

CONTENIDO

POSTERS

▶ Abstract

▶ PDF

▶ Comentarios

▶ Título

▶ Resumen

▶ Introducción

▶ Material

▶ Resultados

▶ Discusión

▶ Conclusiones

▶ Referencias

▶ Imágenes

HEPATOTOXICIDAD POR AMIODARONA, A PROPÓSITO DE UN CASO.

Pascual Meseguer García, M^a José Roca Estellés, Teresa Belda Alventosa^{}, Álvaro Gómez Castro, Francisco García Herreros.*

Servicio de Anatomía Patológica. Servicio de Medicina Interna^{}. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva. Valencia, España.*

IV-CVHAP 2001 PÓSTER-E - 022

Fecha recepción: 17/01/2001
Fecha evaluación: 23/01/2001
Fecha publicación: 02/04/2001

RESUMEN

La amiodarona, fármaco utilizado habitualmente en el tratamiento de las arritmias cardíacas, ha sido descrita como causa de lesión tóxica en pulmón, sistema neuromuscular, ojos, piel, tiroides e hígado.

Llegar a demostrar que el fármaco es el responsable de la patología hepática, puede ser particularmente difícil, sobretudo en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente y/o en pacientes con ingesta alcohólica elevada, ya que sus manifestaciones clínicas e histológicas pueden ser superponibles.

Se presenta un caso de tratamiento prolongado con amiodarona (15 años) sin control clínico, que ha acabado provocando una hepatopatía; corresponde a una mujer de 68 años que ingresó en el Hospital por dolor abdominal difuso con astenia, oliguria y edema en miembros inferiores de un mes de evolución.

En el momento del ingreso, estaba siendo medicada con amiodarona, acenocumarol, pantoprazol, y torasemida. Como antecedentes destacaban: Una estenosis mitral intervenida en 1980, episodios de fibrilación auricular desde 1985, una embolia femoropoplítea derecha en 1990 y una hemorragia digestiva alta en julio de 2000. La enferma no mostraba hábitos tóxicos. En la exploración se evidenció anasarca con hepatomegalia no dolorosa, lesiones cutáneas, tonos cardiacos arrítmicos con 100 lat/min. En la radiografía de tórax: Cardiomegalia y derrame pleural derecho. Los enzimas hepáticos tenían los siguientes valores: GOT 103 UI/l., GPT 53 UI/l., FA 472 UI/l., GGT 1.196 UI/l. No había síntomas respiratorios ni infiltraciones pulmonares en la radiología de tórax que sugirieran un daño pulmonar por amiodarona.

Ante la sospecha de posible hepatopatía crónica por ingesta de amiodarona se realizó una biopsia hepática. Esta mostró alteraciones similares a las que habitualmente se observan en la hepatopatía alcohólica, como esteatosis macro y microvesicular, hepatocitos balonizados, cuerpos de Mallory, inflamación portal y fibrosis, lo que confirmó la sospecha clínica.

Palabras clave: Amiodarona | hígado | toxicidad | hepatotoxicidad



Fig. 1.

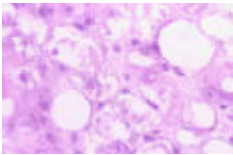


Fig. 2.

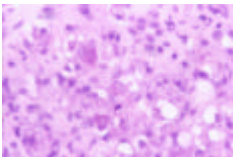


Fig. 3.

