

Uso de amiodarona oral como tratamiento crónico en un paciente con hepatitis fulminante previa por amiodarona intravenosa

David López-Gómez, Joan Nicolás, José María Frigola, Nicolás Manito y Enric Esplugas

Servicio de Cardiología. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

amiodarona / antiarrítmicos / arritmias / bloqueo de rama / cardioversión eléctrica / dicumarínicos / digoxina / electrocardiografía / encefalopatía hepática / enzimas / espironolactona / estudios de seguimiento / factores de riesgo / fibrilación auricular

La hepatitis aguda tóxica secundaria a amiodarona intravenosa es un cuadro infrecuente con escasas apariciones en la bibliografía médica. En alguna ocasión se ha postulado su relación con el vehículo del preparado intravenoso y no con el principio activo. Presentamos a un paciente con hepatitis fulminante y encefalopatía hepática grave tras la administración de amiodarona intravenosa. También presentamos la evolución clínica posterior del paciente tras la reintroducción de amiodarona por vía oral. Finalmente, realizamos una revisión de la bibliografía asociada a este caso.

Palabras clave: Amiodarona. Hepatitis. Encefalopatía.

USE OF ORAL AMIODARONE IN CHRONIC TREATMENT OF A PATIENT WITH PREVIOUS FULMINATING HEPATITIS FOR INTRAVENOUS AMIODARONE

Acute hepatitis for intravenous amiodarone is an uncommon problem with scarce appearances in medical literature. Sometimes, it has postulated that the vehicle of the intravenous preparation and not the active principle is the possible cause of this complication. We report a patient with fulminating hepatitis and severe encephalopathy following the administration of intravenous amiodarone. We present also the clinical evolution of the patient after reintroduction of oral amiodarone. In the end, we make a review of the associated literature with our case.

Key words: Amiodarone. Hepatitis. Encephalopathy.

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 201-203)

INTRODUCCIÓN

La amiodarona (AMD) es un antiarrítmico muy utilizado en la actualidad en el tratamiento de todo tipo de arritmias cardíacas, especialmente de la fibrilación auricular. Últimamente su uso se ha extendido con éxito en la prevención de arritmias ventriculares en pacientes de riesgo. El uso crónico de AMD por vía oral presenta una serie de efectos indeseables bien conocidos por los médicos, entre ellos destacan los trastornos del ritmo cardíaco (bloqueos sinusales y auriculoventriculares y taquiarritmias ventriculares inducidas por el alargamiento del intervalo QT), esteatosis hepática, trastornos tiroideos, alteraciones dérmicas, depósitos corneales y fibrosis pulmonar. El uso de AMD intravenosa para el tratamiento agudo de la fibrilación auricu-

lar o de las arritmias ventriculares presenta también problemas menos conocidos.

La hepatitis aguda por AMD intravenosa es un trastorno poco frecuente. La bibliografía recoge únicamente 6 casos¹⁻⁵, ninguno de ellos de hepatitis fulminante. En alguno de ellos se había postulado la posibilidad de que fuera el vehículo que posibilita la administración parenteral de la AMD intravenosa, y no el principio activo, el causante del cuadro clínico¹.

CASO CLÍNICO

Varón de 60 años con antecedentes de hipertensión arterial, adenoma de próstata e hiperuricemia ocasional. Había sido diagnosticado de miocardiopatía dilatada idiopática hacía 5 años y seguía tratamiento con digoxina, ibopamina, quinapril, espironolactona, hidralacina, dicumarina, furosemida y nitratos transdérmicos, con lo que se mantenía en CF-II. Presentaba además fibrilación auricular paroxística por lo que esporádicamente había recibido AMD por vía oral (200 mg/día). No tenía antecedentes de enolismo. Nunca se detectaron alteraciones de la función hepática.

Correspondencia: Dr. D. López-Gómez.
Servicio de Cardiología. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge.
Feixa Llargà, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Recibido el 12 de enero de 1998.
Aceptado para su publicación el 29 de mayo de 1998.

