

Caso clínico: Hepatopatía inducida por Amiodarona en dos perros.

Case report: Hepatic disease by Amiodarone in two dogs.

Constanza Heller¹ MV, Rodrigo Frávega² MV.

Recibido: 15 Abril 2017

Aprobado: 28 Mayo 2017

Resumen

La Amiodarona es un fármaco antiarrítmico clase III, ampliamente utilizado en varios tipos de taquiarritmias tanto ventriculares como supraventriculares. La hepatopatía es uno de los efectos adversos más frecuentes del uso de amiodarona en las personas. Se describen dos perros que desarrollaron hepatopatía asociada a la administración de amiodarona; uno de ellos también desarrolló neutropenia. Ambos tenían signos de anorexia y decaimiento. Tanto los signos clínicos como las alteraciones bioquímicas se desarrollaron entre los seis y ocho meses de iniciado el tratamiento con amiodarona. Los signos clínicos resolvieron a los pocos días de suspendido el fármaco. Sin embargo, las anomalías bioquímicas y la neutropenia resolvieron a los dos meses. El retraso entre el inicio de la enfermedad hepática y los signos clínicos evidentes, sugieren la importancia de realizar mediciones de enzimas hepáticas seriadas.

Palabras clave: Arritmias, Amiodarona, Hepatopatía, Neutropenia, Suspensión, Resolución.

Abstract

Amiodarone is a class III antiarrhythmic drug widely used in several types of both ventricular and supraventricular tachyarrhythmias. Liver disease is one of the most common adverse effects of amiodarone use in people. We describe two dogs that developed hepatopathy associated with amiodarone administration; one of them also developed neutropenia. Both had signs of anorexia and lethargy. Both clinical signs and biochemical alterations developed between six and eight months after amiodarone treatment was started. Clinical signs resolved within a few days of discontinuing drug, however biochemical abnormalities and neutropenia resolved at two months. The delay between onset of liver disease and the overt clinical signs suggest the importance of performing serial liver enzyme measurements.

Key words: Arrhythmias, Amiodarone, Hepatopathy, Neutropenia, Suspension, Resolution.

Introducción

La Amiodarona es un anti arrítmico clase III, ampliamente usado en varios tipos de taquiarritmias tanto ventriculares con supraventriculares.^{1,2} Posee una vida media prolongada de aproximadamente tres días en el perro.³ Es un fármaco lipofílico y tiende a acumularse en órganos con alto contenido lipídico como hígado y pulmón, lo cual podría explicar los eventos adversos a ese nivel. Adicionalmente, esta prolongada vida media y su conducta lipofílica, suman para su lenta eliminación una vez que la droga es descontinuada después de usarla por un periodo largo.³ Por otro lado, posee una estructura similar a la tiroxina.⁴ Varios efectos adversos son atribuibles a su efecto en el metabolismo lipídico y su interferencia con la dinámica fisiológica de la glándula tiroideas.^{2,3}

La hepatopatía es uno de los efectos adversos más frecuentes del uso de amiodarona en las personas. Se han reportado aumentos asintomáticos de las transaminasas, que se resuelven después de la suspensión del fármaco en el 10-55% de las personas que recibieron amiodarona.^{1,5,6} Con la excepción de una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, no se han reportado, a la fecha, factores de riesgo para la aparición de este trastorno.⁵ Puede ocurrir hepatomegalia asociada a lipodosis, insuficiencia hepática y casos letales con el uso prolongado de éste medicamento.⁶ Este daño hepático puede progresar a pesar de suspender la droga; probablemente debido a la lenta eliminación de esta.^{3,4,6}

La amiodarona induce acumulación de fosfolípidos al inhibir la fosfolipasa lisosomal A1.

También bloquea la beta-oxidación y la fosforilación oxidativa mitocondrial. Los efectos acumulativos de estos eventos encaminan a un daño oxidativo celular crónico e inflamación. Estudios actuales han propuesto también un mecanismo inmunológico, debido a la presencia de anticuerpos dirigidos a amiodarona en algunas personas.⁷ A la fecha, son pocos los artículos publicados sobre la toxicidad hepática asociada a este antiarrítmico en perros. Sin embargo, algunos autores comentan una incidencia de hepatitis clínica en hasta el 45% de los perros tratados por arritmias refractarias, 16 semanas después de iniciar la terapia de mantención.^{8,9,10}

Este reporte describe dos casos de hepatitis inducida por uso prolongado de Amiodarona.