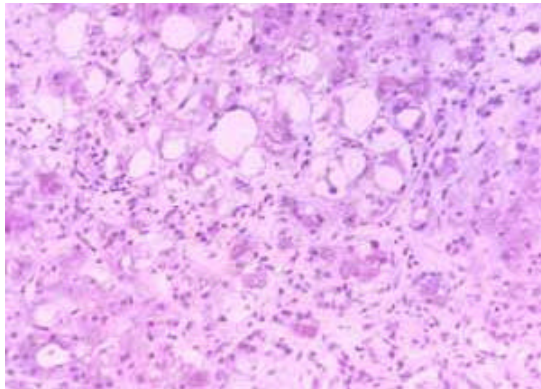


Figura 4

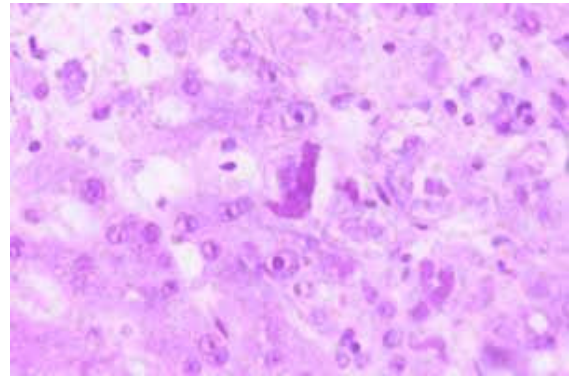


Figura 5

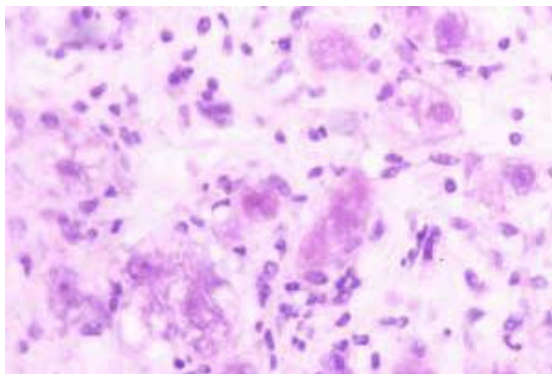


Figura 6

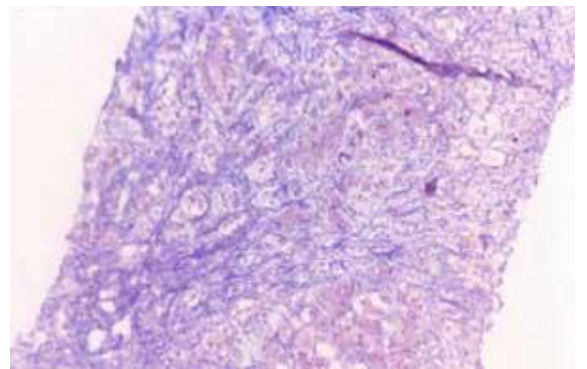


Figura 7

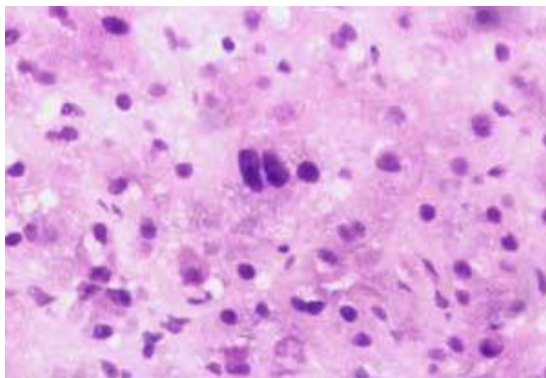


Figura 8

INTRODUCCION

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico (prototipo del grupo III de antiarrítmicos que prolongan la repolarización por bloqueo de los canales de K), derivado benzofurano cuya molécula guarda cierta similitud con la tiroxina (1). El complejo perfil farmacocinético del fármaco hace difícil la utilización de los niveles plasmáticos para monitorizar su dosificación, por lo que habitualmente no se determinan en la práctica clínica. Una de sus indicaciones fundamentales es en el flutter y en la fibrilación auricular donde son muy efectivos, pero el riesgo de efectos secundarios aconseja su utilización sólo en pacientes muy sintomáticos o con fibrilación auricular mal tolerada (2).

Los efectos secundarios del fármaco son frecuentes y en ocasiones graves. Existen cifras dispares sobre su incidencia exacta, que responde, al menos en parte, a diferencias en las dosis empleadas, tiempo de seguimiento, patología de los pacientes y tipo de arritmias tratadas (1). En enfermos con dosis altas se encontró que el 86 % presentaba efectos secundarios a los cinco años de tratamiento, siendo necesaria su suspensión en el 37 %. Con dosis menores, los efectos secundarios obligaron a suspender el tratamiento en el 5-10 % de los pacientes a los 2 años y en el 20 % a los cinco años (2).

