

Hepatotoxicidad grave por amiodarona: descripción de un caso

G. Latorre, I. Lucas, J.I. Herrero, B. Sangro, J. Quiroga, J.J. Sola*, L. Díaz*, J. Prieto

Departamento de Medicina Interna. Unidad de Hepatología. * Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN: La amiodarona se emplea en el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares. Se asocia a numerosos efectos secundarios entre los que destaca el daño hepático generalmente en forma de elevación leve y asintomática de transaminasas, aunque se han descritos casos graves.

Presentamos un caso de hepatotoxicidad grave por amiodarona resuelto lentamente tras la supresión del tratamiento y en el que la biopsia hepática fue clave para el diagnóstico. Aunque no existen lesiones patognomónicas, la fosfolipidosis hepática es el hallazgo más característico.

SUMMARY: Amiodarone is useful for the treatment of ventricular and supraventricular arrhythmias, but it has been associated with several adverse effects. Amiodarone-induced hepatotoxicity is a frequent complication and often consist in a mild and asymptomatic elevation of liver function tests, although severe cases have been described.

A case of severe amiodarone-induced hepatotoxicity slowly resolving after discontinuation of the drug and in which liver biopsy was crucial for diagnosis is reported.

Although there are no pathognomonic histopathological findings, phospholipidosis is the morphologic hallmark of amiodarone hepatotoxicity.

Palabras clave

Amiodarona, hepatotoxicidad, fosfolipidosis.

Key words

Amiodarone, hepatotoxicity, phospholipidosis.

Correspondencia

Dr. G. Latorre. Departamento de Medicina Interna. Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.

Introducción

La amiodarona es un antiarrítmico de amplio uso debido a su eficacia en el tratamiento de arritmias tanto ventriculares como supraventriculares (1, 12). Se indica fundamentalmente en el tratamiento oral de las taquiarritmias ventriculares recidivantes resistentes a otros antiarrítmicos, así como en el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular (1, 12, 13). Sus potenciales efectos adversos, sobre todo en tratamientos prolongados, constituyen la mayor limitación para su uso. Entre ellos destacan: pulmonares (infiltrados intersticiales con fibrosis pulmonar), cardíacos (disfunción sinusal), dermatológicos (fotosensibilidad y coloración cutánea gris-azulada), microdepósito corneal (con frecuencia asintomático), tiroideos (hipo e hipertiroidismo), neuromusculares (temblor, ataxia, polineuropatía periférica, debilidad muscular proximal) y hepáticos (cuya gravedad es muy variable y pueden evolucionar hacia la cronicidad) (1, 2, 10, 12, 23).

A continuación exponemos un caso de hepatotoxicidad grave por amiodarona.

Caso clínico

Varón de 69 años de edad que ingresa para estudio de cuadro de ictericia, coluria y acolia. Sus antecedentes personales incluían vagotomía troncular con antrectomía y anastomosis gastroyeyunal tipo Billroth-II por úlcus duodenal a los 44 años e hipertensión arterial esencial en tratamiento con enalapril (5 mg/día) durante los últimos 5 años. No existían ingesta etílica ni hábito tabáquico. No refería antecedentes personales ni familiares de hepatopatía previa y la analítica hepática realizada en anteriores visitas había sido normal.

Dos meses antes del ingreso había sido diagnosticado de bloqueo AV paroxístico tras haber presentado varios episodios sincopales, por lo que se le implantó

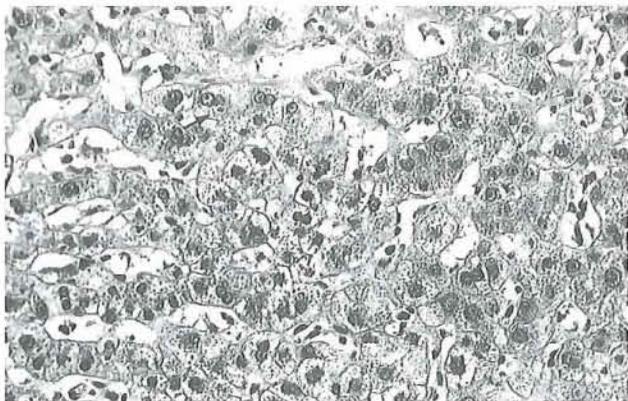
marcapasos endocavitario y se añadió al tratamiento previo amiodarona (200 mg/día).

