

Hepatitis tóxica aguda de instauración precoz por amiodarona intravenosa

A. González Galilea, M. V. García Sánchez, M. de la Mata García y G. Miño Fugarolas

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

La amiodarona es un antiarrítmico cardíaco eficaz de uso extendido, con reconocidos efectos secundarios. Su administración prolongada por vía oral se ha implicado en la producción de un amplio espectro de lesiones hepáticas, que abarca desde alteraciones analíticas de la función hepática asintomáticas hasta el desarrollo de insuficiencia hepática aguda grave. Han sido pocos los casos comunicados de hepatotoxicidad aguda por su administración intravenosa. Presentamos el caso de una paciente de 69 años con fibrilación auricular rápida que desarrolló una hepatitis aguda en las 24 h siguientes a la infusión de amiodarona a las dosis habitualmente recomendadas. Tras la retirada del fármaco se comprobó la normalización progresiva de las alteraciones analíticas en los días posteriores. Se analiza el posible mecanismo de acción responsable de la toxicidad hepática y se destaca la importancia de la monitorización de la función hepática en los pacientes que reciben esta medicación.

EARLY-ONSET ACUTE TOXIC HEPATITIS INDUCED BY INTRAVENOUS AMIODARONE ADMINISTRATION

Amiodarone is a widely used and effective long-term antiarrhythmic drug but with known adverse effects. Prolonged oral administration of this drug has been implicated in numerous hepatic lesions, ranging from isolated, asymptomatic transaminase elevation to fulminant, fatal liver failure. Few cases of acute hepatotoxicity due to intravenous administration have been reported. We present a 69-year-old woman with atrial fibrillation who developed acute hepatitis within 24 hours of amiodarone infusion at the recommended dosage. The drug was withdrawn and laboratory findings progressively returned to normal over the following days.

Correspondencia: Dr. A. González Galilea.
Unidad Clínica de Aparato Digestivo, 5.ª Planta, Módulo A (secretaría).
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.
Correo electrónico: angelgonzalez@meditex.es

Recibido el 6-11-2001; aceptado para su publicación el 7-1-2002.

We analyze a possible mechanism of action for hepatotoxicity and highlight the importance of monitoring liver function in patients receiving this drug.

INTRODUCCIÓN

La amiodarona (AD) es un derivado dionizado del benzo-furano, de vida media larga, cuyo uso está ampliamente difundido en el tratamiento de las arritmias cardíacas, tanto supraventriculares como ventriculares. Su administración puede ser por vía oral o intravenosa, según la necesidad de obtener una rápida respuesta terapéutica¹. La aparición de efectos secundarios en pacientes tratados de forma prolongada por vía oral es bien conocida, obligando incluso a la retirada del fármaco hasta en un 26% de los casos². En el hígado puede llegar a producir elevación de transaminasas en un 15–55% de los pacientes tratados³ y hasta en un 3% puede ocasionar signos clínicos o bioquímicos de hepatotoxicidad que sean la causa directa del abandono del tratamiento². Se ha descrito el desarrollo de hepatitis aguda de instauración precoz tras la administración parenteral de amiodarona, con normalización de las alteraciones analíticas tras la retirada⁴⁻⁹ o disminución de la dosis¹⁰, aunque también se han comunicado casos de insuficiencia hepática aguda grave¹¹.

Presentamos el caso de una paciente sin enfermedad hepática previa conocida que presentó, en las 24 h siguientes a la administración parenteral de amiodarona, una hipertransaminasemia en rango de hepatitis aguda y su evolución posterior.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 69 años que fue ingresada por clínica de disnea progresiva y palpitations, sin otra sintomatología acompañante. Entre sus antecedentes patológicos de interés destacaban la implantación de una doble prótesis metálica por valvulopatía mitroaórtica reumática en 1996, desde entonces anticoagulada con acecumarol, diabetes mellitus insulino-dependiente, fibrilación auricular en tratamiento con digoxina, hipertensión arterial y anemia hemolítica secundaria, con requerimientos transfusionales periódicos.

