

ENDOCRINOLOGÍA

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA INDUCIDA POR EL USO DE AMIODARONA

Natalia Lo Zhang*

SUMMARY

Amiodarone is a highly effective agent for the prophylaxis and treatment of many cardiac rhythm disturbances, like paroxysmal atrial fibrillation until life threatening ventricular tachyarrhythmia. They are related with several pathogenetic mechanisms like disturbance of thyroid iodine autoregulation, thyroid cytotoxicity, autoimmunity effects on the thyroid and interactions of amiodarone with the thyroid hormone receptor. It may cause an increase in serum levels of thyroxine, reverse triiodothyronine, and thyroid-stimulating hormone

and a decrease in serum triiodothyronine levels.

INTRODUCCIÓN

La amiodarona es una droga aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) en 1985, para el tratamiento de arritmias ventriculares serias, como lo es la taquicardia supraventricular paroxística, flutter y fibrilación atrial^{1, 2}. En comparación con otros medicamentos, esta para ser segura en pacientes con disfunción ventricular izquierda^{1, 2, 4}. Además reduce las complicaciones inmediatas y tardías de pacientes con fibrilación atrial posterior a una

cirugía cardiaca electiva, también disminuye la posibilidad de muerte secundario a complicación cardiaca relacionado a infarto agudo del miocardio, aunque los efectos tardíos que esta produce son cuestionados^{2, 3, 4, 5}. La disfunción de la glándula tiroidea producida por la amiodarona se estima alrededor de un 2 a 24%, de casos nuevos, siendo así un 1 al 23% para el caso de tirotoxicosis, y 1 a 32% para el caso de hipotiroidismo². El objetivo de esta revisión es analizar los mecanismos fisiopatológicos por el cual la amiodarona produce cambios en la función tiroidea.

* Médico General.
Telef. 8701077. Email: natlozh@gmail.com

EFFECTOS DE LA AMIODARONA EN LA GLÁNDULA TIROIDEA.

Se caracteriza por ser un derivado benzofurán, el 37% de su peso es yodo orgánico, solo el 10% es desionizado a yodo libre ². Si se utiliza una dosis de 200 a 600 mg / dl de amiodarona diario en forma crónica, se encontraría un promedio de 75 a 225 mg de yodo orgánico libre en el cuerpo, del cual solo un 10% es desionizado. Si el requerimiento diario de yodo es de 0.2 a 0.8, se ha visto que los pacientes que ingieren amiodarona, el pool de yodo va estar aumentado, secundario a la mayor cantidad de yodo libre; incluso se dice que hay un incremento de 40 veces de su nivel tanto en plasma como a nivel urinario ^{1, 2}. Por lo tanto, la dinámica tiroidea cambia en todos los pacientes que reciben amiodarona ². Entre los mecanismos por los cuales actúa en la disfunción tiroidea

- ✓ Efecto dado en relación al eje hipófisis- tiroides
- ✓ Citotoxicidad tiroidea
- ✓ Efecto autoinmune en la tiroides

EFFECTO DADO EN RELACIÓN AL EJE HIPÓFISIS-TIROIDES

Hay disminución de la desyodación de la tiroxina a triyodotironina

(T₃) por inhibición de la 5- yodotironina desionidaza, produciendo un aumento sérico de tiroxina y triyodotironina reversa (T₃R) y una disminución de la triyodotiroxina ^{2, 3, 4, 5}. La amiodarona inhibe la entrada de la hormona tiroidea a los tejidos periféricos; los elementos anteriores, contribuyen al aumento sérico de T₄ y disminuye la concentración de T₃ en pacientes eutiroideos que reciben amiodarona por largo tiempo ^{4, 5, 6}. La administración de ésta, se ha relacionado con la dosis, el tiempo de uso, el cual tiende a repercutir en la concentración de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH), si se utiliza una dosis de 200- 400mg diarios, los niveles séricos de la TSH suelen ser normales, aunque se ha observado aumento de la TSH en pacientes que reciben amiodarona intravenosa ^{4, 7}. Con uso de altas dosis de amiodarona, puede ocurrir aumento sérico en la concentración de TSH, que puede ocurrir en los primeros meses del tratamiento, pero generalmente tiende después a retornar a la normalidad ^{3, 4, 7, 8}. Se ha visto que la amiodarona puede ejercer un efecto directo en la síntesis y secreción del TSH a nivel hipofisiario, igualmente se ha visto que este aumento se relaciona con la inhibición de la 5- desionidaza, el cual es la encargada de convertir de T₄ a T₃ ^{4, 6, 9}.