Entre sus efectos secundarios destacan los pulmonares, con tos seca, disnea progresiva, infiltrados intersticiales difusos y a veces insuficiencia respiratoria severa con resultado fatal en el 10 % de los casos (3), por lo que ante la sospecha de efecto tóxico pulmonar se debe suspender inmediatamente la administración del fármaco; cardíacos, con disfunción sinusal; dermatológicos, siendo frecuente la fotosensibilidad, así como la aparición de una coloración gris azulada de la piel que parece tener carácter dosis dependiente; neurológicos con temblor, ataxia, cefalea y neuropatía periférica; oculares, con presencia de microdepósitos corneales; tiroideos, en los que puede aparecer hipertiroidismo o hipotiroidismo y por último los gastrointestinales (2), con náuseas, anorexia y alteración de la función y de la morfología hepática con hallazgos histopatológicos característicos, que son el motivo de la presente comunicación y que pueden ser tan graves que provoquen la muerte del paciente (4, 5).

MATERIAL Y MÉTODOS

HISTORIA CLÍNICA: El caso que aportamos corresponde a una mujer de 68 años de edad que acude al Hospital por presentar un cuadro de dolor abdominal difuso, astenia, oliguria y edema en extremidades inferiores de un mes de evolución aproximadamente.

Entre los antecedentes personales destaca una estenosis mitral intervenida en 1980, episodios de fibrilación auricular desde 1985, una embolia femoropoplítea derecha en 1990 y una hemorragia digestiva alta en julio de 2000. La enferma no relató hábitos tóxicos.

La paciente estaba siendo tratada hasta el momento de su ingreso con acenocumarol, pantoprazol, amiodarona y torasemida. El tratamiento con amiodarona lo llevaba de un modo ininterrumpido desde hacía 15 años, sin controles plasmáticos de su dosificación.

En la exploración física destacó una hepatomegalia no dolorosa con anasarca y una dermatitis facial fotoinducida, de localización nasal, malar y peripalpebral y de coloración gris azulada (Figura 1). Los tonos cardíacos eran arrítmicos con 100 lat/min. Se practicó una radiografía de tórax donde se evidenció cardiomegalia y derrame pleural derecho. Entre los análisis clínicos realizados destacaban unas GOT de 103 UI/L., GPT de 53 UI/L, FA 472 UI/L y GPT de 1.196 UI/L.

Una vez ingresada le retiran la amiodarona, produciéndose en un primer momento una mejoría clínica parcial y también bioquímica. Posteriormente, ante la sospecha de una hepatopatología crónica por amiodarona se realiza una biopsia hepática.

La evolución fue tórpida, con pérdida progresiva de la diuresis, edema agudo de pulmón, inestabilidad hemodinámica (por presentar una sepsis por Staphylococcus) y muerte.

RESULTADOS

La biopsia hepática mostró cambios similares a los que habitualmente se observan en la hepatopatía alcohólica, es decir, esteatosis macro y microvesicular, balonización de hepatocitos, hialina de Mallory (Figura 2, Figura 3, Figura 4 y Figura 5), inflamación portal y del lobulillo (Figuras 3, y Figura 6) y fibrosis portal y sinusoidal pericelular en la zona 1 (Figuras 4 y Figura 7). En el lóbulo se observaron, además de los cambios anteriormente citados, satelitosis (Figura 6) y anisonucleosis (Figura 8), no siendo visibles signos de colestasis, núcleos glicogenados, megamitocondrias ni displasia. En nuestro caso no se realizó microscopía electrónica, pero se ha descrito una lesión característica, y mucho más frecuente, de esta intoxicación en el citoplasma de los hepatocitos, así como en células de otros órganos (pulmón, corazón, piel, músculo esquelético, nervio periférico y ojo), que consiste en cuerpos de inclusión laminares en los lisosomas que corresponden a fosfolípidos (3, 6, 7).

DISCUSIÓN

A pesar de la semejanza existente entre los cambios descritos en la hepatopatía alcohólica y la intoxicación por amiodarona, hay varias características que permiten potencialmente distinguirlas (Tabla 1).

En la bibliografía revisada, se describen efectos adversos por el uso de amiodarona entre el 26 % (3) y el 55 % (5), siendo la causa de aumento de los enzimas hepáticos entre el 15-55 % de los enfermos a los que se les administra dicho fármaco, aunque la afectación hepática severa sólo se vio entre el 1-3 % (3).

