



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

Comportamiento de la TSH y la T4 en una cohorte de pacientes con arritmia cardiaca tratados con amiodarona u otros antiarrítmicos *Behavior of TSH and T4 in a cohort of patients with cardiac arrhythmia treated with amiodarone or other antiarrhythmics*

Erwing A. Vargas, MD.⁽¹⁾; Javier D. González, MD.⁽¹⁾; María T. Pérez, MD.⁽¹⁾; Carlos E. Granados, MD.⁽¹⁾; Efraín A. Gómez, MD.⁽²⁾

Bogotá, DC., Colombia.

La amiodarona es uno de los antiarrítmicos de uso más extendido, pero de la misma forma es un medicamento con efectos adversos bien conocidos y a múltiples niveles; uno de los más importantes es el que se describe para el tejido tiroideo. Cerca de 80% de los pacientes que la toman de forma indefinida, presentarán algún efecto adverso; sin embargo, menos de 15% la suspenderán.

En la glándula tiroideas, los mecanismos de lesión se relacionan, por su semejanza estructural, con la levotiroxina, la liberación de altas concentraciones de yodo y la inducción de reactividad inmune, entre otras. No obstante, la mayoría de los pacientes permanece eutiroideos.

Este estudio describe la variación de la función tiroidea a corto plazo, en 77 pacientes que recibieron diferentes tipos de antiarrítmicos, que no tenían factores de riesgo asociados a disfunción tiroidea, y que se reclutaron en el servicio de hospitalización. Se tomaron muestras de TSH al inicio y al cabo de tres meses de seguimiento.

Se observaron niveles de TSH normales en 26% (43 pacientes) y tendencia a valores más altos en el control al tercer mes en el grupo medicado con amiodarona. De manera adicional, se describió una proporción mayor de trastornos de la función de la glándula tiroideas en la población masculina.

PALABRAS CLAVE: amiodarona, antiarrítmicos, función tiroidea, hipotiroidismo

Aminodarone is one of the most widespread used antiarrhythmics, but in the same way it is a medicine with well known side-effects at multiple levels; one of the most important ones is described for the thyroid tissue. Almost 80% of patients that receive it for an indefinite time will present an adverse effect; nevertheless, only less than 15% will discontinue it.

Injury mechanisms are related, because of its structural similitude, to those of levothyroxine, with liberation of high iodine concentrations and induction of immune reactivity, among others. However, most patients remain in euthyroid state.

This study describes thyroid function variation at short term in 77 patients that received different type of antiarrhythmics, that had no risk factors associated to thyroid dysfunction and that were recruited in the hospital ward. TSH samples were taken at the beginning of the study and at three months of follow-up.

26% (43 patients) had normal TSH plasma levels with a tendency to higher value levels after 3 months in the group receiving amiodarone. Additionally, a higher proportion of thyroid gland disorders were described in the male population.

KEY WORDS: aminodarone, antiarrhythmics, thyroid function, hypothyroidism.

(Rev Colomb Cardiol 2008; 15: 161-164)

(1) Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, DC., Colombia.

(2) Unidad de Cuidado Coronario y Falla cardíaca, Fundación Clínica Abood Shaio, Bogotá, DC., Colombia.

Correspondencia: Dr. Erwing Arturo Vargas Sáenz. Calle 2 No. 20 A-04. Teléfono: 2468744. Bogotá, DC., Colombia.

Recibido: 08/02/08. Aprobado: 06/05/08.

Introducción

La amiodarona (clorhidrato de 2-butil-3-benzofuranil4-[2-(dimetilamino) etoxi]-3,5-diiodofenil cetona) es uno de los antiarrítmicos de uso más extendido en la práctica clínica, dada su eficacia comprobada en diversos escenarios tanto en urgencias, como en manejo ambulatorio y cuidado crítico (1).

El medicamento se distribuye de forma amplia hacia diversos tejidos (adiposo, parénquima pulmonar, tejido renal y esquelético, entre otros); sin embargo, el más relevante al momento de establecer los efectos adversos, es el tejido tiroideo (2).