TABLA 1
Evolución enzimática

	5 de diciembre	6 de diciembre	7 de diciembre	8 de diciembre	10 de diciembre	16 de diciembre	10 de abril
ALT (μ kat/l)	52,4	40	29	20	11	2,9	0,57
Bilirrubina (μ mol/l)	–	–	158	–	71	25	–
Albúmina (g/l)	–	–	–	–	32	34	40
Fosfatasa alcalina (μ kat/l)	–	–	–	–	3	2	1
Gamma-GT (μ kat/l)	–	–	–	–	5,78	3,55	1,03

ALT: alanina aminotransferasa; Gamma-GT: gammaglutamiltransferasa.

Ingresó en nuestro hospital remitido de otro centro por un cuadro de taquicardia ventricular sostenida a 190 por minuto con morfología de bloqueo de rama derecha. La arritmia cursó con regular tolerancia clínica y sin constatarse en ningún momento signos de compromiso hemodinámico (hipotensión, oliguria, etc.). En dicho centro se había restablecido el ritmo sinusal por medio de un bolo de 100 mg de lidocaína y se había instaurado tratamiento con AMD intravenosa a dosis de 1.200 mg/día durante los 7 días previos al traslado a nuestro hospital.

A su llegada a la unidad coronaria el paciente presentaba estabilidad hemodinámica con presión arterial de 120/80 mmHg y frecuencia cardíaca irregular a 90 por minuto con pulsos normales. Se apreciaban a la auscultación cardíaca un tercer sonidos y un débil soplo holosistólico en foco mitral. No había edemas, ingurgitación yugular o alteraciones en los ruidos respiratorios. Destacaba especialmente una ictericia franca en piel y conjuntivas, y una evidente depresión del nivel de conciencia con *flapping-tremor*. No se apreciaron hepatomegalia, ascitis ni ningún estigma de hepatopatía crónica.

En el electrocardiograma se observaba fibrilación auricular a 90 por minuto con bloqueo de rama izquierda. La radiografía de tórax presentaba cardiomegalia y signos de hipertensión venocapilar pulmonar. En la analítica al ingreso se observaba como único dato destacable una alanina-aminotransferasa (ALT) de 52,4 μ kat/l (normal: 0,46-0,77). El resto de la bioquímica, así como el hemograma, eran estrictamente normales. Existía un discreto ascenso de la tasa de protrombina. Se realizó ecografía abdominal urgente en la que se observó un hígado ligeramente esteatósico sin otros hallazgos de interés. Se cursaron serologías víricas que resultaron negativas.

Orientado el cuadro como hepatitis aguda secundaria a AMD intravenosa se suspendió inmediatamente el fármaco y se inició tratamiento de soporte de la encefalopatía hepática con lactulosa y dieta sin componentes proteicos. La evolución clínica posterior fue satisfactoria con recuperación del nivel de conciencia en 48 h y desaparición de la ictericia en 5 días. La evolución analítica fue la reflejada en [tabla 1](#).

Posteriormente se realizó ecocardiograma en el que se detectó una fracción de eyección ventricular iz-

quierda del 29% con insuficiencia mitral moderada. Se practicó también un estudio electrofisiológico sin tratamiento antiarrítmico que resultó normal sin inducción de arritmias con los protocolos habituales. Dado que la taquicardia ventricular clínica no fue mal tolerada y que existía la posibilidad de que la ibopamina hubiera podido favorecerla, se optó por actitud conservadora sin indicación de desfibrilador implantable. Antes del alta, estando el paciente todavía en fibrilación auricular, se realizó cardioversión eléctrica recuperando ritmo sinusal y se inició tratamiento profiláctico con AMD oral a dosis de 200 mg/día. No se apreció ascenso en las concentraciones de enzimas hepáticas ni en los controles inmediatos ni tampoco en los controles durante el seguimiento ambulatorio posterior.