EFFECTO AUTOINMUNE EN LA TIROIDES

El exceso de yodo liberado por la amiodarona puede estar involucrado en el desarrollo del fenómeno autoinmune, estos anticuerpos podrían detectarse en tratamientos con amiodarona no mayor a 6 meses ^{1, 3, 4}. Este fenómeno es atribuido por el efecto tóxico y transitorio de la amiodarona en la tiroides, originando los autoantígenos que repercuten en la glándula, esto es uno de los mecanismos de origen, pero no se ha confirmado en muchos estudios realizados ^{2, 4}.

CITOTOXICIDAD TIROIDEA

Tanto la amiodarona como sus metabolitos pueden ejercer un efecto citotóxico a nivel de la glándula, afectando así los folículos tiroideos, y crea, una incapacidad en la organificación del yodo ^{3, 4, 10}. Se ha sugerido que este mecanismo se debe al efecto directo de la droga sobre las células tiroideas, el cual, el exceso de liberación de yodo proveniente de la amiodarona puede contribuir al efecto tóxico ^{1, 2, 4}. Últimamente se ha mostrado que las células tiroideas utilizan mecanismos de estrés oxidativo y aumentan los niveles de peróxido, ocasionando así, procesos de apoptosis, necrosis, distorsión de

la arquitectura tiroidea, infiltración de macrófagos, inclusión de cuerpos, dilatación del retículo endoplásmico⁴. El principal metabolito de la amiodarona es el DEA, que se considera que ejerce un efecto más citotóxico que la misma amiodarona, su concentración intratiroidea parece ser más alta que la amiodarona administrada vía parenteral dentro de las células tiroideas⁴.

INTERACCIÓN DE LA AMIODARONA CON LOS RECEPTORES DE LA HORMONA TIROIDEA

Con la inhibición de la 5- desionidasa, la amiodarona puede inducir un “hipotiroidismo like”, esto relacionado con la disminución del número de receptores de catecolaminas y por disminución del efecto de la T_3 sobre los receptores beta adrenérgicos^{2, 4}. Se ha visto que en corazones de cerdos, el tratamiento con amiodarona disminuye la capacidad de unión con los receptores beta adrenérgicos y de los canales de calcio, encontrándose que la capacidad de unión de T_3 no había cambiado, por lo tanto, la

amiodarona no induce ninguna disminución funcional de los receptores de T_3 ⁴. Estas observaciones sugieren que la baja densidad de receptores beta adrenérgicos dada por la amiodarona está relacionada con el antagonismo de T_3 a nivel de las células cardíacas².

RESUMEN

La amiodarona es una droga aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) en 1985, para el tratamiento de arritmias ventriculares serias, como lo es la taquicardia supraventricular paroxística, fluter y fibrilación atrial. La disfunción de la glándula tiroidea producida por la amiodarona se estima alrededor de un 2 a 24%, de casos nuevos, siendo así un 1 al 23% para el caso de tirotoxicosis, y 1 a 32% para el caso de hipotiroidismo. Los mecanismos por los cuales actúa en la disfunción tiroidea: efecto dado en relación al eje hipófisis-tiroides, citotoxicidad tiroidea, efecto autoinmune en la tiroides.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Angelo A, Harjai MD, Kishore J, Licata MD. Effect of Amiodarone on Thyroid Function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73
- 2- Bartelena L, Bogazzi F, Braverman L, Martino E. The effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocrine Reviews* 22 (2): 240-254, 2001
- 3- Bednarek-Tupikowska G, Bugajski J, Filus A, Kuliczowska J. Amiodarone and the thyroid gland. *Postepy Hig Med Dosw.* 2004 Apr 20;58:216-25.
- 4- Burgess JR, Claxton S, Donovan S, Greenaway TM, Hoffman L, Loughhead M, Sinha SN. Amiodarone-associated thyrotoxicosis: an indication for thyroidectomy. *Aust N Z J Surg.* 2000 Mar;70(3):174-8.
- 5- Davies DW, Newman CM, Price A, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79; 121-127.
- 6- De Luis Roman D, Hervilla Ezquerro S, Lahera Vargas M, Maldonado Castro G, Zurita Sepulveda P. Amiodarone and the thyroid. *Rev Clin Esp.* 1999 Apr; 199(4):227-32.
- 7- Gentiloni Silveri N, Mazzone M, Testa A, Ursella S. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006 Sep-Oct;10(5):269-78
- 8- Maji D. Hyperthyroidism. *J Indian Med Assoc.* 2006 Oct;104(10):563-4, 566-7.
- 9- Saikia UK, Saikia M. Drug-induced thyroid disorders. *J Indian Med Assoc.* 2006 Oct;104(10):583, 585-7, 600.
- 10- Sandhu RS, Davies PH. Amiodarone induced thyroid dysfunction: pathophysiology, diagnosis and management. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2001 Jun; 20(2):105-16.