

EFEITOS DA AMIODARONA NA TIRÓIDE

Aspectos actuais

MARIA VÍTOR CAMPOS

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

A amiodarona é um derivado benzofurânico muito rico em iodo e muito utilizado no tratamento de taquiarritmias. Em 14 a 18 % dos indivíduos tratados com amiodarona desenvolve-se disfunção tiroideia, quer hipertiroidismo induzido pela amiodarona (HPE), quer hipotiroidismo induzido pelo mesmo fármaco (HPO). Ambas as situações podem desenvolver-se ou em glândulas tiroideias aparentemente normais, ou em glândulas com alterações silenciosas pré-existentes.

Neste artigo o autor reviu os problemas inerentes ao diagnóstico e ao tratamento destas duas situações.

Palavras Chave: *amiodarona, hipertiroidismo, hipotiroidismo.*

SUMMARY

AMIODARONE EFFECTS ON THYROID - ACTUAL CONCEPTS

Amiodarone is a benzofuranic-derivate iodine-rich drug widely used for the treatment of tachyarrhythmias. In 14-18% of amiodarone-treated patients, there is overt thyroid dysfunction, either amiodarone-induced hyperthyroidism (AIT) or amiodarone-induced hypothyroidism (AIH). Both AIT and AIH, may develop in apparently normal thyroid glands or in glands with preexisting, clinically silent abnormalities.

In this article the author review the problems concerning the diagnosis and treatment of these two different situations.

Key Words: *amiodarone, hyperthyroidism, hypothyroidism*

INTRODUÇÃO:

A amiodarona é um fármaco que pertence à classe 3 dos antiarrítmicos (classificação de Vaughan Williams)¹. Foi inicialmente introduzido como um antianginoso antes de terem sido descobertas as suas propriedades antiarrítmicas^{2,3}. Tem um espectro alargado de indicações, sendo eficaz no tratamento de arritmias supraventricular, nodal e ventricular. Além de ser um potente antiarrítmico é um dos poucos que pode ser utilizado com segurança na disfunção ventricular esquerda grave^{4,5}. Pode ainda, segundo alguns trabalhos, reduzir a mortalidade cardíaca pós-enfarte do miocárdio⁶. No entanto, a amiodarona está associada a efeitos secundários graves em vários órgãos, incluindo a tiroide, que podem, em algumas circunstâncias, contrabalançar os benefícios sobre o coração já referidos⁷. O objectivo desta revisão foi enumerar os efeitos da amiodarona na função tiroideia e sumarizar as *guidelines* de diagnóstico e de tratamento das situações de disfunção tiroideia induzidas pela amiodarona. Um ponto fulcral deste trabalho visa dar resposta à questão que tantas vezes se nos coloca na prática clínica, que consiste na interrupção ou não da terapêutica com amiodarona quando nos deparamos com um hipertiroidismo ou com um hipotiroidismo induzidos por esse fármaco.

ESTRUTURA QUÍMICA DA AMIODARONA, FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA

A amiodarona é um derivado benzofurânico muito rico em iodo (37% da molécula)⁸, contém dois átomos de iodo por molécula⁹ e estruturalmente semelhante à tiroxina. Cada comprimido de 200 mg de amiodarona contém 75 mg de iodo, 10% da molécula é desiodada por dia e a dose da manutenção diária do fármaco é de 200 a 600 mg o que corresponde a 50 a 100 vezes a dose diária recomendada (150 mg)¹⁰.

O fármaco absorve-se lentamente e liga-se preferencialmente aos lípidos e proteínas com predilecção pelo tecido adiposo sendo as concentrações tecidulares muito superiores às séricas. As doses administradas são cumulativas e a depuração é variável e prolongada podendo a respectiva semi-vida alcançar os seis meses⁸.

A amiodarona é metabolizada através de diferentes vias, sendo a mais importante a desalquilação, que conduz à formação da desetilamiodarona (DEA) responsável por algumas das alterações sobre a função tiroideia. Aproximadamente 66 a 75 % da amiodarona é eliminada através da bñlis e das fezes¹⁰.