Aproximadamente 6 semanas después, desarrolló astenia, coluria, hipocolia e ictericia. Analíticamente se observó un patrón de colostasis con hipertransaminasemia moderada (GOT 180 UI/L, GPT 400 UI/L, FA 1280 UI/L, γ GT 425 UI/L y Bilirrubina total 7.9 mg/dL con fracción directa de 5.9 mg/dL). En ese momento se interrumpió el tratamiento con amiodarona como probable responsable del cuadro, pese a lo cual la ictericia se intensificó progresivamente y apareció prurito. Por ello, fue remitido a nuestro centro.

Al ingreso, 10 días después del inicio del cuadro, presentaba intensa ictericia mucocutánea y buen estado general. La temperatura y la tensión arterial eran de 37°C y 140/70 mmHg, respectivamente. El borde hepático se palpaba en inspiración profunda debajo del reborde costal y era de consistencia normal e indoloro. No se apreciaron esplenomegalia, ascitis, masas ni puntos dolorosos en la exploración abdominal. El resto de la exploración resultó normal.

Los exámenes de laboratorio mostraron: 6260 leucocitos con 83% neutrófilos, 10% linfocitos, 4% monocitos y 1% eosinófilos, con el resto del hemograma normal. Se observó un aumento de las enzimas de colostasis (FA 1371 UI/L y γ GT 114 UI/L) con hipertransaminasemia moderada (GOT 144 UI/L y GPT 238 UI/L), hiperbilirrubinemia de predominio directo (total 40 mg/dL con 24.5 mg/dL de fracción directa),

Fig. 1



Degeneración plumosa de algunos hepatocitos (asterisco) e intensa colestasis con pequeños trombos biliares (flecha). H&E x 400.

tiempo de protrombina del 62% y albúmina sérica de 2.6 g/dL con 5.3 g/dL de proteínas totales. El resto de los tests de coagulación y de los parámetros bioquímicos básicos fue normal.

Se constató la negatividad en el suero de anti-VHA IgM, HBs Ag, anti-HBc IgM, serología y RNA del virus C, anti-CMV IgM y antígenos precoz y de la cápside del VEB. Los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antimitocondriales y antimicrosomales de hígado y riñón también resultaron negativos.

En la ecografía y TAC abdominales se observó ligera hepatomegalia de densidad homogénea, sin dilatación de vías biliares, lesiones ocupacionales ni anomalías en el sistema portal. El día 14º tras la suspensión de la amiodarona se realizó biopsia hepática.

La biopsia hepática mostró una arquitectura general preservada, con ligera dilatación sinusoidal e intensa colestasis, predominantemente en el área tres que se acompañaba de pequeños trombos biliares. Algunas células hepáticas presentaban degeneración plumosa, cambio graso y desestructuración del citoplasma que semejava hialina de Mallory no totalmente desarrollada (fig.1). En los espacios porta se observaba un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos que rodeaban y a veces permeaban los conductos biliares (fig.2). Asimismo existía proliferación de pequeños conductos biliares en la periferia de los espacios porta.

El examen ultraestructural de la muestra hepática reveló la presencia de bilis intracelular y de trombos biliares en los canaliculos. Destacaba en el citoplasma de los hepatocitos la presencia de cuerpos lisosomales de 2 a 4 μ m de diámetro, constituidas por láminas osmiófilas concéntricas dispuestas laxamente; ocasionalmente en el centro de estos cuerpos lisosomales se reconocían restos de orgánulos citoplasmáticos (fig. 3).