Los efectos tóxicos sistémicos son presumiblemente el reflejo, al menos en parte, de la acumulación de fosfolípidos en los respectivos tejidos (3), pero la relación entre fosfolipidosis y hepatitis pseudoalcohólica no está clara, pudiendo tratarse de fenómenos independientes (6).

El primero podría ser simplemente un marcador de la acumulación intrahepática del fármaco, se ha descrito en pacientes que lo han tomado al menos durante 2 meses y es reversible cuando se retira la droga.

En cuanto a la hepatopatía pseudoalcohólica, aparentemente no tiene relación con la dosis acumulada o con la duración del tratamiento (3) y más bien parece ser un evento imprevisible de naturaleza citotóxica, que ocurre sólo en unos cuantos pacientes y parece ser debida a la expresión de una inusual susceptibilidad individual más que a una toxicidad intrínseca del fármaco (7).

La eliminación de la amiodarona es muy lenta tras una terapia de largo tiempo, con una vida media de 52 días; así, se ha detectado altos niveles hepáticos de amiodarona después de 10 meses de suspender el tratamiento (8), lo que obliga a hacer un seguimiento, incluso después de haberla retirado, ya que pueden aparecer reacciones hepáticas adversas hasta varios meses después (4).

CONCLUSIONES

En los tratamientos largos se recomienda la monitorización, al menos, de las enzimas hepáticas (al igual que se hace habitualmente con otros fármacos con potencial hepatotóxico), como marcador de un posible daño hepático y si persiste la elevación de enzimas hepáticas se debe considerar la realización de una biopsia hepática, con la que se podrá evaluar el grado de afectación y además, algunos investigadores han sugerido que el acúmulo de células granulares y espumosas de localización predominantemente perivenular es una manifestación temprana de la hepatotoxicidad por amiodarona (3).

El examen histopatológico del hígado tiene un valor tanto diagnóstico como pronóstico. Entre los factores histológicos que empeoran el pronóstico se encuentran la fibrosis, la necrosis y la colestasis (4, 9).

Teniendo en cuenta la cantidad de efectos secundarios que este fármaco produce, y que algunos de ellos como los cutáneos son muy evidentes, destacamos la importancia de reconocerlos, ya que en el caso que nos ocupa, fueron estos hallazgos los que hicieron sospechar la intoxicación por amiodarona.

NOTAS AL PIE DE PÁGINA:

Correspondencia: Pascual Meseguer García. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva. Valencia. España. mailto:meseguer_pas@gva.es

REFERENCIAS

1. García Alberola A. y Valdés Chávarri M. Clasificación general. Antiarrítmicos de la clase I. *Medicine* 1996; 7(14): 559-567
2. García Alberola A. y Valdés Chávarri M. Antiarrítmicos de las clases II, III y IV. *Medicine* 1996; 7(14): 568-573
3. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishak KG, Seeff LB, Zimmerman HJ. Amiodarone Hepatotoxicity: Prevalence and clinicopathologic correlation among 104 patients. *Hepatology* 1989; 9(5): 679-85
4. Lim PK, Trewby PN, Storey GCA. Neuropathy and fatal hepatitis in a patient receiving amiodarone. *Br Med J* 1984; 228: 1638-39
5. Snir Y, Pick N, Riesenberk K, Yanay-Inbar I, Zirkin H, Schalaefter F. Fatal hepatic failure due to prolonged amiodarone treatment. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 (3): 265-6
6. Chang CC, Petrelli M, Tomashefski JF Jr, McCullough AJ. Severe intrahepatic cholestasis caused by amiodarone toxicity after withdrawal of the drug: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1999 Mar; 123(3): 251-6
7. Lewis, JH, Florabel M, Kamal GI, Richard CR, Bruce R, Randy MP, Eileen JR, Anita W, Stanley BB, Leonard BS, Hyman JZ. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. *Hum Pathol* 1990; 21: 59-67
8. Simon JB, Manley PN, Brien JF. Amiodarone Hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease. *N Engl JM* 1984; 311: 167-172
9. Rumessen JJ. Hepatotoxicity of amiodarone. *Acta med Scand* 1986; 219(2): 235-9