A su llegada a urgencias se encontraba consciente y orientada, con buena tolerancia al decúbito, ligera palidez cutaneomucosa y hemodinámica

TABLA I. Evolución de las pruebas de función hepática

	Día 0	Día 1 (primera)	Día 1 (segunda)	Día 2	Día 3	Día 9	Día 11	Día 18
AST	45	123	3.339	12.476	2.430	48	40	33
ALT	59	67	3.180	7.792	5.249	507	271	43
FA	-	-	-	-	181	-	96	-
GGT	-	-	-	-	226	-	174	-
BT	-	2,5	4,5	1,6	1,9	1,2	0,8	0,9
BD	-	0,4	2,4	0,7	0,9	0,8	0,4	0,4

AST: aspartato aminotransferasa (N: 5-45 U/l); ALT: alanina aminotransferasa (N: 5-45 U/l); FA: fosfatasa alcalina (N: 99-270 U/l); GGT: gamma-glutamilttransferasa (N: 0-54 U/l); BT: bilirrubina total (N: 0,2-1,2 mg/dl); BD: bilirrubina directa (N: 0,0-0,4 mg/dl).

camente estable, con una presión arterial de 120/60 mmHg y saturación arterial de O₂ del 96%. A la auscultación cardiorrespiratoria presentaba ruidos protésicos, con murmullo vesicular conservado en todos los campos pulmonares. La exploración abdominal era normal. En la radiografía de tórax no se apreciaban signos de edema pulmonar. El ECG ponía de manifiesto una taquicardia supraventricular paroxística, por lo que se administró adenosina, 3 mg i.v. En el ECG de control se apreció una fibrilación auricular rápida, iniciándose tratamiento con amiodarona con un bolo de 300 mg i.v., seguido de una perfusión de 900 mg/24 h. A las 36 h la paciente se encontraba sin disnea, manteniendo una fibrilación auricular con una frecuencia ventricular media de 80 lat/min. En la analítica del ingreso destacaba una anemia con hemoglobina de 9,4 g y un hematocrito del 30%, así como una actividad de protrombina del 26,7% (INR + 3,1). En el control analítico a las 24 h de iniciado el tratamiento con amiodarona se apreció una importante elevación de las transaminasas. Ante la sospecha de hepatitis aguda tóxica por amiodarona se suspendió la perfusión, comprobando un descenso progresivo de la hipertransaminasemia (tabla I).

Se realizó una ecografía abdominal, en la que el hígado era de tamaño y ecogeneidad normales, con la vena suprahepática media de 12 mm de diámetro, sin otras alteraciones. Los marcadores virales (VHA, VHB, VHC, CMV, VHS y VEB) y los autoanticuerpos (ANA, AMA, SMA y Anti-LKM) fueron negativos. Los valores de inmunoglobulinas, cobre, ceruloplasmina y hormonas tiroideas no revelaban alteraciones significativas.

La enferma fue dada de alta a los 11 días, asintomática, para control evolutivo con carácter ambulatorio.

DISCUSIÓN

La amiodarona es un derivado del benzofurano que contiene una cadena aminoterminal dietilada, insoluble en medio acuoso pero soluble en polisorbato 80 y etanol o alcohol bencílico¹², lo que permite su administración intravenosa para obtener rápidamente su efecto. Aunque el uso de la amiodarona intravenosa ha sido evaluado en pacientes con taquicardias supraventriculares, la mayoría de los estudios clínicos publicados incluyen a pacientes con fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenidas refractarias a tratamiento médico¹.

Mientras que el tratamiento prolongado con AD puede producir varios efectos sistémicos de gravedad variable, entre los que destacan la fibrosis pulmonar, la neuropatía periférica, la disfunción tiroidea, la toxicidad hepática y las manifestaciones cutáneas y oculares^{13,14}, los efectos adversos relacionados con su uso intravenoso se relacionan fundamentalmente con el sistema cardiovascular¹. En cuanto a la toxicidad hepática, su espectro clínico varía desde elevaciones aisladas y asintomáticas de las transaminasas hasta cuadros de fallo hepático fulminante^{15,16}. Por otra parte, se ha comunicado que la administración intravenosa de amiodarona puede provocar el desarrollo de una hepatitis aguda a las pocas horas de su infusión, como en el caso de nuestra paciente⁴⁻¹¹.