Desde el ingreso se inició tratamiento sintomático del prurito con resinolectiramina y antihistamínicos y se administraron N-acetilcisteína (6 g/día), vitamina K por vía parenteral y metilprednisolona (en pauta decreciente, con dosis inicial de 60 mg/día). A las 2 semanas del ingreso se inició una lenta pero progresiva mejoría de la analítica hepática que se normalizó por completo a las 8 semanas del inicio del cuadro.

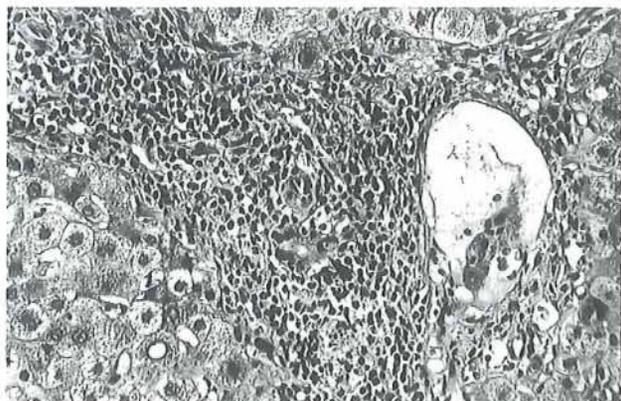
La evolución analítica se representa en las figuras 4a y 4b.

Discusión

La hepatotoxicidad por amiodarona es una complicación frecuente que aparece en un 18-50% de los pacientes tratados con éste fármaco (2, 3, 4). Habitual-

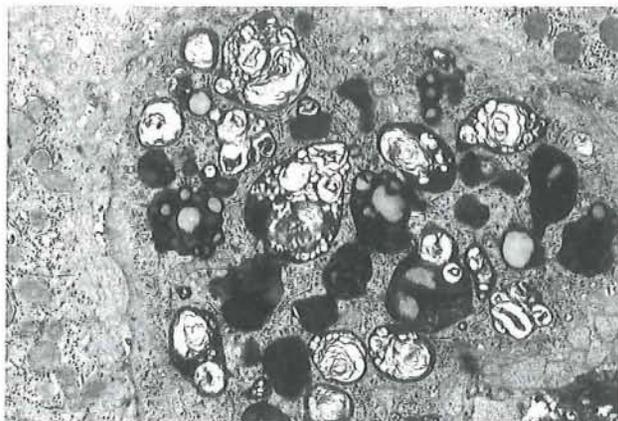
CASO CLINICO

Fig. 2



Infiltrado inflamatorio en el espacio porta constituido por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos que rodean y permean a los conductos biliares (flecha). H&E x 400.

Fig. 3



Microscopía electrónica mostrando en el citoplasma de un hepatocito cuerpos de inclusión formados por material lamelar con membranas concéntricas, en el centro de algunos de ellos se observa la presencia de orgánulos citoplasmáticos. (x 10.000).

mente se manifiesta como una leve hipertransaminasemia asintomática que aparece en un período variable de días o meses tras iniciar el tratamiento y que revierte por completo tras la supresión del fármaco e incluso sin interrumpir el tratamiento (1, 2, 3, 4). Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos la amiodarona produce hepatotoxicidad grave, en general reversible aunque se han descrito casos fatales y formas con evolución crónica a la cirrosis (1, 2, 10, 23).

Dada la elevada lipofilidad de la amiodarona, su acúmulo en diversos tejidos (fundamentalmente en el tejido graso) hace que su eliminación sea extremadamente lenta (semanas a meses), al igual que la resolución de sus efectos adversos (1, 2, 12, 13).

