

ALGUNOS ASPECTOS DE LA TOXICIDAD POR AMIODARONA (A PROPÓSITO DE UN CASO)

Dr. Sergio Schejter

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) tiene una incidencia del 0,4% en la población adulta, incrementándose sensiblemente luego de los 65 años. Conlleva un riesgo de mortalidad dos veces mayor y de enfermedad cerebrovascular de cinco veces comparado con la población normal. La FA puede presentarse en forma «pura» o aislada en pacientes en los que no se puede demostrar daño estructural cardíaco o bien ser secundario a enfermedades como: valvulares reumáticas y no reumáticas, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cardíaca hipertensiva, tirotoxicosis, síndrome del nódulo sinusal enfermo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras. Datos recientes sugieren que pacientes con fibrilación auricular paroxística (FAP) y fibrilación auricular crónica (FAC), tienen riesgos similares de enfermedad cerebrovascular embólica. Un tercio de los pacientes con FAP desarrollan una FAC en un período de 2 a 3 años. Es deseable tratar de conservar el ritmo sinusal dentro de las circunstancias. Se considera que la amiodarona es una droga de primera línea para impedir las recurrencias, teniéndose en cuenta que por sí misma raramente induce arritmias. Ha sido también establecido que dosis bajas de 200mg diarios que son bien toleradas, no están exentas de efectos secundarios.

Expondremos a continuación un caso de la práctica diaria en consultorio externo.

Caso clínico presentado

Un paciente de 48 años, con antecedentes de asma bronquial infantil, que remitió en la pubertad y rinitis alérgica, en octubre de 1995 presenta un episodio de FAP. La misma revierte con cardioversión eléctrica y luego se le indica amiodarona 200 mg diarios de lunes a viernes y aspirina. Tenía entonces estudios de funcionalismo tiroideo normales como asimismo el resto de los análisis de rutina. Un ecocardiograma mostraba una hipertrofia ventricular izquierda simétrica y dilatación biauricular leve. Siempre se mantuvo normotenso. Posteriormente desaparece de la consulta y abandona la medicación, siendo asistido en otra institución por nuevo episodio de FAP en enero de 1998. Se le indica retomar la amiodarona y restaura su ritmo sinusal. En el mes de setiembre de 1999 concurre con síntomas imprecisos e inespecíficos abdominales. No había presentado nuevos episodios de FAP. Tenía los reflejos osteotendinosos con relaja-

ción lenta y se observó mioedema.

Los valores de laboratorio se muestran en la tabla I.

Con estos resultados se comenzó terapéutica de reemplazo tiroideo con levotiroxina 100 mcg diarios.

Se solicitaron estudios serológicos para hepatitis B y C que fueron negativos y estudio inmunológico que sólo reveló anticuerpos antimicrosomales tiroideos positivos en un título 1/100, el proteinograma electroforético sólo tenía leve disminución de la gamma globulina, la eritrosedimentación era de 7 mm/1ª hora. Las proteínas totales y albúmina estaban en valores normales. KPTT en valores levemente aumentados y corregía con plasma normal. El tiempo de protrombina fue del 74%. Una ecografía abdominal fue normal. Debido a esto se monitorearon los valores del hepatograma, y ante el persistente incremento de las transaminasas se decide la suspensión de la amiodarona. Se la reemplaza por verapamilo 120 mg diarios. Aproximadamente un mes y medio después de la suspensión de la amiodarona, normalizó los valores de las transaminasas y de la gamma glutamil transpeptidasa. En marzo del 2000 tenía valores normales de T4, TSH y del hepatograma, recibiendo levotiroxina 50 mcg diarios y verapamilo 120 mg diarios. La evolución de los exámenes de laboratorio puede ser seguida en la tabla 2.

DISCUSIÓN

La amiodarona es una potente droga antiarrítmica de amplio espectro, que contiene un 37% de yodo en su molécula, y es ubicada como droga de la clase III, de la clasificación de Vaughan y William. Tienen gran afinidad por los fosfolípidos intralisosomales, ocasionando una fosfolipoidosis con trastornos en la función lisosomal. Estos cuerpos de inclusión han sido encontrados en los pulmones, hígado, corazón, piel, epitelio corneal y nervios periféricos, lo que explica los efectos tóxicos en muchos órganos y la relación proporcional entre toxicidad, duración de su uso y dosis acumulativa. La dosis de mantenimiento estándar de amiodarona de 200 mg diarios libera 75 mg de yodo orgánico. Recordemos que el requerimiento diario normal de yodo es de 0,2 a 0,8 mg diarios.

