

## Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. Análisis en condiciones de práctica clínica habitual

Elena Casuso, Daniel Nan, José Luis Hernández, Oscar García Regata, Juan Alonso, Jesús González-Macías

### RESUMEN

**Antecedentes:** la disfunción tiroidea se ha asociado con el uso de amiodarona.

**Objetivo:** analizar las características epidemiológicas y describir el tratamiento clínico de los pacientes con alteraciones tiroideas inducidas por este fármaco, en condiciones de práctica habitual.

**Pacientes y método:** estudio descriptivo retrospectivo (dos años) de pacientes con alteración de las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas tras el inicio del tratamiento con amiodarona.

**Resultados:** iniciaron el tratamiento con amiodarona 1626 pacientes y en 61% no se realizó ningún control hormonal. De los 627 restantes, 155 tuvieron alguna alteración tiroidea (24.7%), 89 varones y 66 mujeres. La alteración tiroidea más frecuente fue el hipotiroidismo (9.7%), seguido del hipertiroidismo (8.1%) y hubo 31 disfunciones tiroideas subclínicas (4.9%). La arritmia más frecuente que motivó el inicio del antiarrítmico fue la fibrilación auricular (92%) y la enfermedad cardíaca de base más frecuente fue la miocardiopatía hipertensiva (54%). El 35% de los pacientes presentó síntomas característicos de disfunción tiroidea. La determinación de anticuerpos antitiroideos se solicitó a 56 pacientes (36%) y fue positiva en 13 (23%). La alteración tiroidea indujo al clínico a retirar la amiodarona en 81 casos (64%) y recibieron tratamiento 40% de los pacientes. Recuperaron la función tiroidea normal 54 pacientes (35%), mientras que 17% quedaron hipo o hipertiroides. Un paciente falleció por un coma mixedematoso.

**Conclusiones:** los clínicos no solicitan concentraciones de hormonas tiroideas a una alta proporción de pacientes tratados con amiodarona. Aunque la mortalidad debida a estos trastornos suele ser baja, pueden conllevar una importante morbilidad en pacientes con una cardiopatía previa, por lo que es recomendable la monitorización de la función tiroidea durante el tratamiento con el antiarrítmico.

**Palabras clave:** amiodarona, hipertiroidismo, hipotiroidismo, fibrilación auricular, morbilidad cardiovascular.

### ABSTRACT

**Background:** Thyroid dysfunction has been associated with the use of amiodarone.

**Objective:** analyse the epidemiological features and to describe the clinical management of patients with amiodarone-induced thyroid dysfunction in everyday practice.

**Material and Methods:** Two-year retrospective descriptive study of patients with alterations in thyroid hormone levels after treatment with amiodarone.

**Results:** A total of 1626 patients started on amiodarone and in 61% of them no hormonal control was requested. Of the remaining 627 patients, any thyroid dysfunction was detected in 155 (24.7%), 89 men and 66 women. The most frequent thyroid alteration was hypothyroidism (9.7%), followed by hyperthyroidism (8.1%). There were 31 subclinical thyroid dysfunctions (4.9%). Atrial fibrillation was the most frequent arrhythmia (92 %) that prompted the initiation of the antiarrhythmic agent, and the most frequent underlying cardiac disease was hypertensive cardiomyopathy (54%). Thirty-five percent of patients had typical symptoms of thyroid dysfunction. Anti-thyroid antibodies were requested in 56 patients (36%) and they were positive in 13 (23%). In 81 cases (64%), thyroid dysfunction prompted the clinician to withdraw amiodarone, and 40% of them did receive specific treatment. Fifty-four patients (35%) recovered normal thyroid function, whereas 17% remained hyper or hypothyroid. One patient died from myxedema coma.

**Conclusions:** Clinicians did not request serum thyroid hormone levels in a high proportion of patients on amiodarone. Although mortality due to these disorders used to be low, they can carry out an important morbidity in patients with a previous cardiomyopathy. Thus, monitoring thyroid function when on amiodarone is strongly recommended.

**Key words:** Amiodarone, hyperthyroidism, hypothyroidism, atrial fibrillation, cardiovascular morbidity.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander, España.

