



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Hipotiroidismo en el anciano. Reflexiones a  
propósito de un caso.

Hypothyroidism in the elderly. A case report.

Autor

Marta Iguaz Buisan

Director

Beatriz Gamboa Huarte

Facultad de Medicina / Universidad de Zaragoza

2019

# INDICE

ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN .....	4
PALABRAS CLAVE.....	5
KEY WORDS .....	5
JUSTIFICACIÓN .....	6
MATERIAL Y MÉTODOS .....	7
CASO CLÍNICO: ENFERMEDAD ACTUAL .....	8
ENFERMEDAD ACTUAL.....	8
MOTIVO DE INGRESO .....	8
ANTECEDENTES DE INTERÉS.....	8
HISTORIA FARMACOLÓGICA .....	8
RAMs (según consta en historia clínica electrónica).....	8
TRATAMIENTO HABITUAL .....	8
EXPLORACIÓN FÍSICA .....	8
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS .....	9
VALORACIÓN GERIÁTRICA.....	11
EVOLUCIÓN .....	11
DIAGNÓSTICO PRINCIPAL.....	11
DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS .....	11
TRATAMIENTO AL ALTA.....	11
REVISIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA.....	11
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES .....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29

# ABREVIATURAS

AACE: American Association of Clinical Endocrinology.

AHA: American Heart Association.

ATA: American Thyroid Association.

ATPO: anticuerpos anti-tiroperoxidasa.

ACxFA: arritmia cardiaca por fibrilación auricular.

D<sub>L</sub>CO: capacidad de difusión del monóxido de carbono.

DM: diabetes mellitus.

ECG: electrocardiograma.

EEl: extremidades inferiores.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FA: fibrilación auricular.

GFR: tasa de filtrado glomerular.

GFR-MDRD: fórmula para la estimación del filtrado glomerular. Estadios de la enfermedad renal crónica (CKD STAGE):

- Estadio 1:  $\geq 90$ ;
- Estadio 2: 60-89;
- Estadio 3: 30-59;
  - 3a: 45-59
  - 3b: 30-44
- Estadio 4: 15-29
- Estadio 5:  $< 15$

I-131: terapia de yodo radiactivo.

K: Potasio.

L.p.m: latidos por minuto.

MAP: médico de atención primaria.

Mcg: microgramos.

MG: miligramos.

Na: Sodio.

ProBNP: péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B.

RAMs: reacciones adversas a medicamentos.

RDW: amplitud de distribución eritrocitaria.

SPMSQ: Cuestionario portátil breve del estado mental de Pfeiffer.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TIBC: capacidad total de fijación del hierro/la capacidad de unión de la transferrina al hierro.

$\mu$ UI: microunidades internacionales por mililitro.

VCM: volumen corpuscular medio.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

# RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de edad avanzada, con antecedentes personales de bocio multinodular tóxico tratado con I131, y que posteriormente desarrolló un episodio de fibrilación auricular, sin otra patología subyacente que lo justificase. Es tratada definitivamente con Amiodarona y Sintrom. Sin controles posteriores. La paciente comienza a presentar debilidad, letargia y bradicardia, que la conducen a un episodio de caída desde una mínima altura con resultado de fractura de radio y cúbito distal, intraarticular. En el servicio de Urgencias se realizan pruebas complementarias llegando al diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada y se propone ingreso para su tratamiento. En la unidad de Geriátrica se realiza extracción sanguínea para realizar perfil geriátrico ordinario. TSH y FT4 avalan la existencia de un hipotiroidismo primario, y justificarían la semiología. Como entidad responsable de la misma, se atribuye al uso continuado de amiodarona y a la inexistencia de controles analíticos periódicos.

El hipotiroidismo es la situación que resulta de la disminución de la producción de Tiroxina (T4) y Triyodotironina (T3). Puede ser primario o central, según el mecanismo de producción. Las disfunciones tiroideas son prevalentes en la población anciana, y conviven con otros diagnósticos, muchas veces cardiológicos. Entre ellos, la fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente. Se han demostrado claras asociaciones entre la patología tiroidea y la fibrilación auricular. Al ser permanente, el tratamiento de esta patología se debe elegir con cuidado sabiendo que el paciente lo llevará de por vida, siendo en algunos casos necesario el control de diferentes parámetros cada cierto tiempo. Es el caso de la amiodarona, que por ser uno de los fármacos más usados en la práctica clínica, debe controlarse estrictamente para evitar la aparición de trastornos tiroideos que son los más frecuentes bien descritos en la literatura.

El manejo de las enfermedades en este grupo de edad hoy en día es muy complejo, ya que no solo se trata la patología que se tiene delante, sino que lo que se pueda hacer por mejorar la situación actual, influirá positiva o negativamente en el resto de los problemas que el paciente padezca.

# ABSTRACT

The case of an elderly woman with a personal history of toxic multinodular goiter treated with I131 was presented. Subsequently she developed an episode of atrial fibrillation, with no other underlying pathology to justify it. It is treated definitively with amiodarone and Sintrom. Not later checks can be found. The patient begins to present weakness, lethargy and bradycardia, which lead to an episode of fall from a minimum height with a result of fracture of distal radius and ulna. In the emergency department, complementary tests are carried out, reaching the diagnosis of decompensated heart failure and the patient was proposed to admission for treatment. In the geriatric's unit, blood extraction is done to perform an ordinary geriatric profile. TSH and FT4 endorse the existence of a primary hypothyroidism and justify the semiology. As a responsible entity, the continued use of amiodarone and to the absence of periodic analytical controls it is attributed to the situation.

Hypothyroidism is the situation that results from the decrease in the production of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). It can be primary or central, depending on the production mechanism. Thyroid dysfunctions are prevalent in the elderly, and coexist with other diagnoses, often cardiac. Among them, atrial fibrillation is the most frequent sustained arrhythmia. Clear associations have been shown between thyroid pathology and atrial fibrillation. As being permanent, the treatment of this pathology should be chosen with care knowing that the patient will take it for life, being in some cases necessary the control of different parameters every certain time. It is the case of amiodarone, which is one of the most used drugs in clinical practice, and it should be controlled strictly to avoid the onset of thyroid disorders that are the most common well described in the literature.

The management of diseases in this age group today is very complex, because is not only the pathology that we have before, but what we can do to improve the current situation, will influence positively or negatively in the rest of the problems that the patient suffers.

## PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo, anciano, edad avanzada, tratamiento, fibrilación auricular, amiodarona, hipotiroidismo por amiodarona.

## KEY WORDS

Hypothyroidism, primary hypothyroidism, elderly, management, therapy, atrial fibrillation, amiodarone-induced hypothyroidism.

# JUSTIFICACIÓN

A propósito de un caso clínico que presencié durante mi rotatorio médico de sexto curso, he realizado una revisión bibliográfica del tema. Cuento con la autorización verbal de la paciente para su presentación anónima.

Las enfermedades que afectan al tiroides presentan alta prevalencia en la población general, alrededor de un 10%. En la disfunción tiroidea se puede diferenciar entre el hipertiroidismo que presenta una prevalencia en torno al 0.8% y el hipotiroidismo, más prevalente, con cifras en torno al 9.1%. En concreto este último, el hipotiroidismo, está presente en el 1-2% de la población anciana.

La coexistencia de múltiples patologías en este grupo poblacional y las interferencias que se producen entre ellas hace necesario una reflexión sobre la forma de abordar las enfermedades, y la iatrogenia que supone el tratamiento de una sola condición sin tener en cuenta la repercusión en el resto del síndrome, que puede suponer una afectación positiva o negativa.

El uso de la amiodarona es común por su potencial efecto antiarrítmico, y uno de sus efectos secundarios más importantes es la afectación de la glándula tiroidea, por su alto contenido en yodo, siendo más frecuente que la presentación sea como hipotiroidismo.

El caso que se presenta es el de una mujer de edad avanzada, con patología previa conocida, que facilita la aparición de trastornos tiroideos y que hace recomendable un control periódico de las hormonas tiroideas.

# MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión bibliográfica en relación con la presentación de alteraciones tiroideas (especificando como buscador principal hipotiroidismo) en el anciano, y además posteriormente se amplía la búsqueda para obtener información sobre el hipotiroidismo por amiodarona. Para llevar a cabo la tarea se realizan búsquedas en diferentes bases de datos:

- Google académico con los términos: hypothyroidism, elderly, management. Se ha restringido la búsqueda a artículos publicados desde 2009, en inglés, ordenados de mayor a menor relevancia. Se han encontrado: 192 artículos.
- Google académico con los términos: hypothyroidism, elderly, atrial fibrillation, management. Se restringe la búsqueda a los artículos publicados desde el 2009, en inglés, y ordenados de mayor a menor relevancia, encontrándose 1650 artículos.
- Otra búsqueda se ha realizado en la base de datos PubMed, usando los términos hypothyroidism AND elderly AND atrial fibrillation. Se ha restringido la búsqueda a los últimos 10 años, humano, idioma inglés, texto gratuito completo, obteniéndose 27 resultados.
- Otra búsqueda se realiza en la base de datos PubMed, usando los términos hypothyroidism AND amiodarone-induced. Se ha restringido la búsqueda a los últimos diez años, artículos en inglés, texto gratuito completo, edades 65+, obteniéndose 6 resultados.
- En la base de datos del CSIC (ÍNDICES-CSIC) se realiza una búsqueda por campos usando para el título del documento los términos hipotiroidismo y anciano. Se restringe la búsqueda a los último 20 años, encontrándose 4 artículos.

Tras una lectura crítica de los resúmenes, se desechan aquellos artículos que no tienen el hipotiroidismo como patología principal, con la amiodarona como fármaco causal.

Se realiza una selección de los posibles artículos de interés y una lectura detallada de los relacionados con el tema en análisis, desechando aquellos que no se ajustan al tema. Se seleccionan aquellos que abordan la relación hipotiroidismo y amiodarona, resultando del total 29.

Después de la lectura crítica de los 29 artículos, se extraen de ellos nuevos artículos de interés para la elaboración del trabajo, y se usan finalmente 60 artículos.