A acção tóxica da amiodarona, que pode afectar vários órgãos ou sistemas (cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, neurológico, oftalmológico, dermatológico,

tiroideu, etc.), actua através de mecanismos não completamente esclarecidos. Parece ser multifactorial, devendo-se quer a uma acção tóxica directa, com libertação de radicais livres de oxigênio, quer indirecta, imunológica ou ainda à libertação de iodo pela molécula⁸.

EFEITOS DA AMIODARONA SOBRE A FUNÇÃO TIROIDEIA

Efeitos enzimáticos

A administração de amiodarona, dado o seu elevado teor em iodo, produz um marcado aumento das reservas corporais de iodo levando a um aumento da iodémia e da iodúria e a alterações no metabolismo das hormonas tiroideias⁸.

Nos tecidos periféricos, particularmente no fígado, a amiodarona inibe a actividade da 5'-desiodase (5'-D) tipo 1, provavelmente por um mecanismo de antagonismo competitivo devido à similaridade de estrutura com a levotiroxina (T4). Essa enzima é responsável pela remoção do átomo de iodo do anel externo da T4 para dar origem à triiodotironina (T3) e do anel externo da T3 inversa para produzir 3,3-diiodotironina (T2)⁹.

Por outro lado, o fármaco inibe a entrada de hormonas tiroideias nos tecidos periféricos.

Ambos os mecanismos conduzem a um aumento das concentrações séricas de T4 e a uma diminuição das concentrações de T3 em indivíduo eutiroideus medicados com amiodarona durante períodos prolongados⁷.

A administração de amiodarona está associada ainda a alterações dose e tempo dependentes nas concentrações séricas de TSH. Com a utilização de doses elevadas de amiodarona, pode ocorrer um aumento das concentrações de TSH nos primeiros meses de tratamento, mas esta alteração é geralmente transitória. Isso é devido à supressão inicial da expressão hormonal tiroideia causada pela elevada quantidade de iodo libertada durante o metabolismo da amiodarona (efeito de Wolff Chaikoff). Consequentemente há uma redução do retrocontrolo negativo sobre a secreção de TSH¹⁰. Essa elevação inicial da TSH pode resultar também da inibição da enzima tipo 2 5'-D, responsável pela conversão da T4 em T3 na hipófise e consequentemente pela manutenção dos níveis intracelulares de T3 no SNC¹¹. Posteriormente verifica-se o escape a esse efeito o que, em condições normais, salvaguarda o desenvolvimento de hipotiroidismo⁹.

Efeitos citotóxicos

O iodo em excesso induz fenómenos de apoptose através do mecanismo independente do proto-oncogene p-53

que envolve o stress oxidativo e que está associado à produção de níveis elevados de metabolitos do oxigénio e de peroxidação lipídica. As alterações ultraestruturais indicadoras de citotoxicidade incluem distorção na arquitectura tiroideia, apoptose, necrose, corpos de inclusão, lipofuscinogénese, infiltração macrofágica e dilatação marcada do retículo endoplasmático¹².

Efeitos na autoimunidade tiroideia

A amiodarona pode estar envolvida em fenómenos de autoimunidade tiroideia devido à formação de autoantígenos induzidas pelo fármaco com a geração subsequente de reacções de autoimunidade celular¹².

Interação da amiodarona e dos seus metabolitos com receptores das hormonas tiroideias

Além da inibição das tipo 1 e tipo 2 5'-D, a amiodarona pode induzir um estado *hypothyroid like* a nível tecidual. Este fenómeno está parcialmente relacionado com a redução do número de receptores das catecolaminas e com uma diminuição do efeito da T3 nos adrenorreceptores β ¹².

A DEA actua por um mecanismo de antagonismo da T3 sobre o miocárdio (como um inibidor competitivo da T3 ao ligar-se ao receptor tiroideu $\alpha 1$ (T3R- $\alpha 1$) e como um inibidor não competitivo em relação ao receptor $\beta 1$ (T3R- $\beta 1$)⁹.