Correspondencia: Dr. José Luis Hernández Hernández. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. Santander 39008, España. Correo electrónico: hernandezjluis@gmail.com

Recibido: 1 de noviembre 2010. Aceptado: marzo 2011.

Este artículo debe citarse como: Casuso E, Nan D, Hernández JL, García-Regata O, Alonso J, González-Macías J. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. Análisis en condiciones de práctica clínica habitual. Med Int 2011;27(3):231-237.

**L**a amiodarona es un fármaco antiarrítmico de clase III muy utilizado en el tratamiento de las arritmias cardíacas de origen ventricular o supraventricular. Es uno de los agentes antiarrítmicos que ha demostrado su seguridad en pacientes con disfunción ventricular izquierda.<sup>1</sup> Sin embargo, su indicación no está exenta de efectos adversos, algunos de ellos potencialmente graves, como la toxicidad pulmonar, la hepatotoxicidad, la neuropatía periférica y las alteraciones de la función tiroidea.<sup>2,3</sup>

La molécula de amiodarona tiene una gran semejanza estructural con las hormonas tiroideas. Cerca de 40% de su peso corresponde a yodo y el tratamiento crónico con este fármaco se asocia con aumento, de unas cuarenta veces, de las concentraciones plasmáticas y urinarias de yodo. Esta sobrecarga de yodo, por el efecto de complejos mecanismos de autorregulación, induce una disminución franca de la entrada de yodo en el folículo tiroideo y, por lo tanto, inhibe la producción de hormonas tiroideas. Es lo que se conoce como efecto Wolf-Chaikoff. En pacientes con tiroidopatía autoinmune previa se produce una incapacidad para salir de este bloqueo en la síntesis hormonal, y lo que aparece en consecuencia es un hipotiroidismo. Además de este mecanismo, la amiodarona tiene complejos efectos fisiopatológicos en la función tiroidea: por una parte inhibe las enzimas 5'-desyodinasas I y II, lo que impide la conversión de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>. También inhibe la entrada de la T<sub>4</sub> dentro de las células y, por último, tiene un efecto citotóxico directo sobre los folículos tiroideos.<sup>2,4</sup>

Aunque la mayor parte de los pacientes en tratamiento con amiodarona permanece eutiroides, sin embargo, como consecuencia de las interacciones descritas con la producción y síntesis de hormonas tiroideas, pueden aparecer alteraciones en la función del tiroides, que pueden mantenerse de forma subclínica o dar lugar a hiper o hipotiroidismo franco, sobre todo en pacientes crónicamente tratados con el antiarrítmico.<sup>5,6</sup>

Los objetivos de este trabajo fueron: analizar las características epidemiológicas de los pacientes con disfunción tiroidea inducida por amiodarona y describir el tratamiento que los clínicos hacen de dichas alteraciones hormonales, en condiciones de práctica habitual en un hospital universitario de tercer nivel.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo retrospectivo (dos años) de pacientes con alteración de las concentraciones plasmáticas de

hormonas tiroideas tras el inicio del tratamiento con amiodarona. A través del registro informatizado del servicio de Farmacia Hospitalaria de nuestro centro se obtuvo el listado de pacientes que recibieron tratamiento con amiodarona durante su ingreso al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre enero de 2002 y diciembre de 2003. Este centro es un hospital terciario de 1100 camas que ofrece una cobertura sanitaria a un área de unos 350,000 habitantes en la provincia de Cantabria. Se incluyeron los pacientes independientemente de los servicios en los que fueron ingresados, tanto médicos como quirúrgicos.

Para el propósito del estudio se revisaron retrospectivamente los datos de laboratorio de todos los pacientes y se seleccionaron solamente los que tenían alguna determinación de concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas (TSH y T<sub>4</sub> libre -T<sub>4</sub>L-) realizadas una vez iniciado el tratamiento con amiodarona, ya fuera de forma ambulatoria o durante un ingreso posterior y, de ellos, los que tenían tipo de alteración en dichas concentraciones. La determinación de las concentraciones de las hormonas tiroideas se realizó mediante inmunoquimioluminiscencia automatizada en un Advia Centaur XP (Immunoassay System, SIEMENS), con un coeficiente de variación intraensayo <3% e interensayo <7%.