# CASO CLÍNICO: ENFERMEDAD ACTUAL

## ENFERMEDAD ACTUAL

Mujer de 91 años que acude a Urgencias remitida por su MAP. Refiere caída accidental desde la cama hace unos 4 días, con contusión en mano derecha, presentando dolor e impotencia funcional progresiva. Además, es evidente el deterioro del estado general con tendencia a la somnolencia y disnea progresiva, que últimamente se había hecho de reposo, con ortopnea y oliguria según cuenta. Sin tos o expectoración. No clínica infecciosa.

## MOTIVO DE INGRESO

Insuficiencia cardíaca. Caída accidental.

## ANTECEDENTES DE INTERÉS

Médicos: ACxFA permanente. Hipertensión arterial. Coxartrosis. Gonartrosis. Lumbalgia. Bocio multinodular tóxico (tratado con I131 en 2007). Anemia ferropénica. Insuficiencia renal crónica. Pancreatitis aguda (2017). Colangitis (2017).

Intervenciones quirúrgicas: artroplastia de rodilla izquierda y faquectomía ojo derecho.

## HISTORIA FARMACOLÓGICA

RAMS (según consta en historia clínica electrónica)

Intolerancia a la lactosa. Intolerancia a la Codeína y Morfina, Fentanilo, Tramadol, Rivotril, Hidromorfona, Buprenorfina.

## TRATAMIENTO HABITUAL

- OMEPRAZOL 20MG
- LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA 100MG/25MG
- ADIRO 100MG
- TRANGOREX 200MG
- SEGURIL 40MG

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Tensión arterial: 143/82. Frecuencia cardíaca: 51 l.p.m.. Temperatura: 36,1°C. Saturación de oxígeno: 87%. Glucosa: 119 mg/dL.

Consciente, reactiva, colaboradora, eupneica en decúbito. Normohidratada. Palidez cutánea. No ingurgitación yugular. Auscultación cardíaca: tonos apagados. No auscultación de soplos. Arrítmico a unos 50 latidos por minuto. Auscultación pulmonar: Crepitantes hasta campos medios. Abdomen blando y depresible a la palpación, no doloroso, sin masas ni megalias. Ruidos hidroaéreos conservados. EEII: Edema en con fovea en zona pretibial que se extiende hasta la rodilla. Signos de insuficiencia venosa crónica. Úlcera vascular en extremidad inferior derecha en zona tibial con apósito limpio. Sin focalidad neurológica. Bradipsiquia.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- ECG (realizado en Urgencias): fibrilación auricular a 55 latidos por minuto, irregular, eje QRS -30° QRS 0,12 ausencia de crecimiento de R de V1 a V5 y ondas T aplanadas en II, III, aVF. (Figura 1)
- Análítica de sangre periférica (perfil geriátrico): Leucocitos:  $6.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; Neutrófilos: 73.8%; Linfocitos: 12.2% Monocitos: 8.7%; Hematíes:  $3.03 \times 10^6/\text{mm}^3$ ; Hemoglobina: 9 g/dL; Hematocrito: 27.3%; VCM: 90.2 fl; RDW: 14.3; Plaquetas:  $246 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; VSG: 50 mm/hora; Glucosa: 79 mg/dL; Urea: 143 mg/dL; Creatinina 2.63 mg/dL; FG-MDRD: 15 mL/m/1,73<sup>2</sup>; Ácido Úrico: 8.8 mg/dL; Albúmina: 3.9 g/dL; Proteínas Totales: 6 g/dL; Colesterol Total: 163 mg/dL; Na: 144 mEq/L; K: 3.9 g/dL; Enzimas hepáticas: en rangos de normalidad; Hierro: 57 µg/dL; Transferrina: 176 mg/dL; TIBC: 251 µg/dL; Índice de Saturación: 22.7%; Ferritina: 87 ng/mL; **TSH (Tirotropina): >100 µUI/mL (0.27-4.20); Tiroxina libre (FT4): 0.30 ng/mL (0.93-1.7);** Vitamina B<sub>12</sub>: 501 pg/mL; Ácido Fólico: 8.7 ng/mL; **ProBNP: 1119 pg/mL (0-222).**
- Análítica de sangre periférica (una semana después del ingreso): **TSH: >100 µUI/mL; Tiroxina libre (FT4): 0,51 ng/dL. ProBNP: 1178 pg/mL.**
- Radiografía muñeca (anteroposterior y lateral): Fractura distal de cúbito y radio distal no desplazada. (Figuras 2 y 3)
- Radiografía de tórax (proyección anteroposterior): Cardiomegalia. Patrón intersticial compatible con descompensación cardiaca. (Figura 4)

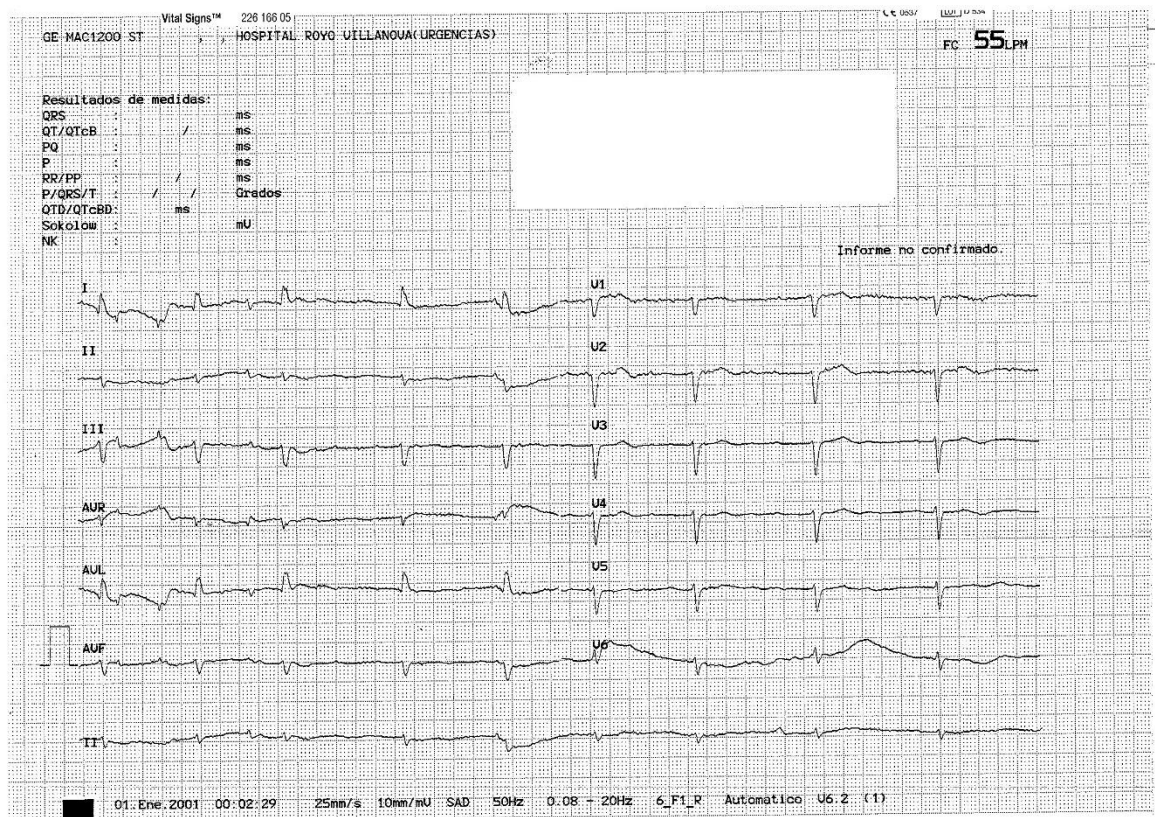


Figura 1. ECG realizado en Urgencias.



Figuras 2 y 3. Radiografía anteroposterior y lateral realizadas en Urgencias. Las flechas indican las líneas de fractura.

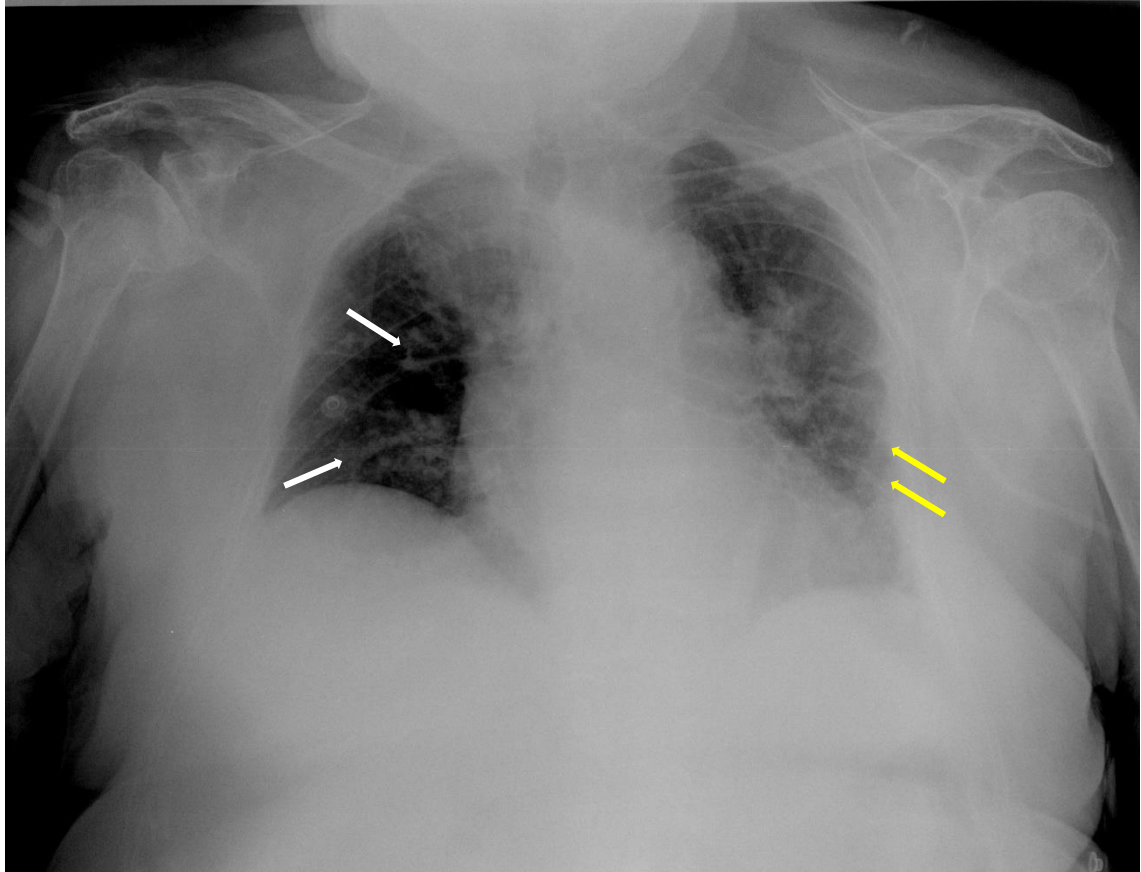


Figura 4. Radiografía anteroposterior realizada en Urgencias. Las flechas blancas señalan la distribución vascular. Las flechas amarillas señalan las líneas B de Kerley.