Así pues se incrementa la captación de yodo por la tiroides en un primer momento, alcanzando un pico a las 6 semanas. El exceso crónico de yodo transitoriamente disminuye la producción de tiroxina con el consiguiente aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Esto se conoce como efecto Wolff-Chaikoff. A los tres meses de tratamiento con amiodarona la glándula tiroides escapa al efecto Wolff

Tabla 1. Evolución de los valores de laboratorio

	oct 95	mar 98	feb 99	ago 99	sep 99	1 oct 99	26 oct 99	dic 99	ene 00	mar 00
T4	8,30				1,47		1,47	5,12		8,61
TSH	2,70				198,70		198,70	74,51	2,62	2,89
Col	218	250	280	322	332					
Trig	125		155	117	117					
Bit	1,12	0,68	0,60		0,60	0,83				
GOT		13	19	87	87	110	122	20		
GPT		29	23	152	152	257	255	48		
FAL		158	120	134	134	169		170		
gGT							60	30		
Quick		86%					74%			
Hem	Normal			Normal	Normal		Normal			

T4: tetraiodotironina, TSH: hormona estimulante de la tiroides, Col: colesterol, Trig: triglicéridos, Bit: bilirrubina total, GOT: aspartato aminotransferasa, GPT: alanina aminotransferasa, FAL: fosfatasa alcalina, gGT: gamma glutamiltranspeptidasa, Hem: hemograma

Chaikoff, con normalización en la producción de tiroxina. Hasta un 50% de pacientes eutiroideos en el largo término del tratamiento con amiodarona pueden mostrar un mínimo incremento en la concentración de tiroxina, disminución de la triiodotironina y algunas veces también disminución de la TSH. Estos cambios no requieren tratamiento otro que el monitoreo periódico de los test de función tiroidea. La amiodarona puede inducir tanto hiper como hipotiroidismo. Con respecto al hipotiroidismo, que es el cuadro presentado por nuestra paciente, debemos decir que la amiodarona induce más frecuentemente hipotiroidismo en las zonas con alto contenido de yodo en el medio ambiente (con una incidencia del 13%), a la inversa de lo que sucede en zonas con bajo contenido en yodo (incidencia del 6,4%). La patogenia estaría dada por el fracaso de la glándula tiroides en escapar del efecto inhibitorio Wolff-Chaikoff, siendo más comprometidos aquellos pacientes con trastornos subyacentes en la glándula tiroides, por ejemplo con procesos de autoinmunidad. Las mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos tienen siete veces más riesgo de padecer esta complicación. El diagnóstico es presumido cuando hay aumento en los niveles de TSH y disminución en los de T4 y T3. También hay que considerar el aumento de T3 reversa (que es inactiva). Recordar que el aumento de la TSH durante los primeros tres meses de comenzado el tratamiento con amiodarona no es en sí diagnóstico ya que puede ser un fenómeno transitorio. En cuanto al tratamiento puede continuarse con amiodarona debiendo agregarse levotiroxina. En ocasiones debe agregarse también triiodotironina si los valores de TSH no descienden adecuadamente.

Respecto del compromiso hepático por la utilización de amiodarona varía según los autores entre 4% y 25%, aunque otros dan cifras aún mayores.

Lo habitual es la elevación de las transaminasas y menos frecuentemente de la fosfatasa alcalina, en un paciente asintomático. La elevación de dos a tres veces el valor normal, según algunos autores, no es indicativa de suspender la droga, sino de un monitoreo