Morfológicamente las lesiones que muestra la biopsia hepática en este caso no son específicas de la toxicidad por amiodarona. La esteatosis hepática aparece en muchos casos de hepatotoxicidad por distintos tóxicos, así como en la hepatitis alcohólica y en la esteatohepatitis no alcohólica. Una situación similar ocurre con el infiltrado inflamatorio en el espacio porta, la colangitis o la colestasis, cambios que también pueden aparecer en situaciones tan variadas como la diabetes mellitus, el by-pass yeyunoileal, la obesidad, la abetalipoproteinemia, etc. (2, 4, 5, 8, 10, 11, 14, 22).

Probablemente uno de los hechos más característicos de la hepatotoxicidad por amiodarona es la presencia en el citoplasma de cuerpos lisosomales que se pueden observar mediante el estudio ultraestructural en hepatocitos, células de Kupffer y en el epitelio de los conductos biliares. Estos cuerpos lisosomales, que tienen la característica de formar láminas concéntricas osmiófilas, son similares a los que aparecen en las fosfolipidosis primarias como la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Niemann-Pick o la enfermedad de Tay-Sachs.

En el caso de la toxicidad por amiodarona, estas inclusiones intracitoplasmáticas corresponden al acúmulo de fosfolípidos en el interior de lisosomas secundarios (2, 4, 5, 8, 10, 11, 14, 22). Éste acúmulo es debido a la interferencia de la actividad de la fosfolipasa A lisosómica inducida por la amiodarona (4, 8, 14).

El mecanismo fisiopatológico de hepatotoxicidad por amiodarona es todavía desconocido, aunque se ha sugerido un mecanismo hepatotóxico directo dependiente de dosis así como mecanismos idiosincrásicos (8, 10, 14, 15, 17, 20, 21). El paciente referido no presentó fiebre, artralgias, rash cutáneo, eosinofilia periférica ni existía infiltrado eosinófilo en el parénquima hepático, lo que hace muy improbable el daño hepático por mecanismo de hipersensibilidad.

CASO CLINICO

Fig. 4a

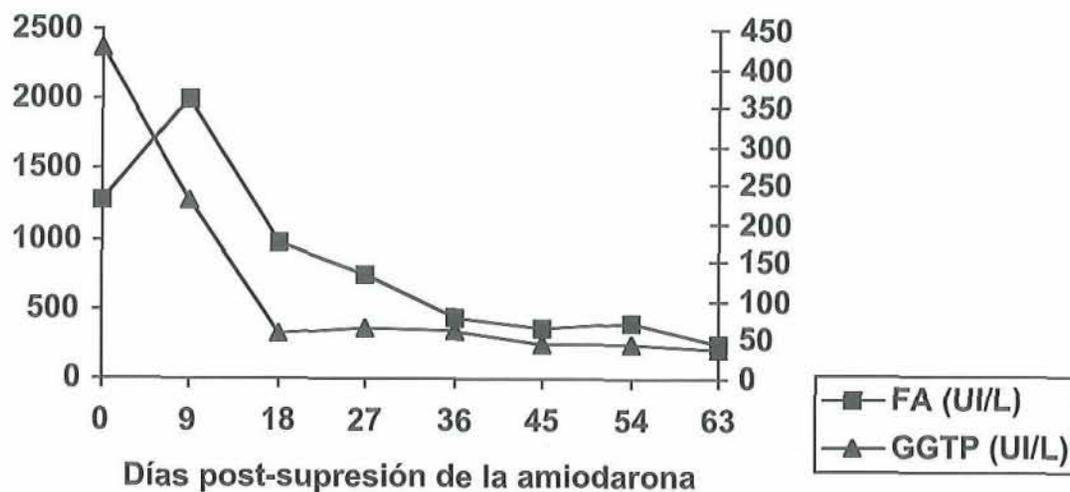
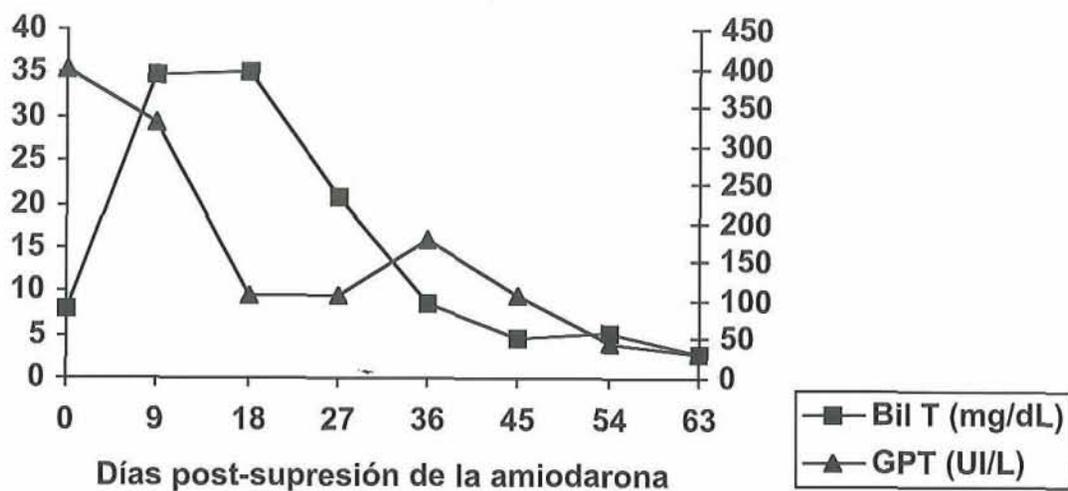