El mecanismo de acción de la toxicidad por amiodarona no es bien conocido. El análisis histopatológico de pacientes que han desarrollado toxicidad hepática revela alteraciones estructurales similares a las encontradas en la hepatopatía alcohólica, denominada hepatitis pseudoalcohólica¹⁷. Una de las hipótesis iniciales sugería que la acumulación intracelular de fosfolípidos, secundaria a la inhibición de la actividad fosfolipasa lisosomal por la amiodarona, explicaría el efecto tóxico de este fármaco². Sin embargo, se ha demostrado que la fosfolipidosis es un hallazgo prácticamente constante en los pacientes tratados con amiodarona, por lo que podría no ser más que un marcador morfológico hepático de su exposición¹⁷ y los cambios citotóxicos pseudoalcohólicos un fenómeno independiente en pacientes susceptibles¹⁸. Otros mecanismos de toxicidad que se han implicado han sido la generación de radicales libres¹⁹ y la existencia de una reacción inmunológica²⁰. Para añadir más confusión, el mecanismo de toxicidad hepática tras la administración de amiodarona por vía intravenosa parece ser distinto del de la vía oral. Se ha demostrado la ausencia de reproducibilidad del daño hepático tras la reintroducción del fármaco por vía oral en pacientes con hepatitis aguda previa por administración intravenosa^{5,6,9}. Este hecho sugiere que la lesión hepática podría estar en relación con el vehículo que posibilita su infusión y no con el principio activo⁶, ya que el polisorbato 80 se ha implicado en la producción de un cuadro de toxicidad hepática similar en niños tras la administración intravenosa de vitamina E con este componente (síndrome E-ferol)²¹. Dado que la amiodarona carece de efecto inotrope negativo y posee una gran eficacia como antiarrítmico, esta distinción podría tener una gran trascendencia en el manejo de pacientes con arritmias cardíacas graves con deterioro de la función ventricular, ya que la aparición de hepatotoxicidad durante la administración parenteral de la amiodarona no contraindicaría su uso posterior⁶.

En nuestro caso, como en otros publicados⁵⁻⁸, en las 24 h que siguieron a la infusión de la amiodarona se apreció un aumento significativo de los valores de transaminasas. Ante un cuadro como el que se describe debe realizarse especialmente el diagnóstico diferencial con la hepatitis isquémica²². La escasa relevancia clínica de la disnea y la estabilidad hemodinámica que mantuvo la paciente desde su ingreso hacen poco probable que las alteraciones analíticas pudieran ser explicadas por una hepatitis isquémica secundaria a un fallo cardíaco. Por otra parte, la enferma sólo presentó un leve deterioro de la función renal sin desarrollar una necrosis tubular aguda característica de la hepatitis isquémica, con un valor máximo de creatinina de 2,7 mg/dl al tercer día, que rápidamente mejoró hasta valores similares a los previos a su ingreso (1,5 mg/dl). Estas circunstancias, junto con la ausencia de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos y el estudio realizado para descartar otras posibles causas de hepatitis aguda, sugieren que la amiodarona fue la causa responsable del cuadro. La ausencia de una elevación desproporcionada de la lactatodeshidrogenasa (LDH) con respecto al au-

mento de las transaminasas, especialmente de la alaninoaminotransferasa, hubiera apoyado la etiología tóxica frente a la isquémica en esta paciente (valores seriados de LDH no disponibles). No obstante, la buena evolución clínicoanalítica tras la retirada del fármaco refuerza su implicación como causa, aunque se ha comunicado la práctica normalización de las alteraciones analíticas con sólo la reducción de la dosis administrada¹⁰. Nuestra enferma recibió una dosis similar a la utilizada en otros casos publicados, y hasta el momento no se dispone de datos concluyentes que permitan establecer una relación de proporcionalidad entre la gravedad del daño hepático y la dosis y duración del tratamiento. Por último, a pesar de que la reintroducción de la amiodarona por vía oral en pacientes que presentaron toxicidad hepática con la administración parenteral ha demostrado ser segura^{5,6,9}, en nuestra paciente se optó por su sustitución por verapamilo.

Dada la rápida normalización analítica y la buena evolución clínica de la enferma, no se consideró necesaria la práctica de una biopsia hepática para la confirmación del diagnóstico y se desestimó por razones éticas la respuesta a la reintroducción del fármaco. Según los criterios de causalidad propuestos en la reunión de consenso sobre enfermedades hepáticas tóxicas²³, las alteraciones analíticas presentes en esta paciente estarían relacionadas con la toxicidad hepática producida por la amiodarona. Aplicando la escala recientemente publicada por Maria y Victorino²⁴, esta relación quedaría catalogada sólo como posible, aunque si se analiza la puntuación asignada para cada uno de los elementos que constituyen la escala, la rápida instauración de las alteraciones analíticas y la ausencia de manifestaciones extrahepáticas y del resultado de una nueva exposición al fármaco constituyen los factores responsables de la menor contundencia al establecer la relación de causalidad. En este sentido, se ha publicado recientemente un estudio que compara ambos métodos en el que se pone de relieve el mayor poder discriminativo y pragmatismo de la escala propuesta en la reunión de consenso²⁵.