DISFUNÇÃO TIROIDEIA INDUZIDA PELA AMIODARONA

Apesar da maioria dos doentes medicados com amiodarona permanecer em eutiroidia, alguns desenvolvem disfunção, hipertiroidismo (HPE) ou hipotiroidismo (HPO)¹³. A incidência de disfunção tiroideia induzida pela amiodarona está estritamente dependente da suficiência em iodo do ambiente circundante¹⁴. O HPE é mais frequente em áreas geográficas com aporte iodado baixo enquanto que o HPO ocorre mais frequentemente em áreas com quantidade de iodo suficiente¹². A Europa Central é um exemplo da primeira situação enquanto que os EUA são exemplo da última¹⁰. A disfunção tiroideia em doentes medicados com amiodarona tem uma incidência média de 2 a 24 % consoante as séries¹⁵.

HIPOTIROIDISMO INDUZIDO PELA AMIODARONA (HPO)

O HPO induzido pela amiodarona é mais frequente no sexo feminino e atinge sobretudo doentes mais velhos. A existência prévia de tiroidite de Hashimoto é um factor de risco estabelecido para a ocorrência de hipotiroidismo em

doentes medicados com amiodarona¹².

Patogénese:

1. O aumento do aporte iodado tiroideu pode resultar na inibição da síntese hormonal tiroideia através do fenómeno de Wolff-Chaikoff. Alguns doentes são incapazes de escapar a este efeito e tornam-se hipotiroideus.

2. O HPO verifica-se frequentemente em doentes com anticorpos antitiroideus positivos. O aporte iodado extra pode conduzir a fenómenos de tiroidite destrutiva e conseqüentemente ao HPO¹⁰.

São ainda particularmente sensíveis à acção do iodo os doentes com uma reserva tiroideia diminuída como sucede após tratamentos com iodo radioactivo e na sequência de cirurgia ablativa incompleta da glândula¹⁶ tiroideia.

Diagnóstico

O diagnóstico do HPO só ocasionalmente é clínico pois a clínica normalmente é vaga. A presença de bócio é rara⁹ detectando-se uma incidência de 20 %¹⁰. O diagnóstico é confirmado por um aumento nas concentrações séricas de TSH, em combinação com níveis séricos baixos de T4 livre⁹.

Tratamento

O tratamento do HPO induzido pela amiodarona normalmente não coloca quaisquer dificuldades. A interrupção do fármaco traz pouco benefício. Devido à sua semi-vida longa e, devido à acumulação no tecido adiposo, mantém-se em circulação durante vários meses. Além disso, a continuação da terapêutica antiarrítmica é frequentemente desejável¹⁰.

O tratamento consiste na terapêutica substitutiva com levotiroxina (normalmente nas doses de 100 a 150 mg/dia) e continuação da terapêutica com amiodarona¹⁰ sendo as doses de levotiroxina necessárias usualmente superiores comparativamente às outras situações de hipotiroidismo. A TSH é o melhor parâmetro para monitorizar a terapêutica substitutiva devendo situar-se na metade superior do intervalo normal⁹.

Doentes com HPO subclínico têm um risco aumentado de se tornarem hipotiroideus sobretudo quando têm anticorpos antitiroideus positivos pelo que devem ser monitorizados com maior frequência¹⁰.

HIPERTIROIDISMO INDUZIDO PELA AMIODARONA (HPE)

O HPE induzido pela amiodarona, situação potencialmente grave e de tratamento difícil, é de aparecimento imprevisível, no decurso do tratamento pelo fármaco e surge

muitas vezes subitamente⁸. Pode afirmar-se que é um desafio diagnóstico e um desafio terapêutico muito maior quando comparado com a situação de HPO induzido pela amiodarona.

Esta condição é mais frequente no sexo masculino e atinge uma população mais jovem comparativamente ao HPO¹⁷.

Patogénese

O HPE pode ser classificado em dois subtipos distintos com diferentes etiologias e necessidades terapêuticas. É necessária uma investigação apropriada a fim de ser planejada uma terapêutica em conformidade¹⁰.

TIPO 1

O HPE ocorre devido à reactivação do hipertiroidismo em doentes com doença tiroideia prévia (Doença de Graves ou bócio nodular) sendo o hipertiroidismo induzido pela libertação de iodo da amiodarona com aumento da síntese hormonal (fenómeno de Jod-Basedow)^{8,10}.