La vida media del medicamento es prolongada (eliminación terminal promedio $52,6 \pm 23,7$ días), tanto por sus características inherentes como por la presencia de uno de sus metabolitos activos: la desetilamiodarona (vida media $61,2 \pm 31,2$ días luego de la suspensión) (3).

Sus mecanismos de acción permiten clasificarla en cualquiera de los grupos de antiarrítmicos de Vaughan-Williams y en conjunto, contribuyen a su eficacia (4).

Se considera que cerca de 80% de los pacientes que reciben amiodarona de manera indefinida, en algún momento de su tratamiento reportarán algún efecto adverso asociado con este medicamento; sin embargo, en menos de 15% de los casos, se indica su suspensión (2). Los mecanismos que se asocian a la toxicidad son numerosos: la acumulación de sustancias, tales como yodo, la misma amiodarona o sus metabolitos, el desarrollo de fosfolipidosis secundaria a la inhibición de fosfolipasa por el medicamento, la generación de formas reactivas de oxígeno, la alteración en la función celular o el daño mediado por el sistema inmunológico. La mayoría de estos efectos no se relaciona con la dosis diaria aunque tal vez sí con la dosis acumulada y el tiempo de administración (5).

Varias características hacen que pueda afectar la función tiroidea: su estructura se asemeja a la de la tiroxina, su molécula contiene alta concentración de yodo que se libera en el organismo e induce reactividad inmune hacia la glándula, entre otras. Los efectos sobre la tiroides son tan importantes que para algunos investigadores, prácticamente todos los pacientes que la reciben presentarán efectos fisiológicos secundarios y, en algunos casos, habrá evidencia de alteraciones asociadas en las pruebas de función de dicho órgano. No obstante, la mayoría de los pacientes permanecen eutiroideos (6, 7).

Este estudio pretende describir el comportamiento de la función tiroidea a corto plazo en una cohorte de pacientes que recibieron diferentes tipos de antiarrítmicos.

Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, quienes se internaron en la Fundación Clínica Abood Shaio por cualquier indicación y quienes durante el curso de su hospitalización iniciaron tratamiento con antiarrítmicos. Dentro de las primeras 24 horas siguientes al inicio de la terapia, se tomaron datos demográficos y se obtuvieron muestras de sangre para medición de TSH y T4. Se realizaron controles telefónicos mensuales para determinar la continuidad de la medicación o posibles efectos adversos, y al cabo de tres meses de seguimiento se tomó una nueva muestra de sangre para medición de TSH y T4.

Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de trastornos tiroideos, renales e hipofisiarios, o que previamente ingirieran medicamentos con efectos conocidos sobre la función tiroidea (litio, yodo, tiroxina, corticoides o amiodarona).

Como herramienta para tal fin, se desarrolló un cuestionario, el cual se sometió a una prueba piloto en la población y recibió la aprobación del Comité de Ética e Investigaciones de la Fundación.

El análisis de T4 (RF 5,13-14,06 $\mu\text{g}/\text{dL}$) y TSH (RF 0,270-4,20 $\mu\text{U}/\text{mL}$) en las muestras recolectadas, se realizó en el equipo Elecsys 1010, analizador inmunológico automático que se basa en el sistema de detección electroquimioluminiscencia (ECL), con reactivos marca Roche Diagnostics® necesarios para la medición de estas hormonas.

Se efectuó un análisis univariado basado en medidas de dispersión para variables cuantitativas y determinación de frecuencias para variables categóricas. Además, se realizó un análisis bivariado según género y grupos de edad. La comparación de grupos se hizo con base en diferencia de medias. El análisis de los datos se llevó a cabo en Stata 9,0.

Resultados

Se obtuvo una población de 77 pacientes, cuyas características demográficas se describen en la tabla 1. Predominó el género masculino y la frecuencia de uso de amiodarona fue de 48%. El 70% de los pacientes entraron al estudio con indicación de manejo antiarrítmico por fibrilación auricular, en quienes se

detectaron niveles anormales de hormonas tiroideas en una proporción mayor a la que se esperada para la población general (Figura 1).