Se consideraron las siguientes categorías en función de las concentraciones séricas hormonales:

1. Normal. TSH y T<sub>4</sub>L dentro del intervalo normal. Los valores de referencia empleados fueron 0.35-5.50 mUI/mL para la TSH y 0.89-1.76 ng/dL para la T<sub>4</sub>L.
2. Hipertiroidismo franco: TSH < 0.35 mUI/mL y T<sub>4</sub>L > 1.76 ng/mL.
3. Hipertiroidismo subclínico: TSH < 0.35 mUI/mL y T<sub>4</sub>L normal.
4. Hipotiroidismo franco: TSH > 10 mUI/mL y T<sub>4</sub>L normal o baja.
5. Hipotiroidismo subclínico: TSH entre 5.50 y 10 mUI/mL y T<sub>4</sub>L normal.
6. Discordante: T<sub>4</sub>L aumentada y TSH normal o alta; o T<sub>4</sub>L baja con TSH normal o baja (no se identificó ningún caso de disfunción tiroidea secundaria a enfermedad hipotálamo-hipofisaria).

Se excluyeron los pacientes con hipo o hipertiroidismo previo al inicio del tratamiento con amiodarona.

En los pacientes con alguna disfunción tiroidea se analizaron: el tipo de cardiopatía de base, la arritmia que motivó

el inicio del fármaco, la indicación concomitante de otros fármacos con potencial acción sobre las hormonas tiroideas y la existencia de una tiroidopatía previa. En los casos de hipo e hipertiroidismo francos se anotaron las manifestaciones clínicas y los resultados de las pruebas complementarias (ecografía, gammagrafía y determinación de anticuerpos antitiroideos –anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina–). Se analizaron también las determinaciones hormonales posteriores a la detección de la disfunción tiroidea y hasta su resolución, los tratamientos recibidos y su duración. Finalmente, se anotaron las variables de la evolución clínica de los pacientes, incluidas la mortalidad y su relación con la disfunción tiroidea inducida por la amiodarona. El análisis descriptivo de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0 (Chicago, Illinois).

## RESULTADOS

Iniciaron el tratamiento con amiodarona 1626 pacientes a su ingreso hospitalario en el periodo de estudio. De ellos, 1027 eran varones (63.2%) y 599 mujeres. La media de la edad fue de  $72 \pm 12$  años. En 999 pacientes (61%) no se realizó ningún control de hormonas tiroideas después de iniciado el tratamiento.

De los 627 casos que disponían de al menos una determinación hormonal tras el inicio del antiarrítmico, 155 pacientes (24.7%) tuvieron alguna alteración tiroidea. De ellos, 89 eran varones y 66 mujeres con una media de edad de  $73 \pm 12$  años. En cuanto a las alteraciones tiroideas que se objetivaron (Figura 1), la más frecuente fue el hipotiroidismo franco con 61 casos (9.7%), seguido del hipertiroidismo franco con 51 (8.1%). Además, se objetivaron 31 alteraciones hormonales subclínicas, 21 hipotiroidismos (3.3%) y 10 hipertiroidismos (1.6%). En 12 casos los resultados hormonales fueron discordantes (1.9%).

En cuanto a la indicación del tratamiento con amiodarona, en 92% de los casos ( $n=143$ ) la arritmia más frecuente fue la fibrilación auricular seguida de la taquicardia ventricular (9 casos, 6%) y de otras arritmias en 2% de los pacientes (dos aleteos auriculares y una displasia arritmogénica del ventrículo derecho).

La enfermedad cardíaca de base más frecuente de estos pacientes fue la miocardiopatía hipertensiva, que se observó en 68 pacientes (54%), seguida de la cardiopatía isquémica en 35 (28%) y de la valvular en 20 (16%).

En 5% de los casos (ocho pacientes) se objetivó una tiroidopatía previa al inicio del tratamiento, siendo ésta en todos los casos un bocio multinodular. En ocho pacientes se comprobó el consumo de otros fármacos con potencial influencia sobre la función tiroidea (seis casos tratados con corticoides, uno con fenitoína y otro con haloperidol), pero en todos ellos el comienzo del tratamiento con la amiodarona fue posterior al inicio de dichos fármacos.