## VALORACIÓN GERIÁTRICA

\*Ambiental: vive en domicilio, con el marido y una hija.

\*Funcional: Índice de Barthel previo 15/100. Actual: 0/100

\*Cognitiva: SPMSQ 4 errores.

## EVOLUCIÓN

La paciente ingresa en la unidad de Geriátrica con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (primer episodio). Al ingreso se solicita analítica con perfil geriátrico. En la primera impresión en planta llama la atención la bradipsiquia, la bradicardia y como único síntoma de descompensación cardiaca los crepitantes pulmonares. Se reciben los análisis solicitados al ingreso en planta. El dato más destacable es una TSH > 100  $\mu$ UI/dL con T4 0,3 ng/dL. Con la sospecha de hipotiroidismo secundario al uso prolongado de amiodarona, se suspende y se inicia tiroxina de 50 mcg cada 24 horas. A partir de frecuencias de 60 latidos por minuto se introduce Bisoprolol a dosis de 1,25 mg/12 horas. Durante el ingreso es valorada por el servicio de traumatología que mantiene la inmovilización del brazo derecho y pauta revisión a los 15 días del alta.

## DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

Hipotiroidismo secundario a amiodarona.

## DIAGNÓSTICOS SECUNDARIOS

Fractura cubito y radio distal. Contusión extremidad superior derecha. Bradicardia farmacológica. Insuficiencia cardiaca (primer episodio). Enfermedad renal crónica estadio 4. Anemia mixta por hipotiroidismo y enfermedad renal.

## TRATAMIENTO AL ALTA

Género de vida el previo al ingreso. Dieta habitual. Medicación:

- ADIRO 100: 0-1-0.
- LOSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA 100/25: 1-0-0.
- MOVICOL 13.5: 1 sobre diario.
- EMCONCOR COR 2.5: 1/2-0-1/2.
- PARACETAMOL 1 GR: 1-1-1.
- EUTIROX 100: 1-0-0.

## REVISIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA

La paciente se traslada y fija su residencia permanente en Aragón en 2004. Desde 2005 a 2009 la paciente es controlada en el servicio de Endocrinología tras establecer el diagnóstico de bocio multinodular tóxico. Inicialmente es controlada con antitiroideos y en 2007 cambia su tratamiento y pasa a recibir terapia con I131. La última analítica con hormonas tiroideas que consta en la historia clínica electrónica es en marzo de 2013 con valores dentro de la normalidad.

En agosto de 2013, es derivada por su médico de atención primaria a Urgencias, siendo diagnosticada de fibrilación auricular. Inicia tratamiento con Acenocumarol y Diltiazem y es derivada a consultas de cardiología.

En octubre de 2013 nuestra paciente es vista por el servicio de Cardiología, que remite la siguiente valoración: "Paciente con hipertensión arterial y antecedente personal de

taquicardias, que ya fue estudiada en Granada, pero según relata, las taquicardias últimamente eran más frecuentes. En ese contexto acudió a Urgencias por ACxFA y se inició anticoagulación oral con Sintrom. En el momento de la consulta se encuentra asintomática. ECG ritmo sinusal normal. Exploración física normal. TA 160/70. Ecografía: ventrículo izquierdo, no dilatado, ligera hipertrofia del ventrículo izquierdo, con contractilidad global y segmentaria. Aurícula izquierda dilatada, resto de cavidades normales. Esclerosis de válvulas. Insuficiencia Mitral e Insuficiencia aórtica ligeras.” Como resultado de la consulta, se modifica su tratamiento: se inicia Trangorex en vez de Masdil, y se añade Losartán/Hidroclorotiazida, continuando con Sintrom según pauta. Finaliza los controles programados en Cardiología en octubre de 2016, cuando es remitida para su control al médico de atención primaria con la siguiente anotación “Fibrilación auricular paroxística sin datos de cardiopatía, clínicamente asintomática, sin signos de insuficiencia cardíaca, ritmo sinusal a 80 latidos por minuto. Tratamiento al alta: mantener Sintrom y Trangorex, con control por parte del especialista de atención primaria”.

En mayo de 2017 se suspende el Sintrom a criterio del médico de atención primaria, y se inicia Adiro a dosis de 300 mg/día, que posteriormente se sustituye por dosis de 100 mg/día.

En el intervalo de tiempo entre 2013 hasta 2016 se realizan controles periódicos de las hormonas tiroideas, manteniéndose en rango hasta la última realizada en octubre de 2016 cuando la paciente es dada de alta, por parte de cardiología pasando al control de su médico de atención primaria. Posteriormente no hay registros analíticos de hormonas tiroideas.

# DISCUSIÓN

El hipotiroidismo es la situación que resulta de la disminución de la producción de Tiroxina (T4) y Triyodotironina (T3). La síntesis de la T4 y T3 está regulada por la TSH, que se produce en la hipófisis, y tienen como misión fundamental regular las reacciones metabólicas del organismo. Pueden producirse alteraciones en cualquier nivel del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, y según dónde se localice esta alteración, se puede clasificar el hipotiroidismo como<sup>1</sup>:

- Hipotiroidismo primario: forma más frecuente de presentación. Causada por la incapacidad de la glándula tiroidea para la producción y secreción de T4 y T3, con un aumento de secreción de Tirotropina (TSH).
- Hipotiroidismo central: debido a una alteración hipofisaria que provoca un descenso en la secreción de TSH (Secundario) o una alteración que provoca la disminución de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) (Terciario). Ambas causas son consideradas centrales. Mayoritariamente la TSH se presenta normal o baja, pero inapropiada para el nivel bajo de T4 y T3.

Los niveles de hormona tiroidea están estrictamente regulados por la TSH a través de un mecanismo endocrino de retroalimentación negativa. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) es liberada desde el hipotálamo, y se encarga de estimular la producción hipofisaria de la hormona estimulante del tiroides (TSH), que a su vez es la encargada de la estimulación tiroidea para que se produzca T4 y T3<sup>2</sup>.

Son estas últimas, las hormonas tiroideas (T3 y T4) las encargadas de llevar a cabo el mecanismo de retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis para controlar la liberación de TRH y TSH respectivamente (Figura 5). En conclusión, son ambos, el hipotálamo y la hipófisis los encargados de actuar como un termostato para mantener los niveles de hormonas tiroideas dentro del estrecho rango de la normalidad. Dada la variabilidad que existe entre individuos en cuanto al considerado valor de normalidad, y la gran sensibilidad que tiene la hipófisis a las perturbaciones, se toma como referencia clínica los niveles de TSH para valorar el estado y los problemas de la glándula tiroides<sup>3</sup>.

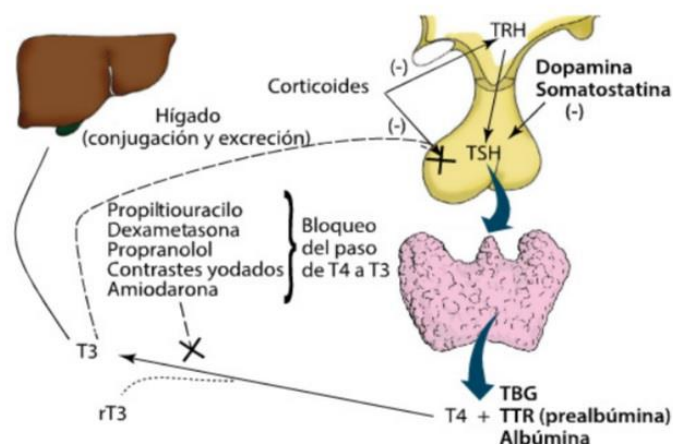


Figura 5. Eje hipotálamo-hipofisario-tiroides.



El folículo es la unidad anatómica básica que conforma la glándula tiroides (Figura 6). Está formado por células cuboideas, que son las encargadas de producir y rodear el coloide. Su principal componente es la tiroglobulina, que es la molécula precursora de T3 y T4. Tal y como se ha comentado previamente, la síntesis de éstas viene determinada por los niveles de TSH, pero para que se produzcan, es necesario la presencia del yodo. Este oligoelemento que se obtiene en la dieta en forma de yoduro se almacena en el coloide y se une a la tiroglobulina para formar las hormonas tiroideas.

De esta forma puede entenderse al yodo como el segundo regulador de la glándula, ya que una concentración excesiva de yodo inhibe la formación de T4 y T3, lo que se conoce como efecto Wolff-Chaikoff. Por el contrario, un déficit de yodo aumenta la vascularización de la glándula, estimulando así una mayor captación de yodo. Son inhibidores de la secreción de TSH la somatostatina, la dopamina y los glucocorticoides.



Figura 6<sup>4</sup>. Histología folículo tiroideo.

La patología tiroidea y en concreto el hipotiroidismo es una de las causas más frecuente de consulta en endocrinología. Afecta más frecuentemente a mujeres de edad avanzada. La prevalencia global<sup>5</sup> varía del 0.2% al 5.3% en Europa<sup>5,6</sup> y se sitúa entre el 0.3% y el 3.7% en los Estados Unidos<sup>5,7</sup>.