Caso 1

Un canino de 11 años de raza Gran Danés fue diagnosticado con Fibrilación atrial idiopática (Frecuencias cardíacas de 200 lpm en promedio), durante una hospitalización asociada a dilatación vólvulo gástrica. Se revirtió a ritmo sinusal luego de un bolo de amiodarona de 5 mg/kg (0,5% en 30 minutos) y luego se mantuvo un adecuado control de la frecuencia con amiodarona oral 5 mg/kg cada 12 horas. Con este esquema se dió de alta, luego de una evaluación cardiológica que no reveló trastornos cardio-estructurales. En la evaluación de los 15 y 30 días, se documentó fibrilación atrial, pero con frecuencias cardíacas apropiadas (100-120 en promedio). El hemograma y perfil bioquímico control revelaron un aumento de fosfatasa alcalina (FA) 450 U/l (Rango 90-200 U/l) y alanino amino transferasa (ALT) 70 U/l (Rango 22-35 U/l). Se decidió mantener Amiodarona, se agregó Clopidogrel 5 mg/kg día y se recomendó hacer seguimiento de transaminasas mensualmente. El paciente fue controlado recién seis meses después, producto de decaimiento e inapetencia. El examen físico reveló ictericia y en la historia se destacó orina muy anaranjada y vómitos durante los últimos días. El propietario respetó la prescripción y comentó que había estado bastante bien hasta la fecha. El ECG reveló un ritmo sinusal, por lo tanto se suspendió el clopidogrel. Se hospitalizó para exámenes y tratamiento de soporte con fluidos y antieméticos. La analítica sanguínea reveló aumento severo de transaminasas; ALT 1100 U/l (Rango 22-35 U/l), Aspartato aminotransferasa (AST) 558 U/l (Rango 10-70 U/l), FA 2120 U/l (Rango 90-200 U/l), bilirrubina 3,4 mg/dl (Rango <0,45 mg/dl) y Neutropenia moderada, 2186 cel/μl (Rango 4100-900 cel/μl). Por los hallazgos, fue referido al servicio de Gastroenterología. En la ecografía abdominal se descartaron lesiones hepáticas focales y trastornos de vía biliar. Se decidió suspender la Amiodarona, debido a la sospecha de toxicidad.

Hubo una mejora clínica progresiva durante los próximos cinco días (apetito selectivo y sin vómitos) y fue dado de alta con Mirtazapina a dosis de 3,75 mg al día y Ácido ursodeoxicólico 15 mg/kg día. Dos meses después, el hemograma y perfil bioquímico se normalizaron y el paciente se encontraba en buenas condiciones.

Caso 2

Un canino hembra de raza Boxer de nueve años de edad, fue derivado al servicio de Gastroenterología del Hospital veterinario de Santiago debido a un cuadro digestivo agudo, con compromiso de estado general; asociado a aumento considerable de transaminasas con hiperbilirrubinemia (ALT 999,9 U/l; Rango 22-35 U/l, AST 188 U/l; Rango 10-70 U/l, FA 3452 U/l; Rango 90-200 U/l, GGT 35,7 U/l; rango 2-10 U/l, bilirrubina 9,84 mg/dl; Rango <0,45 mg/dl). Se decidió realizar una ecografía abdominal y uranálisis con cultivo, para la evaluación de comorbilidades. Además, se solicitaron pruebas de coagulación donde el tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activado fueron normales. La ecografía reveló cambios hepáticos difusos, caracterizados por atenuación de ecogenicidad global y presencia de bandas reticulares ecogénicas, sin lesiones focales ni biliares. En la orina se detectó cistitis por E. Coli pansensible.

En la historia destacó hiporexia de más de 10 días con pérdida de peso, consumo de Amiodarona a dosis de 10 mg/kg día, hace ocho meses debido a taquicardia ventricular idiopática asociada a síncopes. Las evaluaciones electrocardiográficas controles habían revelado una adecuada respuesta, manteniendo complejos ventriculares esporádicos. Durante la hospitalización, se decidió cambiar la Amiodarona por Sotalol a dosis de 2 mg/kg cada 12 horas y se mantuvo con fluidos isotónicos, famotidina 1 mg/kg día, ondansetrón 0,5 mg/kg cada 12 horas, enrofloxacino 5 mg/kg día y nutrición enteral por sonda nasogástrica, con solución hipercalórica balanceada (1Kcal/ml). La evaluación cardiológica realizada al segundo día de hospitalización, reveló complejos ventriculares prematuros polimórficos frecuentes, sin trastornos hemodinámicos relevantes. Al quinto día de hospitalización, la paciente fue dada de alta con tubo de alimentación esofágico, ácido ursodeoxicólico 15 mg por día, silimarina a dosis de 200 mg día, metoclopramida 0,5 mg/kg cada ocho horas y sotalol 2 mg/kg cada 12 horas. La paciente mostró una buena evolución en casa a las tres semanas del alta. Al mes después, el propietario manifestó que ya no nota ictericia y su apetito era normal. A los dos meses del alta, la paciente falleció repentinamente.