TIPO 2

Neste caso o HPE tipicamente ocorre naqueles doentes sem doença tiroideia pré-existente e é devido à destruição do epitélio folicular induzida pelo fármaco com libertação de hormonas tiroideias para a circulação (tiroideite destrutiva)^{8,10}.

Quando os tipos 1 e 2 coexistem fala-se no tipo 3 ou misto⁸

Diagnóstico

A confirmação do HPE induzido pela amiodarona por vezes torna-se bastante difícil pois os sinais clínicos de hipertiroidismo podem estar mascarados pela acção antiadrenérgica da amiodarona¹⁰. Por outro lado, podem coexistir outras doenças não tiroideias que frequentemente alteram os testes de função tiroideia para além de poderem mascarar também os sinais clínicos de disfunção tiroideia. No caso de doença não tiroideia concomitante, temos uma diminuição ou supressão da TSH, uma elevação da T4 livre e uma diminuição da T3 livre¹². O teste diagnóstico mais útil neste caso é a elevação da T3 livre quando estamos perante um HPE induzido pela amiodarona^{10,12}.

A situação mais frequente é colocar-se a hipótese de HPE perante a exacerbação duma arritmia¹⁰.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial dos dois tipos de HPE assenta na conjugação de vários parâmetros clínicos, labo-

ratoriais e imagiológicos.

O exame físico e a história pessoal do doente podem mostrar a presença duma doença de Graves ou dum bócio nodular que são a favor do HPE tipo 1¹⁰. A ultrassonografia tiroideia pode ser um importante auxiliar na detecção de alterações estruturais da glândula⁸. A presença de anticorpos antitiroideos positivos é também é indicador de doença tiroideia prévia¹². O subgrupo de doentes com HPE tipo 2 apresentam normalmente níveis ligeiramente aumentados do marcador inflamatório IL-6 já que esta citocina é um marcador de processo destrutivo¹². Podem no entanto ocorrer resultados falsos positivos pois os níveis de IL-6 podem elevar-se após terapêutica com iodo radioactivo, injeção intranodular de etanol ou citologia aspirativa¹⁸.

A realização do cintigrama tiroideu com radioisótopos marcados pode ser útil na diferenciação dos dois tipos de HPE. No tipo 1, a actividade aumentada do tecido tiroideu autónomo pode resultar em captação aumentada de I¹³¹ no cintigrama, enquanto que a destruição do tecido tiroideu (tipo 2), resulta em captação reduzida. A realização do cintigrama tiroideu nem sempre é útil na diferenciação porque no HPE tipo 1 pode verificar-se perturbação da captação do radiofármaco devido ao aporte iodado excessivo fornecido pela amiodarona.

Foi recentemente descrita a utilização da ultrassonografia com fluxo Doppler a cores como um método barato, de fácil e rápida execução, não invasivo e reproduzível na distinção dos dois tipos de HPE. No tipo 2 a vascularização está ausente (grau 0). Enquanto que os doentes com HPE tipo 1 têm aumento da vascularização da glândula, variando desde a presença de vascularização parenquimatosa discreta (grau 1) até um aumento marcado da vascularização (grau 3). Convém reforçar a ideia de que a ultrassonografia convencional não distingue estes padrões de vascularização pelo que a ultrassonografia com Doppler a cores veio implementar-se como um método de diagnóstico diferencial precioso¹⁰.

Terapêutica

O tratamento do HPE induzido pela amiodarona é, na maior parte das vezes, difícil e prolongado, o que é de esperar se atendermos às características do fármaco⁸. Ao contrário do que se verifica com o tratamento do HPO, no caso do HPE colocam-se vários problemas que passo a enumerar.

1) O elevado conteúdo em iodo intratiroideu reduz a eficácia da terapêutica convencional com tionamidas;

2) A captação de iodo radioactivo geralmente é baixa pelo que a terapêutica com iodo radioactivo normalmente

não é eficaz. Foi descrita uma captação aumentada após administração de TSH mas essa possibilidade tem que ser reavaliada com a utilização de TSH recombinante;

3) A tireoidectomia pode ser uma opção válida em doentes com resistência à terapêutica médica mas tem que se considerar o risco cirúrgico pela condição cardíaca subjacente;

4) A plasmaferese, cujo objectivo é remover da circulação o excesso de hormonas tiroideias, exige a sua execução em Centros Especializados e o seu efeito é na maioria das vezes transitório.