En España, con la realización del di@bet.es Study<sup>8</sup>, se determinó una prevalencia del hipotiroidismo de 9.1% [IC 95% 8.2– 10.0], que engloba las prevalencias de las tres situaciones a estudio: el hipotiroidismo tratado 4.2% [IC 95% 3.6–4.9], el hipotiroidismo subclínico sin tratar 4.6% [IC 95% 4.0–5.2], y el hipotiroidismo clínico no tratado 0.3% [IC 95% 0.1–0.5].

El hipotiroidismo puede deberse a varias situaciones nosológicas, y se clasifica en<sup>9</sup>:

- Primario (95%)

- Déficit de Yodo. Es la causa más frecuente globalmente<sup>9,10</sup>. La recomendación de consumo diaria es de 150 µg para la población general y entre 225 y 350 µg durante el embarazo y la lactancia.
- Enfermedad autoinmune: Tiroiditis de Hashimoto.
- Hipotiroidismo congénito: paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH.
- Posterior a tratamiento con yodo radioactivo (I-131) o radioterapia cervical (por enfermedad de Hodgkin, linfoma o cáncer de cuello o cabeza).
- Extracción por medio de cirugía de una parte o la totalidad de la glándula tiroides.
- Ingesta excesiva de yodo (Efecto Wolff-Chaikoff).
- Tiroiditis: subaguda o silente.
- Hipoplasia o aplasia tiroidea, tiroides ectópico.
- Déficit congénito de biosíntesis de hormonas tiroideas
- Fármacos: litio, antitiroideos, amiodarona, inhibidores de las tirosincinasas (sunitinib: induce el hipotiroidismo por las alteraciones en el metabolismo T4 y T3)<sup>9,11</sup>.
- Hipofisario/hipotalámico (5%)
  - Hipopituitarismo: congénito, adenoma hipofisario, cirugía o radioterapia hipofisaria, enfermedades infiltrativas<sup>9,12</sup>.

No existe consenso entre las diferentes asociaciones internacionales y nacionales para realizar un cribado o prestar especial atención a algunos grupos de pacientes. En sus guías de manejo, por ejemplo, la ATA (American Thyroid Association) recomienda el cribado de rutina en todos los adultos, empezando a los 35 años y luego cada 5 años<sup>9,13</sup>. La AACE (American Association of Clinical Endocrinology) recomienda la monitorización de la TSH en pacientes ancianos sin especificar a partir de qué edad, y sobre todo en mujeres<sup>9,14</sup>. En contraposición el grupo de trabajo sobre servicios preventivos de los Estados Unidos (Task Force) no recomienda el cribado de rutina de patología tiroidea en adultos<sup>9,15</sup>.

Si se analiza el último estudio que se llevó a cabo en la población española (Di@bet.es Study<sup>8</sup>) se identifican varios factores de riesgo que nos pueden orientar a pensar en este diagnóstico. Entre los factores de riesgo estudiados se encuentran: la edad, tener más de 70 años OR=1.18 [0.74–1.89] con p=0.548; ser mujer OR=2.52 [1.92–3.30] con p<0.001; ATPO(IU/L) entre 20 y 50 OR=2.49 [1.68–3.71] y p<0.001; Yodo Urinario (µg/g creatinina) >300 OR=3.68 [2.10–6.46] y p<0.001; índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>) 25–30 OR=1.08 [0.80–1.45] y p=0.632; área de residencia centro del país OR=1.55 [1.21–1.97] y p<0.001.

También son factores de riesgo para hipotiroidismo primario la hemitiroidectomía previa, demostrado con un estudio retrospectivo posquirúrgico en el que la prevalencia fue del 32,8%<sup>16,17</sup>. También la existencia de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, haber sido tratado con yodo radiactivo o medicamentos antitiroideos, haber recibido radioterapia en el cuello o en la parte superior del cuello<sup>9,18</sup> y tomar medicamentos como litio o amiodarona.<sup>9,19</sup>

Existen diversas manifestaciones clínicas del hipotiroidismo sin que ninguna de ellas sea lo suficientemente sensible o específica para asegurarnos el diagnóstico con total certeza. La mayoría de estas manifestaciones se deben a que ese déficit de hormonas tiroideas produce el



enlentecimiento general de todos los procesos metabólicos. Es necesario pensar en esta entidad ante la presencia de síntomas<sup>20,21,22</sup> (Tabla 1; elaboración propia).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más habituales en personas de edad avanzada	
Piel seca	
Caída de cabello	
Edema facial y periorbitario	
Neurológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parestesias (síndrome del túnel carpiano)</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Demencia</li> </ul>
Psiquiátricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión</li> <li>• Apatía</li> <li>• Psicosis</li> <li>• Disfunción cognitiva</li> </ul>
Metabólicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganancia de peso</li> <li>• Hipercolesterolemia</li> <li>• Hipertrigliceridemia</li> <li>• Edema periférico</li> </ul>
Musculoesquelético	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miopatías</li> <li>• Artritis/Artralgias</li> </ul>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradicardia</li> <li>• Insuficiencia cardiaca</li> <li>• Derrame pericárdico</li> </ul>

El cuadro será más o menos grave según el grado de alteración hormonal, el tiempo de evolución, la edad de nuestro paciente y la existencia o no de patología concomitante. Es importante destacar que los sujetos de edad avanzada, como en otras patologías, tienden a presentar menos síntomas, y cuando están presentes, son más larvados e inespecíficos<sup>16,23</sup>, como es nuestro caso con 91 años, fibrilación auricular como signo de enfermedad cardiaca asociada que es derivada a Urgencias por un síndrome geriátrico como es la caída.

Dada la baja especificidad de los síntomas, el diagnóstico depende de la determinación de TSH (Figura 7). Es la prueba más sensible y específica para detectar hipotiroidismo en pacientes ambulatorios. Si la TSH está elevada (niveles por encima de 4 uU/ml) se recomienda completar la analítica con una determinación de T4L, cuyos valores de normalidad deben encontrarse en el rango 0,8-1,9 ng/dl. Cuando el valor esté por debajo del límite inferior confirmará la sospecha de hipotiroidismo primario.<sup>1,24</sup>

- Hipotiroidismo primario → ↑ TSH, ↓ T4, ↓ T3
- Hipotiroidismo subclínico → ↑ TSH, T4 N, T3 N
- Hipotiroidismo central → ↓/N TSH, ↓ T4, ↓ T3

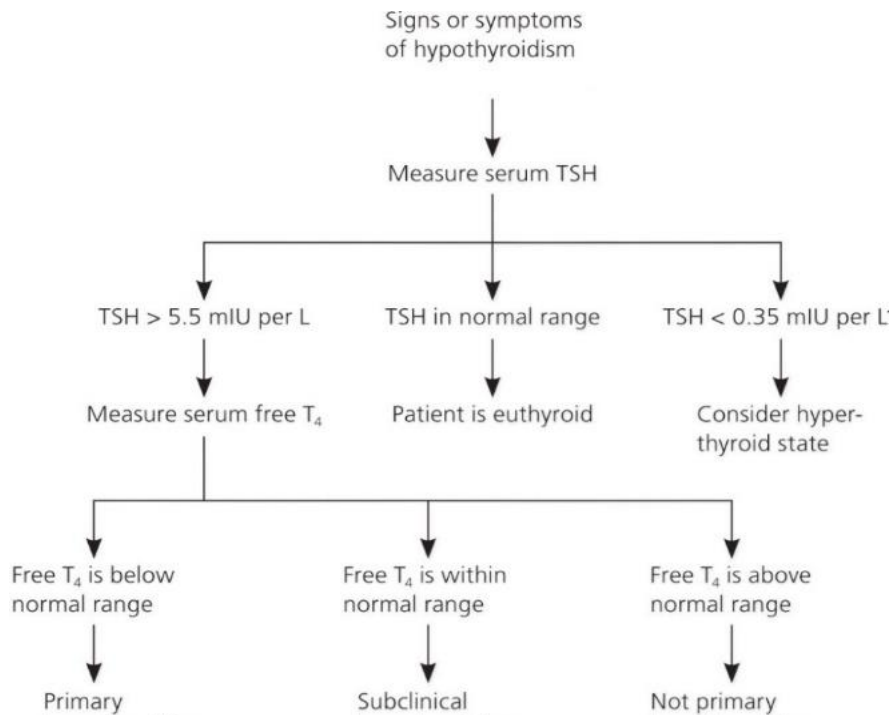


Figura 7. Evaluación de la sospecha de hipotiroidismo. Adapted with permission from Levy EG, Ridgway EC, Wartofsky L. Algorithms for diagnosis and management of thyroid disorders. <http://www.thyroidtoday.com/ExpertOpinions/ThyroidDiseaseAlgorithms.pdf>.

Sin embargo, la TSH aislada no será útil para realizar el diagnóstico en los casos de hipotiroidismo central, en pacientes hospitalizados (síndrome del eutiroides enfermo) y en pacientes en tratamiento con fármacos que afecten a la secreción de TSH como son la dopamina, fenitoína, los glucocorticoides y los análogos de somatostatina que disminuyen la secreción de TSH. Tampoco será útil la determinación en aquellos pacientes que tomen antagonistas dopaminérgicos, amiodarona o los contrastes yodados orales ya que aumentan la secreción de TSH<sup>2,25</sup>.

Para el tratamiento del hipotiroidismo, se dispone actualmente de hormonas sintéticas, la levotiroxina (L-T4) y la liotironina (L-T3).<sup>1,26</sup> El tratamiento de elección es la Levotiroxina en monoterapia. Debido a que algunos pacientes persisten con clínica se planteó el uso de un tratamiento combinado con levotiroxina y liotironina pensando en la posibilidad de que la combinación otorgara un mayor beneficio. Tras la realización de metaanálisis<sup>11,27</sup> no se encuentra diferencia en la efectividad de la combinación versus la monoterapia en diferentes síntomas como depresión [0,07 (IC 95% -0,20-0,34)], ansiedad [0,00 (IC 95% -0,12-0,11)], fatiga [-0,12 (IC 95% -0,33-0,09)], calidad de vida [0,03 (IC 95% -0,09-0,15)], tampoco para el cambio de peso, niveles de colesterol y triglicéridos. Así mismo, no hubo diferencias en cuanto a los efectos secundarios, encontrándose los mismos en ambos tratamientos.