Fig. 4b



CASO CLINICO

El tratamiento consiste en la supresión del fármaco y medidas de soporte, incluyendo corticoterapia, aunque la reducción de la dosis puede ser suficiente en los casos en los que el fármaco se considera imprescindible (1).

Nuestro paciente suspendió el tratamiento con amiodarona al inicio de los síntomas, al ser éste el último fármaco introducido, manteniendo el tratamiento con enalapril que venía tomando desde hacía 5 años. Se desestimó este fármaco como causante de la hepatotoxicidad dada la ausencia de alteración analítica hepática durante su prolongada administración previa. La hepatotoxicidad por IECAs, como el enalapril, generalmente se desarrolla en los primeros meses del tratamiento (24).

Sin embargo, la lenta eliminación tisular de la amiodarona explicaría el empeoramiento tanto clínico como analítico que experimentó el paciente a pesar de la supresión del fármaco. La realización de la biopsia hepática fue decisiva para el diagnóstico definitivo.

Este caso muestra la necesidad de realizar un seguimiento hepático periódico desde un punto de vista tanto clínico como, fundamentalmente, analítico a los pacientes en tratamiento con amiodarona para prevenir complicaciones hepáticas severas. Ante sospecha de hepatotoxicidad por este fármaco, la biopsia hepática es útil en el diagnóstico siempre que se tome muestra para microscopía electrónica, con el fin de demostrar la fosfolipidosis característica (6, 10, 11, 14) que confirmaría el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roden DM. Antiarrhythmic drugs. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. International: Mc Graw Hill; 1996. p. 858-62.

2. Stricker BHCh, Biour M, Wilson JHP. Cardiovascular agents: antiarrhythmic agents. In: Stricker BHCh, editor. Drug-induced Hepatic Injury. 2nd rev ed. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 308-11.

3. Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, Nacarelli GV, Warfel KA, Rickenberger RL, et al. Amiodarone. Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1981; 305 (10): 539-45.

4. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishack KG, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989; 9 (5): 679-85.

5. Shepherd NA, Dawson AM, Crocker PR, Levison DA. Granular cells as a marker of early amiodarone hepatotoxicity: a pathological and

analytical study. *J Clin Pathol* 1987; 40 (4): 418-23.

6 Goldman IS, Winkler ML, Raper SE, Barker ME, Kaung E, Goldberg HI, et al. Increased hepatic density and phospholipidosis due to amiodarone. *Am J Roentgenol* 1985; 144 (3): 541-6.