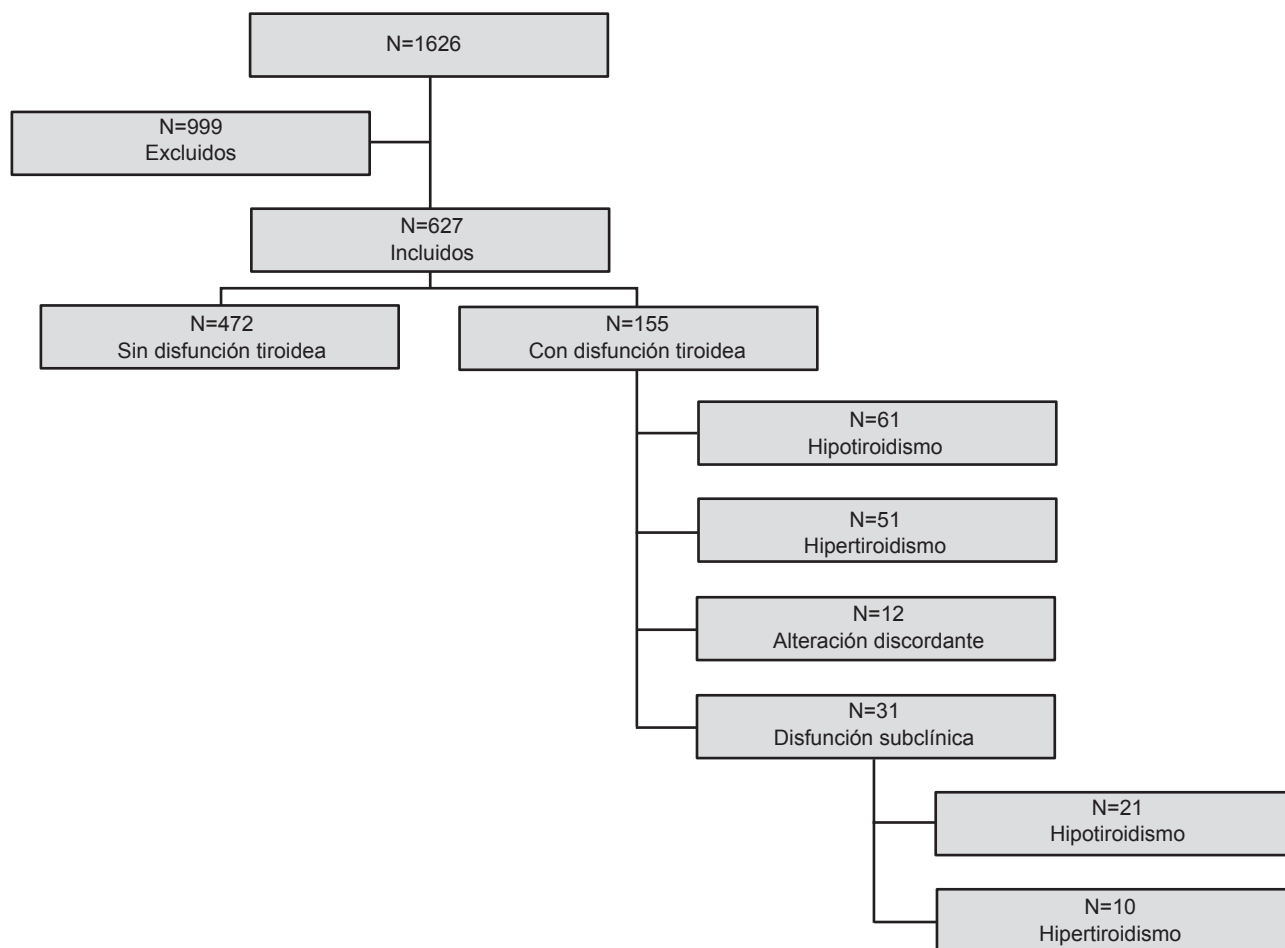
El 35% de los pacientes tuvo síntomas característicos de disfunción tiroidea (Cuadro 1). Las manifestaciones más frecuentes fueron: astenia (33 casos, 26%) y fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida (22 casos, 17%), aunque en ningún caso se objetivó una fibrilación auricular “de novo”.