El hipotiroidismo no se puede curar, pero un tratamiento adecuado revierte las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo y mantiene al paciente con cifras de hormonas tiroideas dentro del rango de la normalidad. El tratamiento deberá seguirse ya de por vida.

La levotiroxina se puede administrar por vía oral o intravenosa. Se absorbe en íleon y yeyuno. La absorción está aumentada en ayuno y disminuye con síndromes de malabsorción, insuficiencia cardíaca congestiva y diarrea. Tiene un inicio de acción más lento y una duración

más larga que la liotironina. Por eso los efectos pueden no ser evidentes hasta que hayan transcurrido entre una y tres semanas del inicio del tratamiento y pueden persistir un tiempo tras la interrupción del tratamiento. La vía principal de eliminación es la renal, pero una parte de los metabolitos conjugados se excretan por las heces. La semivida de eliminación es de 9-10 días en pacientes con hipotiroidismo<sup>28</sup>.

No hay que suspender el tratamiento con levotiroxina cuando se normalizan los valores de TSH. Es tan importante como explicar correctamente y asegurarse de que el paciente ha comprendido y sabe cómo debe tomar el tratamiento con levotiroxina.

Debido a la farmacocinética que presenta esta hormona sintética, el control del tratamiento del hipotiroidismo primario se realiza midiendo la TSH con el objetivo de mantenerla en rango.

Se precisan entre seis y ocho semanas para que se alcance el efecto pleno, por lo que este tiempo será el mínimo que se dejará pasar antes de evaluar el efecto y la necesidad de cualquier modificación de dosis. Una vez que se alcance la dosis adecuada, el control se espaciará, realizando una determinación de TSH anual.

La patología tiroidea se acompaña en el anciano de la presencia de otras enfermedades. Se establece relación entre síntomas de cada patología, estado evolutivo, descompensaciones y polifarmacia.

El motivo de ingreso principal de nuestra paciente es patología cardíaca, síntomas y signos frecuentes hallados en hipotiroidismo (Tabla 1)<sup>20,21,22</sup>. Existe una alta prevalencia de la patología cardíaca en España (estudio PRICE). Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca es del 8% (4,2%-11,8%) entre 65 y 74 años, y del 16,1% (11%-21,1%) en personas de 75 o más años<sup>29</sup>.

Nuestra paciente ya fue derivada en el año 2013 a Urgencias, a la edad de 85 años por palpitaciones, con ECG compatible con fibrilación auricular.

El estudio OFRECE<sup>30</sup> realizado en 2013 tenía como objetivo cuantificar la presencia de la fibrilación auricular en España, debido a la escasez de datos concluyó que la prevalencia total es del 4,4% [3,8-5,1]. Es igualmente prevalente en varones que en mujeres: 4,4% [3,6-5,2] y 4,5% [3,6-5,3] respectivamente, y estos datos se incrementaban progresivamente a partir de los 60 años. En personas mayores de 80 años la prevalencia es 17,7% [14,1-21,3].

Es por tanto la arritmia sostenida más frecuente, y una de las patologías con las que más especialistas tienen que lidiar en su ejercicio profesional día a día. Las hormonas tiroideas tienen efecto en el sistema cardiovascular. En el estudio británico de Selmer et al.<sup>31</sup> publicado en 2012, se afirma que el riesgo de padecer fibrilación auricular está en relación con la actividad de la glándula tiroidea. Aquellos pacientes que de base tienen hipotiroidismo, tuvieron una tasa de incidencia de RR 0,67 [0,5-0,92]; mientras que aquellos que padecían hipertiroidismo, tuvieron una tasa de incidencia de RR 1,41 [1,22-1,63]. El riesgo atribuible calculado para estos últimos es del 30%.

La fibrilación auricular se define como una taquicardia supraventricular, arrítmica, sostenida, de muy alta frecuencia cardíaca, en la que la aurícula se activa de manera descoordinada sin conseguir producir contracciones efectivas<sup>32</sup>.

En la siguiente tabla (Tabla 2) se muestra la prevalencia en la población española por grupos de edad y sexo.

Edad	Varones	Mujeres
40-49 años	0.5	0.2
50-59 años	0.9	1.1
60-69 años	5.3	4
70-79 años	11.9	9.3
≥80 años	17	18.1
Total	4.4	4.5

**Tabla 2. Prevalencia fibrilación auricular por sexo y grupos de edad en la población española 2014<sup>30</sup>**

Basado en la clínica y las implicaciones terapéuticas la Asociación Americana del Corazón (AHA) elaboró la última guía clínica para el manejo de esta patología, que desde 2014 la clasifica en<sup>33</sup> (Tabla 3):

- Diagnosticada por primera vez: tal y como su nombre indica, se trata del primer episodio, dando igual la etiología, la duración o la gravedad de este.
- Paroxística: episodio autolimitado a 48 horas.
- Persistente: episodios con una duración de 7 días o más, o aquellos en los que sea necesario una cardioversión eléctrica o farmacológica para ponerle fin.
- Persistente de larga duración: en el momento de decidir una estrategia de tratamiento, hace un año o más de que la fibrilación auricular se diagnosticó.
- Permanente: ritmo estable en fibrilación auricular. En caso de que se establezca una estrategia para controlar el ritmo, se denomina fibrilación auricular persistente de larga duración.

Las categorías de la clasificación no son excluyentes.

	Duración	Remisión espontánea	Recurrente
<b>Diagnosticada por primera vez</b>			
<b>Paroxística</b>	≤ 7 días	A las 48 horas	Sí
<b>Persistente</b>	> 7 días	No	Sí
<b>Persistente de larga duración</b>	≥ 1 año	No	Siempre
<b>Permanente</b>			

**Tabla 3. Clasificación de la fibrilación auricular<sup>33</sup>.**

La etiología de la fibrilación auricular resulta compleja, es necesario que exista daño estructural o electrofisiológico en el tejido auricular<sup>34</sup>. Las alteraciones estructurales responden a fibrosis, dilatación, hipertrofia o enfermedades infiltrativas. Las alteraciones electrofisiológicas son consecuencia de cambios en el potencial de acción auricular, acortamiento del periodo refractario y modificación en el transporte intracelular de calcio. Otros factores que influyen son el alcohol, la obesidad, las drogas (cocaína) y el hipertiroidismo (Tabla 4).

Tabla 4. Factores de riesgo y factores causales de la fibrilación auricular. Adaptación FMC Atención Primaria <sup>31</sup>	
Genética, fibrilación auricular familiar	Cardiopatía isquémica
Edad	Endocrinopatías: DM, hipertiroidismo
Hipertensión arterial	Obesidad
Insuficiencia cardíaca	Cirugía torácica
Cardiopatías valvulares	EPOC
Cardiopatías no valvulares <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocardiopatías</li> <li>• Cardiopatías congénitas</li> <li>• Tumores intracardiacos</li> <li>• Miocarditis, pericarditis</li> </ul>	SAOS
	Hemorragia subaracnoidea
	ERC
	Drogas: alcohol, cafeína

Al confeccionar el esquema de comportamiento de enfermedades en nuestra paciente, no existe la posibilidad de relacionar simultáneamente la existencia de hipertiroidismo con la fibrilación auricular. Son consecuentes en el tiempo. Solo la hipertensión como factor de riesgo, puede asociarse a la posibilidad de daño estructural. Hay que señalar que se carece de una base de información fiable, no se puede dejar de señalar el posible sesgo de información que se atribuye a la procedencia de la paciente de otra autonomía con sistemas de gestión sanitarios distintos.

La fisiopatología de la fibrilación auricular se resume en que los impulsos eléctricos se desencadenan en múltiples zonas de las aurículas, en lugar del nódulo sinoauricular donde en condiciones de normalidad se origina el impulso eléctrico. Por tanto, la actividad eléctrica resultante es un tan caótica y las paredes auriculares ya no se contraen, sino que están en un tiemble continuo. Al no contraerse con normalidad, tampoco bombean la sangre hacia los ventrículos. Algunos de esos impulsos eléctricos que se generan a una velocidad más rápida de lo habitual y consiguen atravesar el nódulo auriculoventricular y llegar al ventrículo, que late de forma irregular. Se observa de una forma bastante evidente en el electrocardiograma (Figura 8), que muestra un ritmo irregular, una frecuencia cardíaca elevada, una onda P ausente y la actividad auricular y los intervalos RR irregulares<sup>35</sup>.



Figura 8. Electrocardiograma fibrilación auricular.

Cuando se observe la presencia de pulso irregular, y síntomas clínicos como palpitaciones o disnea, debe descartarse la presencia de fibrilación auricular, para ello siendo necesario la realización de un ECG de 12 derivaciones con 30 segundos de tira de ritmo. Hay pocos datos que comparen el valor de las diferentes estrategias de monitorización<sup>29,36</sup>.

Los síntomas clínicos aparecerán en función de a la velocidad a la que se contraigan los ventrículos y la tolerancia del paciente. Generalmente incluyen palpitaciones, debilidad, mareo, dificultad respiratoria y en algunas ocasiones se puede encontrar dolor torácico<sup>37</sup>.

En primera instancia provoca que el corazón lata demasiado rápido y en consecuencia el gasto cardiaco aumenta, pero eso desemboca en que los ventrículos no tienen tiempo suficiente para llenarse de sangre por completo, y, por tanto, la cantidad de sangre que el corazón pasa a bombear es menor y finalmente acaba cayendo el gasto cardiaco. Como resultado, la presión arterial desciende y se produce una insuficiencia cardíaca. Como tampoco se vacían por completo las aurículas, la sangre va quedándose estancada, pudiéndose formar coágulos sanguíneos, que si pasan a la circulación sistémica provocarán en algunos casos accidentes cerebrovasculares.

Revisando la literatura<sup>38</sup>, queda demostrado la asociación de hasta 5 veces incrementada de riesgo de ictus<sup>38,39</sup>, y unas tres veces mayor de fallo cardiaco<sup>38,40</sup> y menor calidad de vida<sup>38,41</sup>.

