un OR de 2.5 (IC95%: 0.85-7.31; p = 0.002).

DISCUSIÓN

El tratamiento con amiodarona se asocia con disfunción tiroidea. Los estudios reportan prevalencias de hipotiroidismo por amiodarona del 11.5 al 35.3% y de hipertiroidismo del 7.2 al 16%.¹¹ Los resultados de este estudio difieren de lo reportado en la bibliografía, con un 27.7% de distiroidismo y prevalencia de hipertiroidismo por amiodarona. Esto quizá se deba a que la mayoría de pacientes eran del sexo masculino y éste se ha descrito como factor asociado con hipertiroidismo por amiodarona. Está demostrado que los efectos

adversos por amiodarona tienen una asociación directa con la duración del tratamiento y dosis diaria acumulada. Algunos estudios reportan prevalencias del 15% en el primer año e, incluso, un 50% durante su continuación a largo plazo,¹² lo que coincide con la mayor duración observada en esta cohorte.

Algunos autores describieron que el sexo femenino, los factores de riesgo cardiovascular y la edad menor de 50 años se asocian con mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico.¹³ De manera interesante, en este estudio se observó una asociación negativa con la edad mayor a 65 años. La obesidad se ha considerado uno de los síntomas característicos del hipotiroidismo e, incluso, un 6% de los pacientes atendidos en consulta por obesidad tiene alteraciones tiroideas. En la población de este estudio la obesidad se asoció, positivamente, con la disfunción tiroidea.

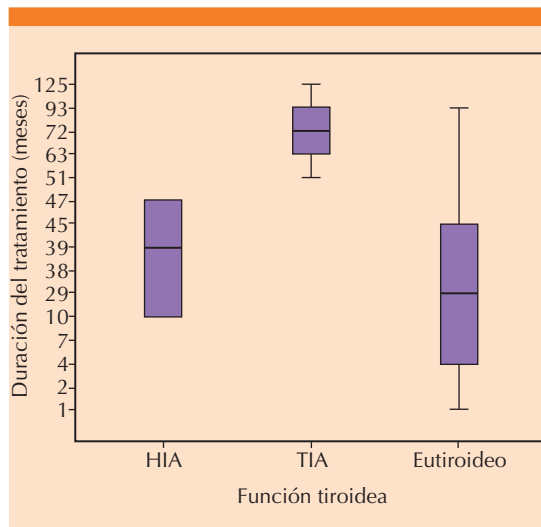


Figura 1. Efecto de la duración del tratamiento y dosis de carga en la función tiroidea.

Los diagramas de caja que muestran las diferencias entre cada grupo de función tiroidea (eutiroideo, HIA y TIA) en términos de la duración del tratamiento con amiodarona ($p < 0.05$).

HIA: hipotiroidismo inducido por amiodarona; TIA: tirotoxicosis inducida por amiodarona.

En el caso de disfunción tiroidea inducida por amiodarona, el fin es lograr el eutiroidismo lo más pronto posible. En pacientes con hipotiroidismo conocido o hipotiroidismo por amiodarona no se sugiere la suspensión del medicamento y debe tratarse con levotiroxina si es manifiesto; mientras que las formas subclínicas pueden seguir sin tratamiento.² En este estudio los pacientes con hipotiroidismo por amiodarona recibieron tratamiento con levotiroxina. Para los pacientes que cursan con hipertiroidismo por amiodarona, la pauta de acción será con base en si es tipo I o II. En el primer caso se trata de una forma inducida por yodo que ocurre en bocios nodulares o enfermedad de Graves latente, por lo que se trata con tionamidas. El hipertiroidismo por amiodarona tipo II resulta de una tiroiditis destructiva en una glándula normal y el tratamiento debe incluir glucocorticoides

orales. La decisión de continuar o suspender la amiodarona en el hipertiroidismo por este fármaco debe individualizarse en relación con la estratificación del riesgo cardiovascular. Ante afecciones cardiacas que se exacerbaban rápidamente, es posible que se requiera tiroidectomía o yodo radioactivo.¹² Debe darse seguimiento a los pacientes, por lo menos, durante un año después de la suspensión.¹⁴

Se sugiere la vigilancia de las pruebas de función tiroidea antes de la prescripción médica, así como cada tres meses una vez que comienza el tratamiento y ante cualquier signo o síntoma de disfunción hormonal durante el tratamiento o alteración de la enfermedad cardiaca basal.^{12,15} A pesar del conocimiento de estas recomendaciones, diversos autores reportan más frecuente el monitoreo basal que el de seguimiento y, en el mejor de los casos, solo una determinación de pruebas de función tiroidea durante el tratamiento.¹⁶

Frenkel y su grupo reportaron apego bajo al monitoreo basal de la función tiroidea del 43.4% de los pacientes tratados con amiodarona.¹⁷ En este estudio el 55.6% de los sujetos no tenían perfiles tiroideos de seguimiento, aun cuando la mayoría de los pacientes había recibido tratamiento durante más de un año.