más próximo. También es interesante destacar que los pacientes que reciben amiodarona tienen una densidad hepática incrementada en la tomografía computada. Aunque la esteatosis hepática es más comúnmente relacionada a la obesidad, diabetes, alcoholismo o terapia corticoidea la amiodarona y varias otras drogas (ácido valproico, maleato de perhexilina) pueden ocasionar un trastorno similar. El cuadro histológico revela cuerpos de Mallory, grasa macrovesicular dentro de los hepatocitos e infiltrados inflamatorios intralobulares (esto es muy parecido a la esteatohepatitis alcohólica). Se han descrito cuadros de cirrosis en unos pocos meses. La presencia de grasa microvesicular tiene un diferente significado y está asociada con considerable disfunción celular, pudiendo sobrevenir en el embarazo, con altas dosis de tetraciclinas intravenosas y con el síndrome de Reye asociado a la aspirina. Aunque raramente han sido descritos cuadros de colestasis intrahepática, está publicado el caso de un paciente que sufrió colestasis intrahepática varios meses después de suspendida la amiodarona, confirmado histológicamente, incluso con microscopía electrónica. También hay informados casos de hepatocitocrosis que dan lugar a cuadros de hepatitis aguda con las primeras dosis de amiodarona por vía oral y también con las dosis de carga endovenosas.

En este último caso está planteada la positividad de atribuírsela a polisorbato 80, un solvente agregado a la infusión endovenosa. Algunos de estos casos han sido fatales. De cualquier manera la regla es la remisión del cuadro de injuria hepática una vez suspendida la droga. Por esto es que se sugiere monitoreo de la función hepática cada tres a seis meses y dosis no mayores a los 200 mg diarios de amiodarona. Se ha señalado que los pacientes con disfunción ventricular izquierda relevante constituyen una población de pacientes de mayor riesgo para padecer injuria hepática por amiodarona. Ha sido corroborado que la amiodarona disminuye la expresión de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el hígado como lo hace el hipotiroidismo, provocando

aumento de los niveles de LDL, situación que es revertida por el uso simultáneo de triiodotironina (que actúa incrementando la expresión de los receptores LDL hepáticos). En cuanto a la patogenia de los trastornos hepáticos están involucrados mecanismos de idiosincrasia, tóxicos, dosis dependientes e inmunogénicos. Con respecto al paciente que nos ocupa, cabe consignar que el mismo puede tener un daño estructural cardíaco de etiología indeterminada causante de la FAP, debido a los hallazgos de su ecocardiograma, aunque la magnitud de los mismos sea sólo discreta. No se detectó disfunción ventricular izquierda ni cardiopatía isquémica. El paciente no es diabético, ni hipertenso ni alcoholista. Estaba eutiroideo y su antecedente de asma bronquial en su niñez no parece jugar ningún papel. No estaba recibiendo beta agonistas inhalatorios ni tenía criterios para enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Prácticamente coincidiendo con su segundo episodio de FAP (unas pocas semanas después) se le extirpó un melanoma de la piel en cuello (Nivel IV de Clark y Breslow 5,5 mm) teniendo por ese entonces valores normales en su hepatograma y del resto de los análisis de rutina, como así también una radiografía de tórax. No hay evidencias en la actualidad de la presencia de recidiva tumoral. Podría pues inferirse que al comienzo de su tratamiento con amiodarona el paciente tenía un hígado indemne, y que al no tener disfunción ventricular izquierda no tenía un riesgo

de desarrollar una injuria hepática por amiodarona. El hecho de vivir en una ciudad como Mar del Plata, con un medio ambiente rico en iodo, y de padecer presumiblemente de una tiroiditis autoinmune por tener anticuerpos antimicrosomales positivos le hace más susceptible a padecer un hipotiroidismo inducido por la amiodarona. En estas circunstancias puede continuarse con la administración de la amiodarona, agregando al tratamiento hormona tiroidea. La suspensión de la amiodarona se debió al hecho que había aumentado el valor de las transaminasas más de tres veces sus valores basales. Es dable suponer que tuviera un cuadro histológico similar a una esteatohepatitis alcohólica, que revierte con la suspensión de la droga, como creemos que sucedió aquí. Será interesante comprobar si luego de seis meses, su glándula tiroidea, libre de los efectos de la amiodarona, retoma su función normal, o bien su tiroiditis hace necesario un tratamiento indefinido.

BIBLIOGRAFÍA

- *Drug Induced Hepatotoxicity.* William M Lee MD. *The New England Journal of Medicine.* October 26 19995
- *Amiodarona reprevent recurrence of atrial fibrilation.* Deves Roy et al. *The New England Journal of Medicine.* March 30 2000
- *Controversial aspecto of thyroid disease.* FWF Harna. JH Lazarus. MF Scanlon. *British Medical Journal.* October 2.1999
- *Red Medline 1995 a 1999*
- *PDR Generics (información estándar para prescripción de drogas) . 1999*