En cuanto a las pruebas complementarias (Cuadro 2), la ecografía se solicitó a 23 pacientes con disfunción tiroidea inducida por amiodarona, con incremento del tamaño glandular en 13 casos, un nódulo único en cinco y disminución del tamaño tiroideo en un paciente. Se realizó una gammagrafía tiroidea a 17 pacientes que fue patológica en todos ellos: en siete se objetivó una hipocaptación como consecuencia de una destrucción de la glándula, en ocho casos se objetivaron zonas de hipercaptación y, en los dos restantes se encontraron zonas mixtas hipo e hipercaptantes. La determinación de anticuerpos antitiroideos se solicitó a 56 pacientes (36%) y fueron positivos en 13 (23%): siete con hipotiroidismo y seis con hipertiroidismo.

La alteración tiroidea indujo al clínico a retirar la amiodarona en 81 casos (64%). Recibieron tratamiento con L-tiroxina 39 pacientes, metimazol 15, propiltiouracilo (PTU) 3, yodo 3, y se administraron corticoides o la combinación de un betabloqueador con metimazol o PTU, en un caso, respectivamente. Recuperaron la función tiroidea normal 54 pacientes (35%), mientras que 26 quedaron con hipo o hipertiroidismo, respectivamente (17%). Un paciente falleció por un coma mixedematoso y otro paciente requirió ingreso hospitalario por un hipotiroidismo que posteriormente se relacionó con el tratamiento con amiodarona.

## DISCUSIÓN

Varios días después del inicio del tratamiento con amiodarona se elevan las concentraciones séricas de TSH que raramente alcanzan las 10 mUI/mL y que retorna a las concentraciones



**Figura 1.** Distribución de los pacientes analizados en el estudio y las alteraciones tiroideas halladas.

basales en 4 a 8 semanas. También pueden producirse aumentos o descensos de las concentraciones de TSH durante cortos periodos en pacientes eutiroideos, que suele ser el reflejo de episodios subclínicos de hiper o hipotiroidismo.<sup>7,8</sup> Para complicar más este escenario, los individuos con enfermedades no tiroideas pueden también manifestar alteraciones de estas hormonas, incluida la TSH. En este sentido, aunque el ingreso hospitalario no es el mejor momento para evaluar la función tiroidea, dada la influencia que sobre ella pueden tener los procesos agudos, sí puede representar una buena oportunidad para solicitar una primera determinación hormonal, sobre todo para compararla con las concentraciones de hormonas tiroideas durante el tratamiento crónico, que es lo realmente útil para detectar estas alteraciones y tratarlas adecuadamente. Se puede argumentar que en los pacientes

analizados en este trabajo, no se solicitaron las concentraciones hormonales durante el ingreso en el que se inició el tratamiento con amiodarona, debido al conocimiento de que no era el momento más apropiado. Sin embargo, esta hipótesis queda razonablemente descartada, al menos en la mayoría de los casos, por el hecho de que a 61% de los pacientes a los que se les prescribió este fármaco durante su ingreso hospitalario, no se les solicitó ninguna determinación de la función tiroidea, ni basal ni en ningún momento posterior al inicio del tratamiento, ni por los especialistas hospitalarios ni tampoco por sus médicos de atención primaria. Esto va en contra de la mayor parte de las recomendaciones que aconsejan, como mínimo, solicitar una determinación basal de TSH y de anticuerpos antitiroideos en los pacientes que comienzan con el antiaritmico.<sup>9,10</sup>

**Cuadro 1.** Características epidemiológicas generales y manifestaciones clínicas de los pacientes con disfunción tiroidea inducida por amiodarona.

<i>Características y manifestaciones</i>	<i>n</i>
Varones	89
Edad (m±DS)	73 ± 12
Cardiopatía previa	
• Hipertensiva	68
• Isquémica	35
• Valvular	20
Indicación de la amiodarona	
• Fibrilación auricular	143
• Taquicardia ventricular	9
• Otras	3
Síntomas	
• Hipotiroidismo	
• Fatiga	34
• Aumento peso	8
• Somnolencia	7
• Bradipsiquia	7
• Estreñimiento	6
• Piel seca	3
• Sensibilidad al frío	3
• Mixedema	2
• Coma	1
• Hipertiroidismo	
• Arritmia	24
• Adelgazamiento	11
• Temblor	9
• Nerviosismo	9
• Debilidad muscular	8
• Intolerancia al calor	5
• Diarrea	4