El tratamiento de la fibrilación auricular tiene como objetivo restablecer el ritmo, controlar la frecuencia cardiaca, prevenir los coágulos sanguíneos y reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares. Actualmente el tratamiento está basado en dos estrategias<sup>42</sup>:

- Control de la frecuencia cardiaca: no se intenta reestablecer el ritmo sinusal. Se trata de paliar las complicaciones que puede provocar una fibrilación auricular constante.
- Control del ritmo (cardioversión): el objetivo es el restablecimiento del ritmo sinusal.

Cuando se comparan el control de la frecuencia cardiaca y el control del ritmo, la evidencia apoya una eficacia comparable tanto para todas las causas de mortalidad OR=1.34 [0.89-2.02], para la mortalidad cardiaca OR=0.96 [0.77-1.20], y para el ictus OR=0.99 [0.76-1.30] en pacientes ancianos con síntomas moderados derivados de la fibrilación auricular (Tabla 5).

Tabla 5. Criterios para la elección de estrategia terapéutica en la fibrilación auricular <sup>37</sup> .	
CONTROL DE LA FRECUENCIA	CONTROL DEL RITMO
Edad avanzada	Pacientes jóvenes y activos
Poco o nada sintomáticos	Ausencia de cardiopatía de base
Aurícula izquierda dilatada >50mm	FA de inicio reciente
Fibrilación auricular de > 1 año de duración	FA muy sintomática
Intentos previos de cardioversión no efectivos	Insuficiencia cardiaca
Contraindicación/toxicidad antiarrítmicos	FA secundaria a precipitante tratable

Independientemente de cuál sea la estrategia elegida, es necesario valorar la necesidad de anticoagulación crónica basándose en la puntuación de la escala CHA2DS2-VAS<sup>43</sup>. Dos revisiones sistemáticas recientes han objetivado la evidencia de riesgos clínicos y ecocardiográficos

relacionados con un aumento de accidentes cerebrovasculares/ataques isquémicos transitorios/tromboembolia en la fibrilación auricular. Estos son la edad, la hipertensión, la diabetes mellitus y la cardiopatía estructural. Con la realización de ecocardiograma transtorácico se demostró como marcadores de riesgo la presencia de un trombo en la aurícula izquierda (RR=2,5; p=0,04), las placas aórticas complejas (RR=2,1; p<0,001), el ecocontraste espontáneo (RR=3,7; p<0,001) y las velocidades bajas en la orejuela izquierda ( $\leq 20$  cm/s) (RR=1,7; p<0,01)<sup>34</sup>.

Las recomendaciones terapéuticas vigentes recogidas en la guía de la AHA 2014 son las siguientes:

Si se escoge la estrategia de control de la frecuencia cardiaca se recomienda utilizar los fármacos frenadores del nódulo auriculoventricular, en orden de línea de tratamiento:

- Betabloqueantes. Son de elección bisoprolol, carvedilol, atenolol y metoprolol por ser cardiosselectivos. En el estudio AFFIRM<sup>34,44</sup>, se usaron para alcanzar un control estricto de la frecuencia.
- Calcioantagonistas no dihidropiridínicos: verapamilo y diltiazem. Tanto para el control agudo como crónico. No deben utilizarse si van a exacerbar una insuficiencia cardiaca o un síndrome de Wolff Parkinson White.

Si se elige la estrategia de control del ritmo, se recomienda el uso de los siguientes fármacos<sup>34</sup>.

- La flecainida intravenosa está indicada en pacientes con FA de corta duración (<24 horas) ya que tiene un efecto de control del ritmo a las 6 horas de su administración de 67-92%. No debe administrarse en pacientes con cardiopatía previa con función ventricular izquierda alterada e isquemia.
- La propafenona es otra opción terapéutica para cardiovertir una FA de reciente inicio. Entre los 20 minutos y las 2 horas la tasa de cardioversión fue de 41-91%. Debe limitarse su uso en pacientes con cardiopatía previa con función ventricular izquierda alterada e isquemia al igual que la flecainida. Por sus propiedades de bloqueo beta, tampoco debe administrarse en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- Si el fármaco usado es la Amiodarona, la cardioversión se producirá tiempo después que, con los fármacos anteriores, pero siendo a las 24 horas más efectivo. Principalmente compuesta por yodo es un antagonista betaadrenérgico no competitivo. Es bradicardizante y prolonga el intervalo QT. Aun así, es una opción que se utiliza para realizar la cardioversión farmacológica. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III.

En caso de que la cardioversión farmacológica no sea efectiva o no se pueda realizar, se puede recurrir a otra opción que es la ablación del nodo auriculoventricular e implantación de marcapasos.

En el caso presentado, mujer de 85 años, con fibrilación de comienzo incierto, y con enfermedad renal asociada que aumenta el riesgo de acumulación de fármacos, la opción con mayor evidencia clínica como lo demuestra el estudio Al-Khatib et al <sup>42</sup> es el control de la frecuencia, utilizando para ello los betabloqueantes o calcioantagonistas no dihidropiridínicos, con las salvedades que se señalan. Esa no fue la estrategia inicial.

La amiodarona es un fármaco cuyo uso es bastante habitual en nuestro medio. Se trata de un potente antiarrítmico de clase III. Se usa para el tratar las arritmias supraventriculares y ventriculares<sup>45,46</sup> ya que retrasa los impulsos eléctricos, bloquea los canales de potasio y actúa como betabloqueante.

La molécula de amiodarona recuerda a la estructura de las hormonas tiroideas. Es un derivado de benzofurano yodado, que por cada molécula contiene dos átomos de yodo que constituyen aproximadamente el 37% de su masa (Figura 9).

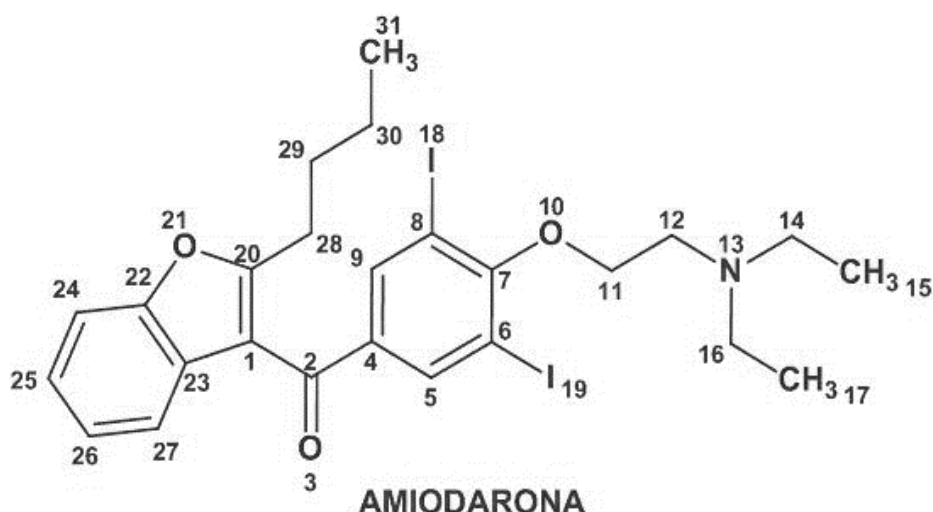


Figura 9. Estructura química de la amiodarona.

Los efectos que produce la amiodarona sobre la función de la glándula tiroidea pueden resumirse en:

- Bloqueo de la entrada de las hormonas tiroideas en tejidos periféricos
- Inhibición de la 5'deyodinasa que se traduce en:
  - Aumento de T4 total y libre
  - Aumento de la T3 reversa
  - Disminución de T3
  - Aumento de la TSH
- Disminución de la unión T3 a su receptor
- Citotoxicidad tiroidea → tirotoxicosis

Los efectos adversos<sup>47</sup> (Tabla 6) son frecuentes con una prevalencia en el primer año de uso de hasta un 15%, y hasta el 50% de los pacientes que la toman durante un largo periodo de tiempo presentan efectos secundarios<sup>48,49</sup>. Debido a que la semivida de eliminación es de 55 y a veces hasta 142 días, se necesitarán meses hasta que se resuelvan los efectos secundarios.

Deben destacarse por su gravedad, la afectación pulmonar y las alteraciones tiroideas.



**Tabla 6. Efectos secundarios de la amiodarona (Adaptación)**

	<b>Incidencia (%)</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Manejo</b>
Efectos pulmonares	2	Tos o disnea (o ambos), con manchas opacas focales o difusas en TAC y descenso de D <sub>L</sub> CO.	Suspender fármaco, y añadir corticoides
Gastrointestinales	30	Náuseas, anorexia y estreñimiento	Desaparecen con descenso de la dosis
	15-30	Niveles de AST o ALT elevadas 2 veces por encima del valor de la normalidad	Si se sospecha hepatitis, excluir otras causas
	<3	Hepatitis y cirrosis	Suspender fármaco y realizar biopsia para conocer si existe cirrosis
Tiroideas	4-22	Hipotiroidismo	Tiroxina
	2-12	Hipertiroidismo	Corticoides
Dermatológicas	<10	Manchas azuladas	Descenso de dosis
	25-75	Fotosensibilidad	No exposición solar, protectores solares y descenso de dosis
Sistema Nervioso Central	3-30	Ataxia, parestias, alteraciones del sueño, temblores	Ajuste de dosis, muchas veces, dosis dependiente
Cardiacas	5	Bradicardia y bloqueo auriculo ventricular	Puede requerir marcapasos permanente
Urológicas	<1	Arritmia ventricular	Suspender fármaco
	<1	Epididimitis y disfunción eréctil	Resolución espontánea
Oculares	<5	Visión en halos (nocturna)	Frecuente. No requiere tratamiento
	<1	Neuropatía óptica	Suspender tratamiento y consultar con oftalmología
	>90	Fotofobia, visión borrosa y microdepósitos	No requiere suspensión del tratamiento

Las alteraciones tiroideas son frecuentes, con una incidencia de 4 a 22%. Según varios estudios realizados desde 1997 en diferentes países<sup>50</sup>, la tirotoxicosis ocurrió en 1,7% en áreas con suficiente aporte de yodo, en 7,9% en áreas con ingesta media de yodo y en 11,9% en áreas con ingesta insuficiente de yodo. Mientras que los datos para el hipotiroidismo por amiodarona son de una prevalencia de 13,2% en áreas de ingesta suficiente de yodo, de 5,7% en áreas de ingesta media de yodo y de 6,4% en áreas de ingesta insuficiente de yodo. Los datos indican que la prevalencia global de la patología oscila entre el 14 y el 18% y que la probabilidad de hipertiroidismo por amiodarona se incrementa en zonas con insuficiente aporte de yodo en la dieta; siendo el hipotiroidismo más prevalente en áreas con dietas con suficiente aporte de yodo<sup>50,51</sup>.

