

Editorial

HEPATOTOXICIDAD POR AMIODARONA

La Amiodarona, un derivado benzofurano, fue desarrollado en Europa y usado en nuestro medio, desde hace más de una década, como un eficaz antiarrítmico. (1) Hoy en día, su uso se ha extendido a los Estados Unidos, aunque en forma experimental (2). Entre Mayo 1984 y Marzo 1986, se han descrito en la literatura siete casos de hepatotoxicidad, adjudicados al uso prolongado de esta droga; cinco de los cuales fueron diagnosticados como cirrosis micronodular ((3) 1 caso; (4), 2 casos; (5), 1 caso; (6), 1 caso; tres de éstos fallecieron con fallo hepático agudo) y dos diagnosticados como hepatitis con moderada fibrosis ((4) 1 caso; (2) 1 caso). En todos los casos el dato clínico más importante fue hepatomegalia y el laboratorio mostró cifras elevadas de GOT y GPT que oscilaron entre 80 y 680 U./L. Los estudios farmacocinéticos realizados con esta droga mostraron que tiene un amplio volumen de distribución, hasta 11.000 lts., un bajo clearance plasmático de 8.6+1.9 lts./hora y una vida media de eliminación del orden de los 40 días; así mismo su uso prolongado determina acumulación en distintos órganos principalmente el hígado (7). Teniendo en cuenta estos datos, el análisis de los siete casos arriba mencionados, arrojó los siguientes resultados:*

A) los pacientes portadores de cirrosis tenían una dosis total acumulada (D.T.A.) promedio de 268.6 grs., rango 165-322 grs., en un período de tiempo de 24.9 meses, rango 13.5-48 meses; mientras que los pacientes con hepatitis tuvieron una D.T.A. de 70.5 grs., rango 62-79 grs. en un período de 5.5 meses.

B) Existe una opinión bastante generalizada de asimilar los hallazgos histopatológicos con los de la hepatitis alcohólica, a juzgar por la presencia de necrosis hepatocitaria, infiltrados monocitarios y células polinucleares neutrófilas, metamorfosis grasa y cuerpos hialinos de Mallory en todos los casos, acompañados en mayor o menor grado de fibrosis. Cabe destacar que los mis-

mos hechos histológicos se pueden encontrar en la diabetes mellitus, la obesidad mórbida, derivación yeyuno-ileal, abetalipoproteinemia, cirrosis de niño de la India, resección intestinal y la ingestión crónica del agente antianginoso Maleato de Perhexilina y del anorexígeno 4-4' Dietil Aminoetoxihexcestral, (8), drogas capaces de inducir fosfolipidosis en seres humanos al igual que la Amiodarona (9).

En nuestro reciente trabajo "Hepatotoxicidad por Amiodarona en ratas" (10) la D.T.A. fue 37.8, 75.6 y 113 grs. para cada uno de los tres grupos tratados durante un período de 3 meses, al cabo de los cuales el examen de microscopía óptica mostró necrosis hepatocitaria focal, centrolobulillar e infiltrado portal con predominio de células mononucleares, en todos los grupos y metamorfosis grasa sólo en el grupo que recibió mayor dosis; no se encontró hialina de Mallory ni fibrosis. Estos hechos están en parte de acuerdo con los hallazgos en seres humanos donde la D.T.A. no superó los 150 grs. en 5.5 meses.

C) Los estudios de microscopía electrónica realizados en 5 de los 7 casos publicados, mostraron que el hallazgo común a todos fue la presencia de inclusiones lisosomales electrodensas, osmeofílicas laminadas, denominadas cuerpos de mielina, que también fueron descritos por nosotros en los tres grupos de animales tratados con Amiodarona. La presencia de estos corpúsculos no guardó relación con el tipo de lesión histológica de hepatitis o cirrosis micronodular. Estos cuerpos de mielina también fueron hallados en pacientes tratados crónicamente con Perhexiline y 4-4' Dietil Aminoetoxihexcestral que junto a Amiodarona, entre otras, integran el grupo de cationes anfífilicos, capaces de inducir fosfolipidosis en distintos tejidos. También cabe recordar que los denominados cuerpos o figuras de mielina son, fisiológicamente, el último estadio de los lisosomas, que provienen de los cuerpos residuales formados por autodigestión celular

(vacuola autofágica) o de la digestión de material extraño a la célula (fagolisosomas). (11).

Como conclusión podemos decir que: 1) La conjunción de hepatomegalia y elevación de las transaminasas, en un paciente que recibe crónicamente Amiodarona, sin otra causa probable de lesión hepática, y una D.T.A. superior a 80 grs., en 6 meses, debe llamar la atención hacia la posibilidad de lesión hepática inducida por esta droga.

2) La presencia de un cuadro histológico compatible con hepatitis alcohólica excluido el abuso crónico de alcohol, obliga a descartar las patologías arriba mencionadas incluyendo el uso crónico de Amiodarona.

3) Debemos investigar en profundidad la probable correlación entre necrosis celular y/o cirrosis inducida por Amiodarona y otras drogas productoras de fosfolipidosis y la presencia de cuerpos de mielina, teniendo en cuenta que la presencia de los mismos son un fenómeno habitual y que además se los puede observar en hepatotoxicidad por otras drogas no relacionadas a fosfolipidosis, tal el caso de Dietanolamina.

DANIEL CAMPS

BIBLIOGRAFIA

- 1) Snigh B. et al.
Am. Heart. J. 1983, 106:971
- 2) Simon J. et al.
N. Eng. J. Med. 1984, 311:164
- 3)* P. Lim et al.
Br. Med. J. 1984, 288:1638
- 4) Poucell S.
Gastroenterology 1984,86:926
- 5) Rinder h. et al.
N. Eng. J. Med. 1986, 314:318
- 6) J. Alnes L
Ann. Int. Med. 1985, 102:411
- 7) Holt D.
Ann. Int. Med. 1971,74:314
- 8) Poucell S. et al.
Gastroenterology 1984,86:934
- 9) Lulman et al.
Biochem. Pharmacol. 1978,27:1403
- 10)Camps D. et al.
Medicina 1985, 45:389
- 11)Weissman G.
N. Eng. J. Med. 1964, 11:1085