¹ Servicio Medicina, Hospital Veterinario de Santiago.

² Servicio de Gastroenterología, Hospital Veterinario de Santiago.

Discusión

La amiodarona es un agente antiarrítmico único y de amplio espectro, con actividad predominantemente Clase III, pero también tiene una potente actividad Clase I y actividad auxiliar Clase II y Clase IV.^{11, 12} Se cree que su eficacia en la supresión de arritmias en los seres humanos excede la de otros antiarrítmicos.¹² Es eficaz para el manejo de una variedad de arritmias cardíacas, particularmente para aquellos refractarios a la terapia con otros agentes. Sin embargo, la administración de amiodarona da lugar a una frecuencia relativamente alta de efectos adversos no cardiovasculares.⁵ La terapia crónica en pacientes humanos se asocia con numerosos efectos adversos que incluyen coloración cutánea azulada, microdepósitos de lípidos corneales, anomalías en el funcionamiento tiroideo, discrasia sanguínea, enfermedad hepática, neumonitis y fibrosis pulmonar.⁹ En medicina humana, se han identificado factores de riesgo que pueden ayudar a predecir el desarrollo de algunos efectos adversos no cardiovasculares específicos. La edad inferior a 60 años puede ser un factor de riesgo para los efectos secundarios dermatológicos y la disminución severa de la fracción de eyección ventricular izquierda puede ser un factor de riesgo para las elevaciones en las pruebas de función del hígado y la toxicidad hepática.⁵ Esto, bajo el supuesto de hipoperfusión y congestión hepática, lo cual no se sospecha en este estudio debido a que en ambos casos los parámetros de perfusión sistémica se encontraban dentro rango y no se encontraron hallazgos relevantes en los exámenes de sangre, ni imágenes que sugirieran disfunción de otros órganos.

La farmacocinética de la amiodarona difiere de la mayoría de los otros fármacos cardíacos.¹¹ El inicio de la acción después de la administración oral en seres humanos es lento y se recomienda un esquema de dosis de carga para que las concentraciones terapéuticas se alcancen en menos de tres semanas para luego continuar con dosis de mantención. En un estudio anterior, se observó toxicidad en tres perros durante el periodo de dosis de carga (400 mg totales cada 12 horas por una semana). Además determinó que, aunque se trataron pocos perros, una dosis de mantenimiento de 200 mg totales cada 24 horas fue, generalmente, bien tolerada (80%) en comparación a 400 mg totales cada 24 horas, la cual se asoció consistentemente con toxicidad.¹¹

En el presente estudio, no se logró realizar un esquema adecuado de carga, debido a la ausencia de controles en el perro 1 y a la prescripción previa realizada en otro centro veterinario en el perro 2. Pero, considerando lo mencionado anteriormente,

los niveles de la enzimas hepática deberían medirse antes de iniciar la terapia con amiodarona, después de cinco días si se utiliza un esquema de dosis de carga y, al menos una vez al mes durante el tratamiento de mantenimiento, incluso en ausencia de signos clínicos de toxicidad.

No se ha demostrado claramente una correlación entre los efectos antiarrítmicos y las concentraciones séricas del fármaco, pero existe una relación directa entre la concentración sérica y la dosis oral. Las concentraciones miocárdicas se correlacionan mal con las concentraciones séricas y las primeras son más importantes para los efectos antiarrítmicos.¹² A pesar de lo anterior, las concentraciones séricas terapéuticas humanas se consideran entre 1-2.5 ug/mL, también se consideran aplicables en el perro, ya que con estas concentraciones han ocurrido los efectos electrofisiológicos en caninos.⁹ Una concentración mayor a 2.5 ug/mL está asociado con una mayor incidencia de efectos adversos, por lo que se infiere que muchas de las reacciones adversas a la amiodarona están relacionadas con la dosis. Sin embargo, dosis bajas de amiodarona también se han asociado con toxicidad en seres y en perros.^{10,13}

También se ha descrito toxicidad en perros con concentraciones de amiodarona plasmática de 1.5 ug/mL.⁷

En este reporte, el perro 1 recibió 250mg totales cada 12 horas y el perro 2 recibió 300 mg totales cada 24 horas durante ocho y seis meses, respectivamente, antes de presentar signos. Lamentablemente, no hay registros de mediciones de concentraciones de amiodarona plasmática, debido a la ausencia de laboratorios veterinarios que lo realicen, por lo que no se pudo determinar la relación entre dosis oral y concentración plasmática. Esto, hubiese sido ideal para poder confirmar lo mencionado previamente. En un estudio⁷, dos perros recibieron una dosis similar a la recibida por nuestro segundo caso: uno comenzó con signos de toxicidad a los 1.2 meses y el otro a los ocho meses. Nuestro caso comenzó con signos a los seis meses. Y nuestro perro 1, a pesar de recibir un poco menos del doble de la dosis del perro 2, comenzó con signos a los ocho meses. Por lo que, al parecer, no habría relación entre la dosis y el inicio de los signos clínicos. Es decir, no se identificaron como factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad, la duración del tratamiento o las dosis de amiodarona en estos perros.