La disfunción tiroidea menos prevalente es el hipertiroidismo. Existen dos formas de tirotoxicosis. La tirotoxicosis tipo 1, en la que hay una elevada síntesis de hormonas tiroideas debido al excesivo aporte de yodo, y se suele dar en sujetos con enfermedad tiroidea de base: bocio multinodular o enfermedad de Graves latente, causada por el efecto Jod-Basedow (sobrecarga de yodo) y se trata con antitiroideos<sup>45,52</sup>. La tirotoxicosis tipo 2 en la que no hay síntesis de novo, el hipertiroidismo se produce por liberación de hormonas preformadas al inducir una tiroiditis sobre la glándula. Este se da en sujetos sin patología tiroidea previa y se trata con corticoides<sup>50,53</sup>.

La incidencia de hipotiroidismo por amiodarona varía según la localización geográfica que se analice. Generalmente, aunque sucede en pacientes con la glándula aparentemente normal, lo que realmente sucede es que la patología se desarrolla en pacientes con tiroiditis crónica autoinmune silente, con mayor prevalencia en mujeres y en las zonas con ingesta suficiente de yodo<sup>54</sup>.

La incidencia del hipotiroidismo inducido por amiodarona es del 14% (IC 95% 8,7-21,7%): es más alto en zonas con mayor consumo de yodo 20,3% (IC 95% 15,1-26,7%) que en aquellas en que la ingesta es insuficiente 8,7% (IC 95% 3,8-18,7%) ( $p < 0,001$ ). Pudo identificarse más en mujeres que en hombres: 19,2% (IC 95% 10,2-33,1%) frente al 13,3% (IC95% 7,9-21,7%) ( $p < 0.001$ )<sup>54,55</sup>. (Figura 10)

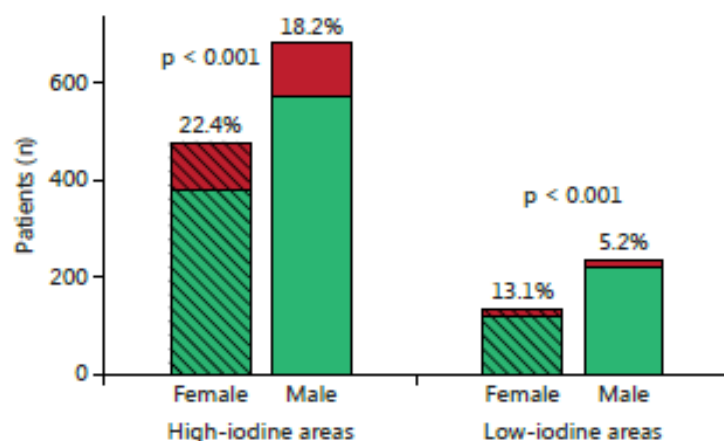


Figura 10. Incidencia de hipotiroidismo en mujeres y hombres según áreas suficientes o no de yodo.

Otro factor de riesgo relacionado es la presencia previa de patología tiroidea, en concreto el riesgo relativo de mujeres con anticuerpos de tiroglobulina y anticuerpos antiperoxidasa tiroideos positivos, es de 13,5 (IC 95% 3,2-57,4)<sup>47,56</sup>.

No hay evidencia científica de relación consumo diario o acumulativo de las dosis y la aparición de la patología<sup>47,56</sup>.

Los síntomas no difieren de los que se han descrito con anterioridad para el hipotiroidismo por cualquier otra causa (Tabla 1), apareciendo entre los 6 y 12 meses tras el inicio del consumo.

El mecanismo de producción de este tipo de hipotiroidismo se puede explicar por la incapacidad del tiroides de responder a los efectos inhibidores del exceso de yodo diariamente incorporado al organismo que es unas 50 veces superior. El exceso influye en la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas, disminuyéndolas. Esto es lo que se conoce como el efecto Wolff-Chaikoff. Puede suceder dos cosas, que se haga sintomática una enfermedad tiroidea autoinmune subyacente al administrar ese exceso de yodo de la molécula del fármaco o bien que se exacerbe una tiroiditis autoinmune ya conocida<sup>45</sup>.

Pruebas de imagen que refrendarían el diagnóstico serían la captación baja de contraste en una gammagrafía y la existencia de una vascularización normal en el ECO-Doppler de glándula tiroidea. Estas pruebas no están recomendadas de rutina en el diagnóstico<sup>45</sup>.

La última guía publicada en el 2018 de la Asociación Europea de Tiroides (ETA) recomienda el siguiente algoritmo para el manejo del hipotiroidismo asociado a amiodarona (Figura 11)<sup>54</sup>.

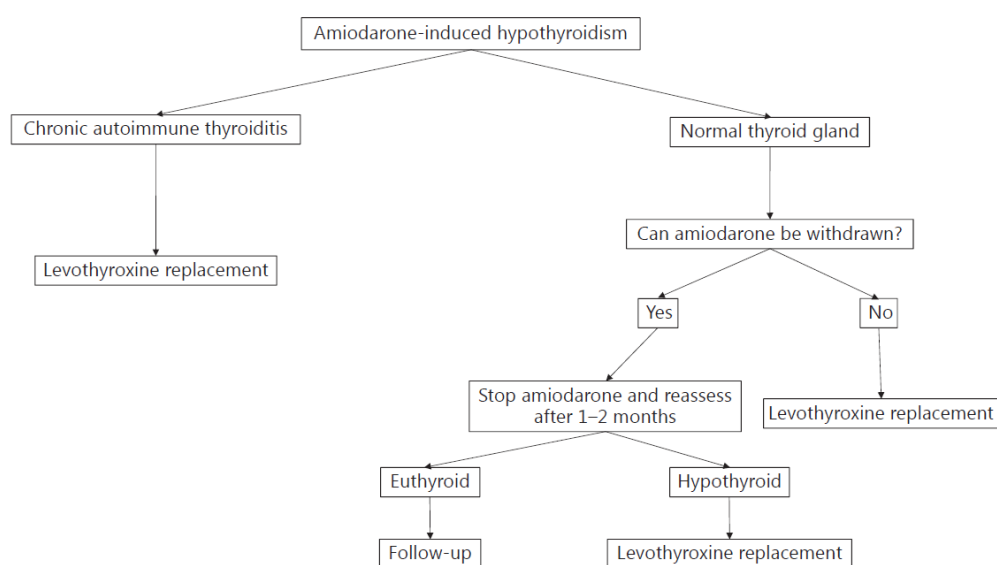


Figura 11. Algoritmo de manejo del hipotiroidismo inducido por amiodarona.

Se indica la utilización de levotiroxina, sin necesidad de dejar de tomar la amiodarona, en caso de que no pueda ser suspendida, bien por ser indispensable o porque no se pueda sustituir por otro fármaco<sup>54,57</sup>. La función tiroidea se debe comprobar cada 4-6 meses para evitar el riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto. Se recomienda que la dosis de levotiroxina se ajuste para normalizar las fracciones de T4 y T3 y del mismo modo conseguir valores de TSH en rango.

En caso de que la Amiodarona haya sido suspendida, el sobretratamiento con T4 debe evitarse por el ligero riesgo de exacerbar la patología cardíaca subyacente

La concentración de TSH será el parámetro que se utilizará para controlar la evolución y ajustar la dosis. La dosis de inicio de Levotiroxina es de 25-50 µg cada 24 horas; realizando el primer control a las 4-6 semanas. En el caso que se presenta se retira la amiodarona y se mantiene ingresada para el manejo de la insuficiencia cardíaca y control de la bradicardia. La monitorización de la frecuencia permitió ver que paulatinamente se incrementaba, por lo que se introdujo bisoprolol con frecuencias mayores de 60 l.p.m.

Posteriormente se puede ir incrementando ligeramente la dosis hasta conseguir concentraciones de TSH compatibles con la normalidad<sup>45,58</sup>. Se necesitarán dosis más altas para resolver el hipotiroidismo cuando este sea producido por amiodarona que cuando sea primario, porque como consecuencia de la amiodarona la producción hipofisaria de T3 está disminuida, porque se inhibe la 5'deiodinasa tipo 2.

Para establecer la dosis media necesaria para normalizar los valores de TSH se realizó un estudio<sup>45,59</sup> con pacientes con hipotiroidismo por amiodarona en los que la dosis necesaria fue de 256 µg/d, en comparación con los pacientes con hipotiroidismo primario en los que la dosis necesaria fue de 136 µg/d.

En la revisión de la historia clínica de la paciente la última analítica que incluye hormonas tiroideas es de 2016.

Al ser la amiodarona un fármaco tan usado es de interés tener un protocolo de seguimiento para evitar la aparición de efectos secundarios (Figura 12)<sup>45,60</sup>. Desde que se inició el estudio de la patología se han propuesto diferentes algoritmos para valorar a los pacientes. Todos coinciden en que antes de iniciar el tratamiento, hay que evaluar el riesgo de aparición de complicaciones tiroideas. Se recomienda la determinación previa de niveles de TSH, T4 libre y ATPO. Cribado de disfunción y en caso contrario permite discriminar a aquellos pacientes que tienen más riesgo de desarrollar una disfunción tiroidea mientras estén tomando el fármaco. Además, establece los plazos para realizar los controles pertinentes posteriores cada 6-12 meses.