A identificação dos dois tipos de HPE pode fornecer uma base racional para a escolha do tratamento mais apropriado no sentido de melhorar o prognóstico desta situação. No tipo 1 o objectivo principal é bloquear a organificação e a síntese de hormonas tiroideias. Dada a resistência maior ao tratamento com tionamidas, as doses necessárias são normalmente superiores (40 a 60 mg de metimazole ou 600 a 800 mg de propiltiouracilo). Pode acrescentar-se à terapêutica perclorato de potássio (500 mg 3 id até às 6 semanas) com o objectivo de reduzir a entrada de iodo e consequentemente as reservas intratiroideias de iodo a fim de melhorar a eficácia da terapêutica com tionamidas e permitir a terapêutica com iodo subsequente. Uma limitação da utilização deste fármaco é a sua toxicidade, particularmente a agranulocitose e a anemia aplásica. A adição de carbonato de lítio (900-1350 mg id durante 4 a 6 semanas) à terapêutica com propiltiouracilo, com o objectivo de abreviar o período necessário para obter o eutiroidismo,¹⁹ foi descrita em algumas pequenas séries, mas estes resultados requerem confirmação ulterior.

As tionamidas e o perclorato de potássio não estão indicados no tratamento do HPE tipo 2 pois estamos perante um tipo de tiroidite destrutiva. Neste caso utilizam-se os corticoides devido às suas propriedades estabilizadoras de membrana e antiinflamatórias. O seu benefício é devido também à inibição da actividade da 5'-D. As doses utilizadas têm sido variáveis (15 a 80 mg de prednisona ou 3 a 6 mg de dexametasona) e em períodos variáveis (7 a 12 semanas)¹².

Quando o HPE é resistente à terapêutica médica e é urgente restaurar o eutiroidismo existem ainda duas alternativas terapêuticas. A plasmaferese pode ser utilizada com o objectivo de eliminar o excesso de hormonas tiroideias da circulação. A tireoidectomia é a outra alternativa terapêutica¹⁰. As limitações destes dois procedimentos já foram referidas.

Um problema particular que muitas vezes se coloca é a descontinuação ou não da terapêutica com amiodarona

quando ocorre o HPE. Eaton et al (2001) identificaram inclusivamente alguns doentes em que a tireotoxicose reverteu com ou sem antitiroideos apesar da continuação da terapêutica com amiodarona. De facto, a suspensão da amiodarona pode não proteger a tiróide do seu efeito sobre a glândula devido à sua longa semi-vida. Por outro lado, devido ao efeito *Hypothyroid-like* da amiodarona sobre o coração (Wiersinga, 1997), a amiodarona pode paradoxalmente proteger o coração do excesso de hormonas tiroideias. No entanto, e apesar de todos estes argumentos, devido ao HPE complicado pela amiodarona ser mais difícil de tratar do que o HPE isolado, parece mais apropriado descontinuar a terapêutica com amiodarona no caso da patologia cardíaca ou permitir²⁰. Por outro lado, foram descritos casos de agravamento da situação cardíaca após suspensão da amiodarona justificada pela situação de hipotiroidismo intracelular e pelo próprio efeito betabloqueante da amiodarona assim como à desinibição, com a suspensão da amiodarona, da 5'-D²¹. Obviamente, a amiodarona é um fármaco muito eficaz no tratamento de arritmias graves e frequentemente estes doentes são resistentes a outros antiarrítmicos. Neste caso a suspensão da amiodarona torna-se impossível. A interrupção da amiodarona deve basear-se, por essas razões, em critérios estritamente cardiológicos¹².