La prevalencia de alteraciones en la función tiroidea en los pacientes a quienes se solicitaron hormonas es de cerca de 25%, similar a la descrita por otros autores.<sup>2,5,6</sup> Si comparamos esta prevalencia con la de disfunción tiroidea en zonas geográficas con baja ingestión de yodo, como en la que está situada nuestra población, encontramos que las alteraciones tiroideas son más prevalentes entre los pacientes que siguen un tratamiento con amiodarona.<sup>11,12</sup> En cuanto a la prevalencia de alteraciones tiroideas clínicas, ésta es ligeramente superior a la descrita en otras series en el caso del hipotiroidismo y ligeramente inferior en el caso del hipertiroidismo franco,<sup>2,5,6</sup> si tenemos en cuenta que nos encontramos en una zona geográfica que clásicamente se caracterizaba por una ingestión deficitaria

**Cuadro 2.** Resultados de las pruebas complementarias solicitadas.

<i>Prueba y resultado</i>	<i>n</i>
Ecografía tiroidea	
• No se solicitó	132
• Normal	4
• Bocio multinodular	9
• Nódulo único	5
• Disminución del tamaño	4
• Aumento del tamaño	1
Gammagrafía tiroidea	
• No se solicitó	114
• Hipercaptación	8
• Hipocaptación	7
• Otros	2
Anticuerpos antitiroideos	
• No se solicitaron	99
• Negativos	43
• Ac antiperoxidasa (+)	8
• Ac antitiroglobulina (+)	2
• Ambos (+)	3

**Cuadro 3.** Tratamiento y evolución clínica de los pacientes con disfunción tiroidea por amiodarona.

<i>Tratamiento y evolución</i>	<i>n</i>
Tratamiento	
• Retiro de la amiodarona	81
• L-tiroxina	39
• Metimazol	15
• Propiltiouracilo (PTU)	3
• Yodo	3
• Corticoides	1
• β-Bloqueador + metimazol	1
• β-Bloqueador + PTU	1
Evolución clínica	
• Eutiroidismo	54
• Hipotiroidismo	26
• Hipertiroidismo	26
• Exitus relacionado	1

de yodo. Podríamos explicar estas diferencias con base en que quizá esa ingestión deficitaria de yodo ya no es tan importante en nuestra región, por lo que la prevalencia de estas alteraciones se acerca más a la de zonas con ingestión normal de yodo.

Los síntomas que originan estas alteraciones no son despreciables; los más comunes de la disfunción tiroidea. En el hipertiroidismo la manifestación más frecuente fue

la arritmia; muchos de los síntomas asociados pueden estar enmascarados por el bloqueo adrenérgico que induce el fármaco. En los casos de hipotiroidismo, lo más frecuentemente referido por los pacientes fue la astenia o la fatiga. Sin embargo, no debe olvidarse que todos estos pacientes tenían una cardiopatía de base que pudo contribuir a la aparición de ese síntoma.<sup>2,8,13</sup> En una cuarta parte de los pacientes a los que se solicitó la determinación de anticuerpos antitiroideos, éstos fueron positivos, lo que presumiblemente implica mayor predisposición a las alteraciones tiroideas, sobre todo hipotiroidismo, como se ha descrito en series previas.<sup>10,14</sup>

La amiodarona se retiró en 64% de los pacientes, a quienes se recomendó este tratamiento para tratamiento de la disfunción tiroidea, sobre todo en los casos de hipertiroidismo, que puede mantenerse junto con tratamiento con L-tiroxina en los casos de hipotiroidismo, siempre y cuando no sea posible sustituirlo por otro antiarrítmico.<sup>9,13,16-18</sup> Además, hay que tener en cuenta que la vida media de eliminación de la amiodarona es de aproximadamente 100 días, por lo que los efectos del fármaco van a estar presentes hasta pasado un tiempo desde su retiro. En estos pacientes se requiere tratamiento farmacológico para restaurar la función tiroidea, además de retirar la amiodarona si es posible.<sup>4,19</sup> En nuestra serie fue necesario administrar tratamiento hormonal sustitutivo a 39 pacientes con hipotiroidismo y 23 con hipertiroidismo requirieron tratamiento con distintas pautas terapéuticas. A pesar de estas intervenciones, sólo 35% recuperaron la función tiroidea. En ningún caso fue necesaria la cirugía para el control de los síntomas, de acuerdo con la mayor parte de los trabajos previos.<sup>20</sup>