Burgess y su grupo¹⁸ evaluaron las pruebas de seguimiento de las principales complicaciones asociadas con la administración de amiodarona y observaron, en un periodo de dos años, la vigilancia únicamente con hemograma y pruebas de función renal y pulmonar. Lavon y su grupo³ describieron una serie de recomendaciones para mejorar la vigilancia de la función tiroidea: creación de grupos de trabajo, campañas de promoción de conciencia por medio de plataformas, alertas periódicas para los médicos o el uso de formularios estandarizados para guiar el seguimiento del paciente.

Este estudio tiene algunas limitaciones: se trata de un estudio retrospectivo de pacientes seguidos en la consulta externa; por lo tanto, la metodología del estudio puede dar lugar a algunas imprecisiones. El tamaño de la muestra es pequeño y tiene sesgo al captarse en un solo centro, por lo que se considera necesario efectuar estudios prospectivos, con seguimiento a intervalos regulares y evaluar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con amiodarona.

CONCLUSIONES

La disfunción tiroidea inducida por amiodarona es frecuente en la población tratada con este fármaco. El hipertiroidismo fue 1.5 veces más común que el hipotiroidismo. La edad menor a 65 años y la obesidad se identificaron como factores de riesgo. El seguimiento y vigilancia de reacciones adversas de la amiodarona siguen siendo deficientes; se requieren acciones para una mayor concientización del tema.

REFERENCIAS

1. Hamilton D Sr, Nandkeolyar S, Lan H, et al. Amiodarone: A comprehensive guide for clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020; 20 (6): 549-558. <https://doi.org.10.1007/s40256-020-00401-5>
2. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res* 2020; 151: 104521. <https://doi.org.10.1016/j.phrs.2019.104521>
3. Lavon O, Goldman R. Adherence to monitoring guidelines of amiodarone adverse reactions. *Health Serv Res Manag Epidemiol* 2019; 6: 2333392819844635. <https://doi.org.10.1177/2333392819844635>
4. Loke YK, Derry S, Aronson JK. A comparison of three different sources of data in assessing the frequencies of adverse reactions to amiodarone. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57 (5): 616-621. <https://doi.org.10.1111/j.0306-5251.2003.02055.x>
5. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. *Am J Cardiol* 1999; 84 (9A): 20R-28R. [https://doi.org.10.1016/s0002-9149\(99\)00698-0](https://doi.org.10.1016/s0002-9149(99)00698-0)
6. Medić F, Bakula M, Alfirević M, Bakula M, et al. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Acta Clin Croat* 2022; 61 (2): 327-341. <https://doi.org.10.20471/acc.2022.61.02.20>
7. Sohn SY, Inoue K, Rhee CM, Leung AM. Risks of iodine excess. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org.10.1210/edrv/bnae019>
8. Yamato M, Wada K, Fujimoto M, Hosomi K, et al. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73 (3): 289-296. <https://doi.org.10.1007/s00228-017-2195-5>
9. Kuczaj A, Warwas S, Danel A, Przybyłowski P, Hrapkiewicz T. Thyroid dysfunction in advanced heart failure patients and its correlation with amiodarone therapy: A two-year study. *Biomedicines* 2024; 12 (3): 567. <https://doi.org.10.3390/biomedicines12030567>
10. Maseeh-uz-Zaman, Fatima N, Sajjad Z. Amiodarone therapy: don't forget thyroid. *J Pak Med Assoc* 2012; 62 (3): 268-72.
11. Rahimi-Bashar F, Vahedian-Azimi A, Dalvand S, et al. Prevalence of amiodarone induced hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with heart diseases: A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem* 2023; 30 (23): 2690-2699. <https://doi.org.10.2174/0929867329666220831145651>
12. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J* 2018; 7 (2): 55-66. <https://doi.org.10.1159/000486957>
13. Frías López Mdel C, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA, et al. Hipotiroidismo subclínico y factores de riesgo cardiovascular [Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors]. *Nutr Hosp* 2011; 26 (6): 1355-1362. <https://doi.org.10.1590/S0212-16112011000600024>
14. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (1): 226-236. <https://doi.org.10.1210/clinem/dgaa686>
15. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussin N, Kozhippally M, Pappachan JM. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: A clinical update [published correction appears in *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126 (6): e1. <https://doi.org.10.1055/a-0650-8694>]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126 (6): 333-341. <https://doi.org.10.1055/a-0577-7574>
16. Dixon DL, Dunn SP, Kelly MS, McClarky TR, Brown RE. Effectiveness of pharmacist-led amiodarone monitoring services on improving adherence to amiodarone monitoring recommendations: A systematic review. *Pharmacotherapy* 2016; 36 (2): 230-236. <https://doi.org.10.1002/phar.1697>
17. Frenkel A, Smadar Shneyour R, Shiloh A, et al. Adherence to monitoring of patients treated with amiodarone: a nationwide study. *Front Med (Lausanne)* 2024; 11: 1408799. <https://doi.org.10.3389/fmed.2024.1408799>
18. Burgess C, Blaikie A, Ingham T, Robinson G, Narasimhan S. Monitoring the use of amiodarone: compliance with guidelines. *Intern Med J* 2006; 36 (5): 289-93. <https://doi.org.10.1111/j.1445-5994.2006.01068.x>