Tabla 1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

Primera toma de muestras		
Pacientes	77	
· Hombres	49	63,64%
· Mujeres	28	36,36%
Medicamentos		
· Amiodarona	37	48,05%
· Metoprolol	26	33,77%
· Betametildigoxina	11	14,29%
· Propranolol	1	1,30%
· Propafenona	2	2,60%
Segunda toma de muestras		
Pacientes	42	
· Hombres	28	66,66%
· Mujeres	14	33,33%
Medicamentos		
· Amiodarona	24	57,14%
· Metoprolol	15	35,71%
· Betametildigoxina	3	7,14%
· Propranolol	1	2,38%
Indicaciones		
Taquicardia supraventricular	19	24,68%
Infarto agudo del miocardio	1	1,30%
Fibrilación auricular	54	70,13%
Taquicardia ventricular	3	3,90%
Edad		
30 a 59 años	21	27,63%
· Hombres	15	19,73%
· Mujeres	6	7,89%
60 a 79 años	37	48,68%
· Hombres	26	34,21%
· Mujeres	11	14,47%
80 años y mayores	18	24,68%
· Hombres	8	10,52%
· Mujeres	10	14,16%

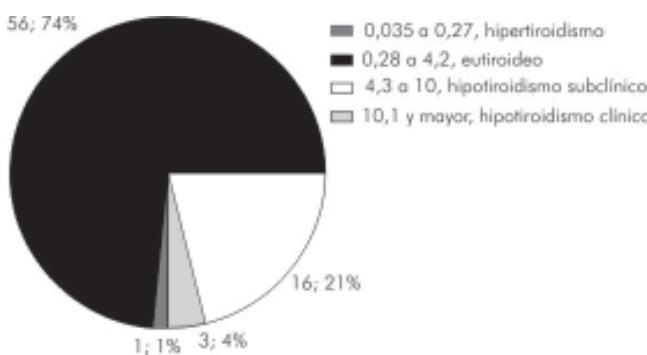


Figura 1. Distribución de valores de TSH en la primera muestra.

Sólo 23 pacientes de la muestra continuaron con la medicación antiarrítmica al cabo del tiempo de observación y seguimiento; los demás la suspendieron por varias razones (Tabla 2). En la primera muestra, 19 pacientes presentaron niveles de TSH en rangos anormales; en la segunda la proporción de pacientes con pruebas de función tiroidea alteradas, aumentó (41,86% en la segunda toma vs. 25,01% en la primera).

Tabla 2
CAUSAS DE SUSPENSIÓN DE LA MEDICACIÓN

Causa	n	Porcentaje
Indicación médica	22	88
Evento adverso	3	12
Total	25	48,15

En quienes se tomaron las dos muestras de sangre (43 pacientes), se evidenció aumento en el promedio de TSH (Tabla 3), sin significancia estadística (TSH 1: 3.1042 vs. TSH 2: 5.5438 con $p = 0,0644$), mientras que los valores de T4 total sí presentaron una variación estadísticamente significativa pero sin implicación clínica (promedio T4 primera toma 6.629 vs. T4 segunda toma: 7.088 con $p = 0,0230$). Cuando se compararon los valores de TSH discriminados para cada medicamento, no se evidenció diferencia significativa en ninguna de las dos tomas entre ambos grupos (Tabla 3). Además, se observa que el promedio de amiodarona con respecto a los otros medicamentos, no demuestra diferencias significativas en la segunda toma (Tabla 4).

Así mismo, se describe una proporción mayor de trastornos de la función de la glándula tiroideas en la población masculina, contrario a lo que usualmente se acepta.