CONCLUSÃO

A situação de hipertiroidismo é aquela que causa maiores dificuldades nas abordagens diagnóstica e terapêutica pelo que as seguintes recomendações devem ser feitas quando se suspeita de HPE:

- 1) dosear a TSH, a T4 e a T3, para confirmar o HPE;
- 2) realizar a ultrassonografia com fluxo doppler a cores para diferenciar os tipo 1 e 2 do HPE (a IL-6 pode ser útil em algumas circunstâncias);
- 3) suspender a amiodarona quando possível;
- 4) tratar o tipo 1 com tionamidas e perclorato de potássio, o tipo 2 com glucocorticoides e o tipo misto com terapêutica combinada;
- 5) quando o HPE é refractário à terapêutica médica, submeter o doente a tireoidectomia total precedida por um período curto de terapêutica com ácido iopanóico;
- 6) quando a contaminação pelo iodo for removida, submeter os doentes com HPE tipo 1 à terapêutica definitiva com iodo radioactivo se os valores de aporte iodado forem adequados, ou através de tireoidectomia;
- 7) seguir os doentes com HPE tipo 2 periodicamente pela potencial ocorrência de hipotiroidismo²⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. VAUGHAN WILLIAMS EM: A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 129-47.
2. VASTESAEGER M, GILLET P, RASSON G: Etude clinique d'un nouvelle médication antiangoreuse. *Acta cardiol* 1967; 22: 483-500.
3. CHARLIER R, DELAUNOIS G, BAUTHIER J, DELTOUR G: Antiarrhythmic properties of amiodarone. *Cardiologie* 1969; 54: 83-90.
4. JULIAN DG, CAMM AJ, FRANIGN G: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
5. SINGH SN, FLETCHER RD, FISHER SG: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *NEJM* 1995; 333: 77-82.
6. CEREMUZYNSKKI L, KLECZAR EE, KRZEMINSKA-PAKULA M et al: Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 20: 1056-1062.
7. WIERSINGA WM: Amiodarone and the thyroid. In: Weetman AP, Grossman A (eds) *Pharmacotherapeutics of the Thyroid Gland* Springer Verlag, Berlin 1997; 225-287.
8. LIMBERT E. *Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição Amiodarona. Tiroide e Fármacos*, 2000; 6-9.
9. KEH-CHUAN LOH. Amiodarone – induced thyroid disorders: a clinical review. *Posgrad Med J* 2000; 76: 133-140.
10. SANDHU R, CH B, DAVIES P, MRCP: Amiodarone induced thyroid dysfunction: pathophysiology, diagnosis and management. *Adverse Drug React, Toxicol. Rev.* 2001; 20 (2): 105-116.
11. SAFRAN M, FANG S-L, BAMBINI G, PINCHERA A, MARTINO E, BRAVERMAN LE. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on pituitary deiodinase activity and thyrotropin secret in the rat. *Am J Med Sci* 1986; 29: 136-141.
12. MARTINO E, BARTALENA L, BOGAZZI F: The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews* 2001; 22 (2): 240-254.
13. LOMBARDI A, MARTINO E, BRAVERMAN LE: Amiodarone and the thyroid. *Thyroid today* 1990; 13:1-7.
14. SKULLA R, JOWETT NI, THOMPSON DR: Side effects with amiodarone therapy. *Posgrad Med J* 1994; 70: 492-8.
15. ALBERT SG, ALVES LE, ROSE EP: Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 175-84.
16. BRAVERMAN LE: Iodine induced thyroid disease. *Acta Med Aus* 1990; 17 (suppl 1): 29-33
17. NEWMAN CM, PRICE A, DAVIES DW, GRAY TA, WEETMAN: Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79: 121-27.
18. BARTALENA L, BROGIONI S, GRASSO L, RAGO T, VITTI P, MARTINO EM: Interleukin – 6: a marker of thyroid - destructive processes? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1424-1427.
19. DICKSTEIN G, SCECHNER C, ADAWI F, KAPLAN J, BARON E, ISH-SHALOM S: Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997; 102: 454-8.
20. BARTALENA L, BOGAZZI F, MARTINO E: Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnosis and therapeutic challenge. *Clin Endoc* 2002; 56: 23-4.
21. VARGAS ML, ROMAN L, EZQUERRA H, CASTRO GM, SEPÚLVEDA PZ: Amiodarone y tóxicos. *Revista Clínica Española* 1999; 4: 227-32.