La hepatopatía desarrollada en estos dos perros se asemeja a la hepatopatía inducida por amiodarona descrita en personas, aunque la

hiperbilirrubinemia parece ser rara en ellas⁵ y ambos perros la presentaron. En este estudio, la incidencia de toxicidad por amiodarona fue de un 100%, el doble a lo descrito en veterinaria y en humanos.^{7,10}

Sin embargo, este valor está sobreestimado debido al escaso número de pacientes. Ambos perros presentaron signos evidentes de toxicidad, como vómitos y anorexia, los cuales resolvieron a los pocos días de la suspensión del fármaco. Un perro (perro 1) presentó neutropenia, la cual, junto con los valores de transaminasas y bilirrubina, volvió a la normalidad a los dos meses de suspendida la terapia.

A pesar de la existencia de numerosos fármacos potencialmente hepatotóxicos, nuestros pacientes sólo recibieron amiodarona. El resto de los medicamentos recibidos no están asociados a interferencia o interacción con la amiodarona, dejando en evidencia su hepatotoxicidad.^{2,14}

En resumen, los autores recomiendan la evaluación previa al uso de amiodarona, incluyendo hemograma y perfil bioquímico, para identificar anomalías preexistentes. Debido a que la hepatopatía y el deterioro de la función hepática pueden desarrollarse antes que los signos clínicos, recomendamos análisis sanguíneos seriados durante el uso de amiodarona. El aumento sustancial en la ALT sérica es una indicación para la reducción de la dosis o la interrupción del fármaco.¹⁴

Referencias

1. Marcus F, Opie L. Antiarrhythmic agents. In: Opie L. Drug for the heart, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders; 1995: 207-247.
2. Plumb DC. Amiodarone. In: Plumb DC. Plumb's Veterinary Drugs Handbook, 6th ed. Ames: Blackwell Publishing; 2008: 40-42.
3. Brien JF, Jimmo S, Brennan FJ, Armstrong PW, Abdollah H. Disposition of amiodarone and its proximate metabolite, desethylamiodarone, in the dog for oral administration of single-dose and short-term drug regimens. *Drug Metab Dispos*; 1990, 18: 846-851.
4. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*; 1997, 126: 63-73.
5. Tisdale JE, Follin SL, Ordelava A, Webb CR. Risk factors for the development of specific noncardiovascular adverse effects associated with amiodarone. *J Clin Pharmacol*; 1995, 35:351-356.
6. Snir Y, Pick N, Riesenbergs K, et Yanai-Inbar I, Zirkin H, Schlaeffer F. Fatal hepatic failure due to prolonged amiodarone treatment. *J Clin Gastroenterol*; 1995, 20: 265-266.
7. Jacobs G, Calvert C, Kraus M. Hepatopathy in 4 dogs treated with amiodarone. *J Vet Intern Med*; 2000, 14: 96-99.
8. Trepanier L. Drug-Associated Liver Disease. In: Bonagura JD, Twedt DC. Kirk's Current Veterinary Therapy XV. Elsevier Saunders: St Louis, USA; 2014: 575-579.
9. Ware WA. Anormalidades del Ritmo Cardíaco y Farmacoterapia Antiarrítmica. En: Nelson RW, Couto CG. Medicina Interna de Animales Pequeños, 3era ed. Buenos Aires, Inter-Médica; 2005: 75-100.
10. Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, Calvert CA. Toxicity in Doberman Pinschers with Ventricular Arrhythmias Treated with Amiodarone (1996-2005). *J Vet Intern Med*; 2009, 23: 1-6.
11. Podrid PJ. Amiodarone. *Ann Intern Med*; 1995, 122:689-694.
12. Candinas R, Frielingdorf J, Ha HR, Carrel T, Turina M, Follath F. Myocardial amiodarone concentrations after short- and long-term treatment in patients with end-stage heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*; 1998, 53:331-336.
13. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S. Adverse effects of low dose amiodarone: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*; 1997, 30:791-798.
14. Trepanier L. Toxic Hepatic Diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Coté E. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th ed. Elsivier. St. Louis, Missouri, USA; 2017: 4052-4064.