Tabla 3
PROMEDIOS DE NIVELES DE TSH SEGÚN MEDICAMENTO, PRIMERA Y SEGUNDA TOMA

	Niveles de TSH	
	Primera toma	Segunda toma
Promedio general	3.394	5.4813
Amiodarona	3.7806	6.3835
Metoprolol	2.637	4.14
Betametildigoxina	4.083	3.576
Propranolol	3.48	9.66
Propafenona	1.865	0.0

Tabla 4

COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE TSH DE AMIODARONA CON RESPECTO AL PROMEDIO DE TSH DE OTROS ANTIARRÍTMICOS (PRIMERA Y SEGUNDA TOMA)

Grupos	TSH primera muestra			TSH segunda muestra		
	Promedio	SD	p	Promedio	SD	p
Amiodarona	3.0272	3.01		6.3835	1.66	
Otros medicamentos	3.7806	4.96	0.423	4.3418	2.68	0.447

Se encontró mayor proporción de pacientes con trastornos de la función tiroidea cuando se hizo control al tercer mes, y se notó una leve preponderancia de dichas alteraciones cuando se evaluó de forma individual el grupo de pacientes medicados con amiodarona. Sin embargo, estos hallazgos carecieron de significancia estadística, lo que podría atribuirse al tamaño de la población estudiada y al seguimiento incompleto de la población analizada en principio.

Limitaciones del estudio

Hubo pérdidas en el seguimiento a un alto porcentaje de pacientes, ya que pasados los tres meses no fue posible ubicarlos por diversas razones: cambios de institución por la entidad prestadora de salud, cambio de domicilio, viaje a otra ciudad, entre otras.

Discusión

Varios estudios demuestran que la toma de amiodarona es un claro factor de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea, en especial cuando se usa de forma prolongada (7-9). En este estudio se evaluó la magnitud de dicha alteración y se comparó con grupos de pacientes que recibieran otros medicamentos antiarrítmicos; pese a ello, el seguimiento no pudo completarse por condiciones diversas, lo cual hace que las conclusiones pierdan peso.

Se destaca el hecho de encontrar una inusitada prevalencia de alteraciones en la función de la glándula tiroideas, dentro de una población sin aparentes factores de riesgo y en hombres. Esto podría sugerir una mayor frecuencia de este trastorno a la que describe la literatura en ese tipo de pacientes (10, 11), e implicaciones obvias en salud pública, y plantearía la necesidad de iniciar estudios más amplios en nuestra población.

Si bien el poder del estudio está limitado por el seguimiento de los pacientes y por la muestra relativamente pequeña, se podría sugerir una tendencia a niveles de TSH mayores entre la población que recibe amiodarona con respecto a los otros medicamentos evaluados, como lo describe la literatura, lo cual deberá ser evaluado para nuestra población en estudios con mayor poder estadístico.

Fuentes de financiación

Este trabajo forma parte del grupo de investigación Tiroides y Corazón, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Fue financiado con recursos para la investigación de la Universidad Nacional de Colombia en la Convocatoria de Investigación 2006 de la Vicerrectoría de Investigación en la modalidad «Apoyo a programas de posgrado: Tesis de maestría y especialidad en el área de la salud».

Agradecimientos

Al Profesor Jorge Eduardo Caminos Pinzón y a María Fernanda Garcés, del Departamento de Ciencias Fisiológicas, así como al cuerpo directivo de UNISALUD sede Bogotá y a su laboratorio, por el apoyo en el almacenamiento y procesamiento de las muestras. De igual forma, a la Enfermera Francy Janeth Jaramillo Forero, por su colaboración en la toma de las muestras; y a Jazmín Sandino y José Fernando Romero, estudiantes de pregrado de la carrera de Medicina, cuyo trabajo en la selección de pacientes y toma de las muestras fue fundamental.

Bibliografía

1. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Patel HM, Luck JC. Amiodarone: clinical trials. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 64-72.
2. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician* 2003; 68: 2189-2196.
3. Jurgens G, Graudal NA, Kampmann JP. Therapeutic drug monitoring of antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (7): 647-663.
4. Connolly S. Evidence-based analysis of amiodarone. Efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025-34.
5. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. *PACE* 1998; 21: 108-120.
6. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1741-1748.
7. Iervasi G, Clerico A, Bonini R, Manfredi C, Berti S, et al. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 275-280.
8. 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.
9. Olmos M. Alteraciones de la función tiroidea en pacientes tratados crónicamente con bajas dosis de amiodarona. Trabajo de grado (Maestría en Toxicología). Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Área de Toxicología; Bogotá: 2002. p. 81.
10. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 481-93.
11. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-234.