Cuatro meses después, el paciente reingresa en nuestro centro por franco deterioro de su grado funcional. Presentaba fibrilación auricular que persistió pese a cardioversión eléctrica en dos ocasiones. Su fracción de eyección era ya del 12%. Fue incluido en lista de espera para trasplante cardíaco. Durante este ingreso, el paciente volvió a presentar varios episodios de taquicardia ventricular sostenida (6 min el episodio más prolongado) que cursaron en todos los casos sin repercusión hemodinámica. De nada sirvió probar la lidocaína intravenosa para su control. Se intentó finalmente reintroducir la AMD intravenosa a dosis de 300 mg/día, pero se hubo de retirar 48 h después por registrarse un ascenso de las enzimas hepáticas (7 veces el valor de ALT basal) sin deterioro hemodinámico concomitante y con recuperación completa tras la suspensión del fármaco. Días después, el paciente era sometido a un trasplante cardíaco ortotópico con excelente resultado y está en la actualidad con función hepática normal y clínicamente asintomático.

DISCUSIÓN

A diferencia del tratamiento crónico con AMD oral, el tratamiento con AMD intravenosa raramente produce manifestaciones hepáticas. La bibliografía únicamente recoge 7 casos¹⁻⁵. En uno de ellos¹ se postuló que el causante del cuadro fuera el polisorbato 80 (sustancia que posibilita la administración parenteral

de la AMD y que no se encuentra en la forma oral). Se ha discutido que este efecto pueda ser proporcional a la dosis empleada.

En nuestro paciente, el cuadro se originó por la administración de AMD intravenosa. La interrupción del tratamiento acabó con el cuadro. La mayor gravedad del cuadro actual con respecto a anteriores publicaciones parece ser debido a la utilización de dosis anormalmente altas (1.200 mg/día) de forma prolongada (7 días). La utilización posterior de AMD intravenosa a baja dosis (300 mg/día) durante 24 h produjo un aumento claro en las concentraciones de enzimas hepáticas, pero sin manifestaciones clínicas. Pese a la severidad del cuadro inicial, la AMD no produjo problemas por vía oral a dosis de 200 mg/día.

Puede concluirse que la hepatitis tóxica por AMD es un cuadro infrecuente, pero que a veces puede resultar de extrema gravedad; por ello es necesaria la monitorización de las enzimas hepáticas durante el tratamiento. La evolución de este paciente sugiere, además, que la gravedad del cuadro podría ser proporcional a la dosis y a la duración del tratamiento, y que la interrupción de la AMD intravenosa detendría su progresión y posibilitaría la total normalización de la función hepática en pocos días.

La diferencia entre las dosis de AMD empleadas en este paciente durante la administración intravenosa (1.200 y 300 mg/día) y oral (200 mg/día) hace que no podamos asegurar si la ausencia de hepatotoxicidad de

esta última fue debida a utilizar una dosis inferior (y con menor biodisponibilidad) o a que el efecto hepatotóxico de AMD intravenosa no se deba al principio activo sino a algún componente de la fórmula estabilizante (¿polisorbato 80?). Por otra parte, se trata de un único caso del cual no deben extraerse conclusiones absolutas. Por todo ello, pensamos que en pacientes que hayan presentado hepatotoxicidad de mayor o menor intensidad por AMD intravenosa, si fuera necesario, puede intentarse la reintroducción de AMD oral, pero debe realizarse con extrema precaución, inicialmente a dosis bajas y con monitorización de las enzimas hepáticas antes del alta y durante el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *GUT* 1993; 34: 565-566.
2. Lupón-Roses J, Simó-Canogne R, Lu-Cortez L, Permanyer-Miralda G, Allende-Mondus H. Probable early acute hepatitis with parenteral amiodarone. *Clin Cardiol* 1986; 9: 225-229.
3. Stevenson RNS, Nayam TH, Davies JR. Acute hepatic dysfunction following parenteral amiodarone administration. *Postgrad Med J* 1989; 65: 707-708.
4. Pye M, Northcote RJ, Cobbe SM. Acute hepatitis after parenteral amiodarone administration. *Br Heart J* 1988; 59: 690-691.
5. Paniagua J, Arcusa R, Goma F, Pons S, Soler JM. Hepatitis aguda por amiodarona intravenosa. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 384-385.