En resumen, la amiodarona debe considerarse como causa de hepatitis aguda de instauración precoz tras ser administrada por vía intravenosa a las dosis habitualmente recomendadas. Es aconsejable, por tanto, la monitorización de la función hepática durante la infusión del fármaco y su retirada ante el desarrollo de datos clínicos y analíticos de toxicidad. La evolución del cuadro suele ser buena y, aunque la reintroducción de la amiodarona por vía oral en estos pacientes parece segura, debe considerarse de forma individualizada valorando el riesgo-beneficio en cada caso.

NOTA DE LOS AUTORES

Este manuscrito fue elaborado bajo la supervisión del Dr. Miño cuando aún contábamos con su presencia. Su publicación nos suscita una mezcla de orgullo y profunda tristeza.

BIBLIOGRAFÍA

- Moses SS. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Ann Pharmacother* 1996;30:637-43.
- Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishak KG, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989;9:679-85.
- Rigas B. The evolving spectrum of amiodarone hepatotoxicity. *Hepatology* 1989;10:116-7.
- Luengo O, Montero J, Alegre J, Fernández Sevilla T. Hepatitis tóxica por amiodarona intravenosa. *Med Clin (Barc)* 2000;115:798-9.
- James PR, Hardman SMC. Acute hepatitis complicating parenteral amiodarone does not preclude subsequent oral therapy. *Heart* 1997;77:583-4.
- Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *Gut* 1993;34:565-6.
- Pye M, Northcote RJ, Cobbe SM. Acute hepatitis after parenteral amiodarone administration. *Br Heart J* 1988;59:690-1.
- Paniagua Clusells J, Arcusa Gavalda R, Goma Masip F, Pons Masanes S, Soler Masana JM. Hepatitis aguda por amiodarona intravenosa. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:384-5.
- López-Gómez D, Nicolás J, Frigola JM, Manito N, Esplugas E. Uso de amiodarona oral como tratamiento crónico en un paciente con hepatitis fulminante previa por amiodarona intravenosa. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:201-3.
- Morelli S, Guido V, De Marzio P, Aguglia F, Balsano F. Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991;78:291-4.
- Kalantzi N, Gabriel P, Mouzas J, Tiniakos D, Tiniakos G. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1991;38:71-4.
- Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991;31:1061-9.
- Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med* 1987;316:455-66.
- Harris L, McKenna W, Rowland E, Storey G, Krikler D. Side effects of long term amiodarone therapy. *Circulation* 1983;67:45-51.
- Rigas B, Rosenfeld LE, Barwick KW, Enriquez R, Helzberg J, Batsford WP, et al. Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathological study of five patients. *Ann Intern Med* 1986;104:348-51.
- Gilinsky NH, Briscoe GW, Kuo CS. Fatal amiodarone hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1988;83:161-3.
- Guigui B, Perrot S, Berry JP, Fleury-Feith J, Martin N, Mètreau JM, et al. Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: a morphological alteration independent of pseudoalcoholic liver disease. *Hepatology* 1988;8:1063-8.
- Lewis JH, Mullick F, Ishak KG, Ranard RC, Ragsdale B, Perse RM, et al. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. *Hum Pathol* 1990;21:59-67.
- Vereckei A, Blazovics A, Gygori I, Feher E, Toth M, Szenasi G, et al. The role of free radical in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:161-77.
- Lupon-Roses J, Simo-Canonge R, Lu-Cortez L, Permanyer-Miralda G, Allende-Mondus H. Probable early acute hepatitis with parenteral amiodarone. *Clin Cardiol* 1986;9:225-9.
- Rutter HD. The E-ferol syndrome solved? En: Dukes MNG, Beeley L, editors. Side effects of drugs, annual 12: a worldwide survey of new data and trends. Amsterdam: Elsevier, 1988; p. 329.
- McIntyre N, Collins P. El hígado en las enfermedades cardiovasculares y pulmonares. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzeto M, editores. Tratado de hepatología clínica. 2.ª ed. Barcelona: Masson, 2001; p. 1833-97.
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
- Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-9.
- Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez CJ, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123-30.