7. Patrick D, White FE, Adams PC. Long-term amiodarone therapy: a cause of increased hepatic attenuation on CT. *Br J Radiol* 1984; 57 (679): 573-6.

8. Pirovino M, Muller O, Zysset T, Honegger U. Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: correlation of morphological and biochemical findings in an animal model. *Hepatology* 1988; 8 (3): 591-8.

9. Gilinsky NH, Briscoe GW, Kuo CS. Fatal amiodarone hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1988; 83 (2): 161-3.

10. Poucell S, Ireton J, Valencia-Mayoral P, Downar E, Larrat L, Patterson J, et al. Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. Light, immunohistochemical, and electron microscopic studies. *Gastroenterology* 1984; 86 (5 Pt 1): 926-36.

11. Rigas B, Rosenfeld LE, Barwick

KW, Enriquez R, Helzberg J, Batsford WP, et al. Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients. *Ann Intern Med* 1986; 104 (3): 348-51.

12. Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone. An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992; 43 (1): 69-110.

13. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31 (11): 1061-9.

14. Hostetler KY, Vande-Berg J, Aldern KA, Brophy GT. Effect of amiodarone on the phospholipid and lamellar body content of lymphoblasts in vitro and peripheral blood lymphocytes in vitro. *Biochem Pharmacol* 1991; 41 (1): 1007-13.

15. Vereckei A, Blazowics A, Gyorgy I, Feher E, Toht M, Szenasi G, et al. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4 (2): 161-77.

16. Kalantzis N, Gabriel P, Mouzas J, Tiniakos D, Tsigas D, Tiniakos G. Acute amiodarone-induced hepatitis. *Hepatogastroenterology* 1991; 38 (1): 71-4.

CASO CLINICO

17. Richer M, Robert S. Fatal hepatotoxicity following oral administration of amiodarone. *Ann Pharmacother* 1995; 29 (6): 582-6.

18. Jeyamalar R, Pathmanathan R, Wong D, Kannan P. Hepatotoxicity of amiodarone. *Ann Acad Med Singapore* 1992; 21 (6): 838-40.

19. Benbassat C, Shahar A. Acute fulminant hepatic failure after short-term amiodarone. *Harefuah* 1991; 121 (10): 378-80.

20. Tosetti C, Ongari M, Evangelisti A, Lolli R, Napoli A. Acute hepatotoxicity from amiodarone. *Minerva Med* 1995; 86 (9): 387-90.

21. Ruch RJ, Bandyopadhyay S, Somani P, Klaunig JE. Evaluation of amiodarone free radical toxicity in rat hepatocytes. *Toxicol-Lett* 1991; 56 (1-2): 117-26.

22. Zimmerman HF, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. In: Mac Sween RNM, Anthony PP,

Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, editors. *Pathology of the liver*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 1994. p. 563-634.

23. Reñe JM, Buenestado J, Pais B, Piñol MC. Cirrosis causada por amiodarona. *Rev Esp Enf Digest* 1995; 87 (5): 399-402.

24. Stricker BHCh, Biour M, Wilson JHP. Cardiovascular agents: antiarrhythmic agents. In: Stricker BHCh, editor. *Drug-induced Hepatic Injury*. 2nd rev ed. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 325.



EN CUALQUIER MOMENTO,
EN CUALQUIER SITUACIÓN...

MensaMed 2.0

...y de manera instantánea. A una sola persona o a varias al mismo tiempo. Se acabó el dependiente de las centralitas. MensaMed 2.0 es muy fácil de usar y permite un ahorro hasta del 80% respecto a los sistemas de comunicación tradicionales. Con el nuevo MensaMed 2.0 tendrás la seguridad de llegar a tiempo, de comunicarte con la persona o personas que son requeridas para cualquier emergencia médica; es sin duda la mejor solución para cualquier profesional de la medicina, los que cada segundo cuenta.

El tiempo es vida.



Teléfono de información: 900 100 525

Telefonía