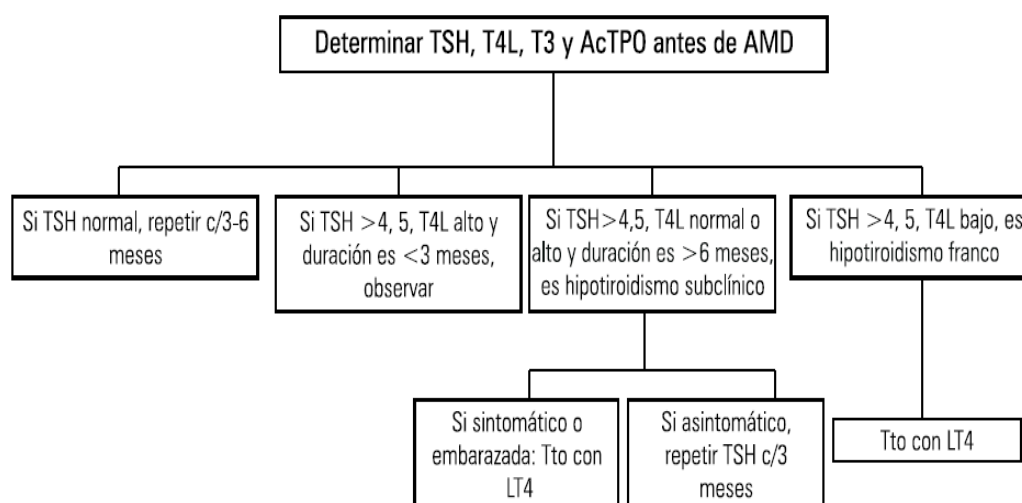


Figura 12. Seguimiento y manejo del hipotiroidismo inducido por amiodarona. Adaptado de Basaria.

# CONCLUSIONES

- El hipotiroidismo aumenta su prevalencia con la edad y en el sexo femenino. La presentación de la enfermedad puede ser paucisintomática en los mayores, lo que requiere una actitud alerta, activa e investigadora por nuestra parte. La existencia de patología previa favorece la aparición de enfermedades tiroideas.
- La multimorbilidad continúa generando desafíos complejos para los cuidados clínicos. Es necesario incorporar el concepto de comorbilidad en cuanto al cuidado que se ofrece a los pacientes que padecen múltiples enfermedades.
- Existen recomendaciones en la monitorización de tratamientos específicos, como es el caso de la Amiodarona. La monitorización de TSH cada 6 meses es el parámetro adecuado en la prevención de efectos adversos medicamentosos asociados. En el caso de la paciente no se ha encontrado ninguna justificación clínica de la ausencia de controles reglados desde el 2016.
- El hipotiroidismo por amiodarona no requiere la retirada de este fármaco. El tratamiento con T4L se recomienda en todos los casos de hipotiroidismo manifiesto, pero debe ser evitado en patología subclínica, especialmente en ancianos, pero realizándoles un control estricto de la función tiroidea por el riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto.

# BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Álvarez-Castro P, Cordido Carro M, Cordido Carballido F. Guía clínica de Hipotiroidismo. Fisterra. 2018.
- <sup>2</sup> Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica 11ª edición. Editorial: Elsevier Saunders; 76:931-943.
- <sup>3</sup> JA.F. Tresguerres & Co. Fisiología humana 3ª edición. Editorial: Mc Graw-Hill; 72:890-911.
- <sup>4</sup> Atlas de Histología de la Facultad de Medicina de Zaragoza. <http://wzar.unizar.es/acad/histologia/>. 2016
- <sup>5</sup> Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nature Reviews Endocrinology. 2018;14(5):301–316.
- <sup>6</sup> Asvold BO, Vatten LJ, Bjoro T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. Eur. J. Endocrinol. 2013; 169:613–620.
- <sup>7</sup> Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch. Intern. Med. 2000; 160:526–534.
- <sup>8</sup> Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, García-Fuentes E, Pérez-Valero V, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: Di@bet.es study thyroid, 2017; 27(2):156–166.
- <sup>9</sup> Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al; Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine Practice: November 2012; 18(6):988-1028.
- <sup>10</sup> Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. Public Health Nutrition. 2007; 10(12A):1571–83.
- <sup>11</sup> Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, de Krijger RR, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011; 96:3087-3094.
- <sup>12</sup> Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. New England Journal of Medicine. 1985; 312:1085-1090.
- <sup>13</sup> Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Archives of Internal Medicine. 2000; 160:1573-1575.

- 
- <sup>14</sup> Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice*. 2002; 8:457-469.
- <sup>15</sup> Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140:128-141.
- <sup>16</sup> Medrano Ortiz-de Zárate ME, de Santillana-Hernández SP, Torres-Arreola LdP, Gómez-Díaz RA, Rivera-Moscato R, Sosa-Caballero A. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo primario en adultos. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2012; 50(1):71-80.
- <sup>17</sup> De Carlucci D, Tavares MR, Obara MT, Martins LAL, Hojaij FC, Cernea CR. Thyroid Function After Unilateral Total Lobectomy. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2008; 134(10): 1076.
- <sup>18</sup> Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, Smith DB. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1990; 103:10-13.
- <sup>19</sup> Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews*. 2001; 22(2):240–254.
- <sup>20</sup> Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism. Etiology, Diagnosis, and Management. *Medical Clinics of North America*. 2012; 96(2):203–221.
- <sup>21</sup> Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clinics in Dermatology*. 2006; 24:247-255.
- <sup>22</sup> Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *American Thyroid Association*. 2007; 17(7):625-630.
- <sup>23</sup> Gutiérrez Buey G, Galofré JC. Protocolo del manejo de la disfunción tiroidea en el paciente anciano. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2016; 12(13):763-767.
- <sup>24</sup> Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *American Family Physician*. 2012; 86(3):244-251.
- <sup>25</sup> Gómez Meléndez G, Ruiz Betanzos R, Sánchez Pedraza V, Segovia Palomo A, Mendoza Hernández C, Arellano Montaña S. Hipotiroidismo. *Medicina Interna de México*. 2010; 26(5):462-471.
- <sup>26</sup> Jonklass J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *American Thyroid Association*. 2014; 24(12):1670-1751.
- <sup>27</sup> Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-Triiodothyronine Combination Therapy Versus Thyroxine Monotherapy for Clinical

---

Hypothyroidism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91(7):2592–2599.

<sup>28</sup> LEVOTIROXINA EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. 2019. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/I020.htm>

<sup>29</sup> Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Revista Española de Cardiología*. 2008; 61(10):1041–1049.

<sup>30</sup> Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, Permanyer-Miralda G, Chorro FJ, Anguita M, Roig E. OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Revista Española de Cardiología (Engl Ed)*. 2014; 67(4):259-69.

<sup>31</sup> Selmer C, Bjerring Olesen J, Lock Hansen M, Lindhardsen J, Schjerning Olsen A, Clausager Madsen J et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *British Medical Journal*. 2012; 345:7895-7907.

<sup>32</sup> Sánchez S, Lobos Bejarano J, Gonzalez-Juanatey J. Fibrilación auricular: de la detección al tratamiento. Papel del médico de familia, del cardiólogo y de otros especialistas. Nuevos modelos de gestión clínica. *Atención Primaria*. 2013; 45:18-29.

<sup>33</sup> Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al.; ACCF/AHA/HRS. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(2):223-42.

<sup>34</sup> Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Heidbuchel H. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. *Revista española de Cardiología*. 2010; 63(12):1483-1566.

<sup>35</sup> Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation. *Circulation Research*. 2017; 120(9):1501–1517.

<sup>36</sup> Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2007; 28:2803–17.

<sup>37</sup> Sánchez S, González A, Rodríguez Á, Obaya Rebollar J. Tratamiento compartido de las enfermedades cardiovasculares entre atención primaria y cardiología (I). Fibrilación auricular. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2019; 26(2):76-83.

<sup>38</sup> Chinitz JS, Halperin JL, Reddy VY, Fuster V. Rate or rhythm control for atrial fibrillation: update and controversies. *American Journal of Medicine*. 2012; 125(11):1049-56.



- 
- <sup>39</sup> Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study Stroke. 1991; 22:983-988.
- <sup>40</sup> Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. American Journal of Medicine. 1995; 98:476-484.
- <sup>41</sup> Dorian P, Paquette M, Newman D. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. American Heart Journal. 2002; 143:984-990.
- <sup>42</sup> Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Annals of Internal Medicine. 2014; 160(11):760-773.
- <sup>43</sup> January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC Jr, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014; 130:2071-2104.
- <sup>44</sup> AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. New England Journal Medicine. 2002; 347(23):1825–1833.
- <sup>45</sup> Paz-Ibarra J. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en la práctica clínica. Anales de la Facultad de Medicina. 2013; 72(1):69-78.
- <sup>46</sup> Brunton L, Lazo J, Parker K. Antiarrhythmics. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11a edition. 2005.
- <sup>47</sup> Epstein A, Olshansky B, Naccarelli G, Kennedy J, Murphy E, Goldschlager N. Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone. The American Journal of Medicine. 2016; 129(5):468-475.
- <sup>48</sup> Raeder EA, Podrid PJ, Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy. American Heart Journal. 1985; 109(5):975-983.
- <sup>49</sup> Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. Pacing Clinical Electrophysiology. 1998; 21(1):108-120.
- <sup>50</sup> Eskes S, Wiersinga W. Amiodarone and thyroid. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009; 23(6):735-751.
- <sup>51</sup> Wiersinga WM. Amiodarone and the thyroid. In Weetman AP and Grossman A (Eds). Pharmacotherapeutics of the thyroid gland. Berlin: Springer. 1997; 225–287.
- <sup>52</sup> Erdogan MF, Güleç S, Tutar E, Baskal N, Erdogan G. A stepwise approach to the treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. American Thyroid Association. 2003; 13:205-209.
- <sup>53</sup> Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. Endocrine Reviews. 2001; 22(2):240-254.

- 
- <sup>54</sup> Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links T, Vanderpump M. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *European Thyroid Journal*. 2018; 7(2):55-66.
- <sup>55</sup> Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z: Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid. *Cardiology* 2016; 134(3): 366–371.
- <sup>56</sup> Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *American Journal of Medicine*. 1991; 91:507–511.
- <sup>57</sup> Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini- Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2012; 35:340–348.
- <sup>58</sup> Albert SG. Thyroid dysfunction during chronic AMD therapy. *Journal of American College of Cardiology*. 1987; 9:175.
- <sup>59</sup> Figge J. Amiodarone-Induced Elevation of Thyroid Stimulating Hormone in Patients Receiving Levothyroxine for Primary Hypothyroidism. *Annals of Internal Medicine*. 1990; 113(7):553-555.
- <sup>60</sup> Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *American Journal of Medicine*. 2005; 118:706-714.