La mortalidad asociada con estas alteraciones fue baja. Sin embargo, conviene recordar que los pacientes que reciben amiodarona suelen tener una cardiopatía de base y, en ellos, una situación de hiper o hipofunción tiroidea puede descompensar su enfermedad cardíaca, empeorando considerablemente su pronóstico. Se han planteado varias formas de intentar disminuir los efectos adversos relacionados con la amiodarona. Hace poco se conocieron los datos del estudio CONVERT que pretendía averiguar si la administración de este fármaco durante periodos cortos reducía los efectos adversos sin disminuir su eficacia terapéutica. Contrariamente a lo esperado por los autores, la administración episódica de amiodarona en pacientes con fibrilación auricular persistente recurrente, com-

rado con la administración continua, aumentó el número de recidivas de la arritmia sin disminuir la morbilidad asociada con el fármaco.<sup>21</sup> La introducción al mercado de la dronedarona, un nuevo derivado de la amiodarona libre de yodo y con un perfil farmacológico similar, puede resolver el problema de la disfunción tiroidea, como se desprende de los datos del estudio ATHENA publicados recientemente.<sup>22</sup>

Nuestro estudio tiene como limitaciones su carácter descriptivo, la ausencia de un grupo control que no recibiera tratamiento con amiodarona y, sobre todo, el elevado número de pacientes a los que no se les solicitaron concentraciones séricas de hormonas tiroideas tras iniciar el fármaco y que no han sido analizados. Esto hace imposible conocer la prevalencia real de esta disfunción tiroidea en nuestro medio. Sin embargo, pensamos que su fortaleza radica en el hecho de que ofrece una perspectiva clara de la práctica clínica habitual en el tratamiento de estos pacientes, lo que puede servir para mejorar el cuidado de los mismos.

En resumen, la amiodarona es un fármaco muy prescrito en la práctica clínica diaria, aunque no está exento de efectos adversos, como la disfunción tiroidea, cuya prevalencia no es desdeñable. Aunque la mortalidad debida a estos trastornos suele ser baja, pueden conllevar una morbilidad importante en pacientes con una cardiopatía previa, por lo que es recomendable la monitorización de la función tiroidea antes del inicio y durante el tratamiento crónico con el antiarrítmico.

## REFERENCIAS

1. Green HL, Graham EL, Werner JA, Sears GK, et al. Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1114-1128.
2. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarona on Thyroid function. *Annals of Internal Medicine* 1997;126-1:63-73.
3. Vasallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: An evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298:1312-1322.
4. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews* 2001;22:240-254.
5. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000;76:133-140.
6. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118:706-714.
7. Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:269-278.



8. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormones and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-509.
9. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998;79:121-127.
10. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic Amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28-34.
11. Galofré JC, García-Mayor RV, Fluiters E, Fernández-Calvet L, et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 1994;6:49-54.
12. Díez JJ, Molina I, Ibars MT. Prevalence of thyroid dysfunction in adults over age 60 years from an urban community. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:480-485.
13. Alyan O, Arda K, Ozdemir O, Acu B, et al. Differential diagnosis and clinical course of amiodarone induced thyroid dysfunction. *Med Sci Monit* 2003;9:117-122.
14. Batchelor EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershtman JM; SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007;120:880-885.
15. Younis N, el-Houni A, Soran H, Jones IR. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Hosp Med* 2002;63:546-548.
16. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice guidelines subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med* 2000;160:1741-1748.
17. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002;105:1275-1277.
18. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: Results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2930-2933.
19. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Liparulo L, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:812-818.
20. Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M, Joris J, Hennen G. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: is there is a place for surgery? *World J Surg* 1993;17:622-626.
21. Ahmed S, Rienstra M, Crijns HJ, Links TP, et al. CONVERT Investigators. Continuous vs episodic prophylactic treatment with amiodarone for the prevention of atrial fibrillation. *JAMA* 2008;300:1784-1792.
22. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678.