



<https://doi.org/10.24245/mim.v40i1.7540>

## Insuficiencia hepática aguda secundaria a la administración de amiodarona intravenosa

### Acute liver failure secondary to the use of intravenous amiodarone.

Francisco Javier Núñez Martínez,<sup>1</sup> Alejandro de Jesús Chávez Lárraga,<sup>1</sup> Karla Orozco Juárez,<sup>2</sup> Jorge Isaac Velasco Santos<sup>1</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La amiodarona es un fármaco de administración común, de vida media larga que se asocia con hepatotoxicidad asintomática; sin embargo, la toxicidad aguda es poco común, encontrándose pocos casos reportados de insuficiencia hepática aguda secundaria a amiodarona y en todos estos casos el desenlace fue fatal durante la hospitalización.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 63 años con fibrilación auricular no controlada que padeció insuficiencia hepática fulminante en las 24 horas siguientes a la administración de amiodarona IV a la dosis recomendada.

**CONCLUSIONES:** Es importante tomar conciencia de esta complicación que, aunque rara, es potencialmente mortal, para que ante cualquier dato de insuficiencia hepática se retire el fármaco.

**PALABRAS CLAVE:** Amiodarona; hepatotoxicidad; insuficiencia hepática aguda; insuficiencia hepática fulminante.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Amiodarone is a commonly used drug with a long half-life that is associated with asymptomatic hepatotoxicity; however, acute toxicity is rare, with few reported cases of acute liver failure secondary to amiodarone, and in all these cases the outcome was fatal during hospitalization.

**CLINICAL CASE:** A 63-year-old male patient with uncontrolled atrial fibrillation who developed fulminant hepatic failure within 24 hours after administration of IV amiodarone at the recommended dose.

**CONCLUSIONS:** It is important that we as doctors are aware of this complication that, although rare, is potentially fatal, so that in the event of any signs of liver failure we withdraw the drug.

**KEYWORDS:** Amiodarone; Hepatotoxicity; Acute liver failure; Fulminant hepatic failure.

<sup>1</sup> Residente de tercer año, Servicio de Medicina Interna, UMAE 1 del Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León de los Aldama, Guanajuato, México.

<sup>2</sup> Prestador servicio social, Unidad de Medicina Familiar núm. 7, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Juan del Río, Querétaro, México.

**Recibido:** 2 de marzo 2022

**Aceptado:** 13 de junio 2022

#### Correspondencia

Francisco Javier Núñez Martínez  
chico26nm@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Núñez-Martínez FJ, Chávez-Lárraga AJ, Orozco-Juárez K, Velasco-Santos JI. Insuficiencia hepática aguda secundaria a la administración de amiodarona intravenosa. Med Int Méx 2024; 40 (1): 59-63.

## ANTECEDENTES

La amiodarona es uno de los antiarrítmicos más prescritos en la práctica clínica hospitalaria y ambulatoria; inicialmente se administró a pacientes con arritmias ventriculares malignas; en la actualidad se prescribe ampliamente para el control del ritmo, así como de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular descontrolada.

La amiodarona es un antiarrítmico de clase III que prolonga considerablemente el potencial de acción y el periodo refractario en el tejido miocárdico, esto secundario al bloqueo de los canales de potasio,<sup>1,2</sup> pero, a diferencia de otros antiarrítmicos de su misma clase, tiene otras actividades farmacológicas: inhibe la estimulación adrenérgica (alfa y beta bloqueante), bloquea los canales de sodio y calcio, por lo que disminuye la conducción aurículoventricular y el automatismo del nodo sinusal.<sup>1</sup>

La amiodarona tiene utilidad en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca como tratamiento de primera línea de la fibrilación auricular, aunque hay otros fármacos que también son útiles. La amiodarona también es útil en el tratamiento agudo de las taquiarritmias ventriculares sostenidas, independientemente de la estabilidad hemodinámica y puede ser un complemento eficaz en la terapia con desfibrilador automático implantable para reducir la cantidad de descargas.<sup>2</sup>

La dosis recomendada para cardioversión en fibrilación auricular es de 150 mg durante 10 minutos, seguidos de 1 mg/minuto durante 6 horas y posteriormente 0.5 mg/minuto durante 18 horas (para completar 900 mg en 24 horas).<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 63 años con antecedente de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva diagnosticado en mayo de 2021, tratado con metoprolol 50 mg cada 12 horas, amiodarona 200 mg cada 24 horas y furosemida 40 mg cada 24 horas.

Tabaquismo suspendido hacía 6 meses con índice tabáquico de 45, etilismo positivo por 48 años suspendido hacía 6 meses con consumo de más de 100 g al día de alcohol.

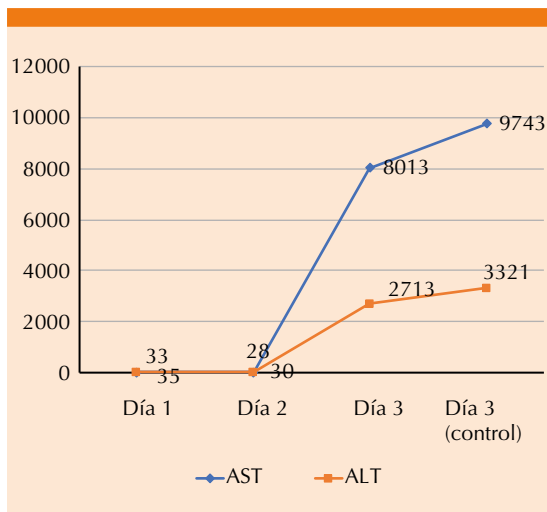
Un día previo al ingreso tuvo descompensación con deterioro de la clase funcional, disnea paroxística nocturna, vómito de contenido gástrico, tos no productiva e incremento del edema periférico. Acudió a cita programada donde se documentó soplo sistólico mitral grado III e ingurgitación yugular, por lo que fue remitido al área de urgencias.

El primer día en el hospital se inició el tratamiento diurético. Al segundo día de hospitalización éste se ajustó para alcanzar metas de diuresis; el electrocardiograma evidenció fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida, por lo que se administraron 150 mg de amiodarona en carga, seguida de 900 mg para 24 horas. Los estudios paraclínicos de ingreso mostraron pruebas de función y síntesis hepática en rangos normales.

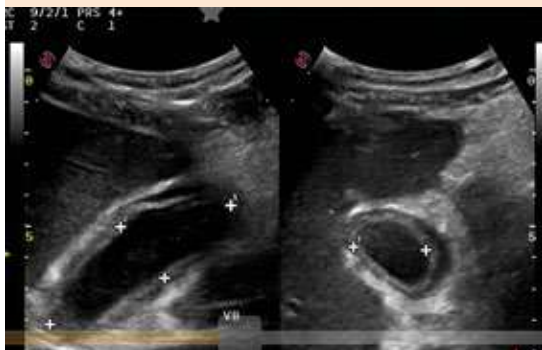
Al tercer día de hospitalización tuvo deterioro neurológico, con letargia, dolor en el hipocondrio derecho, así como múltiples equimosis en la extremidad superior izquierda, con datos de flebitis en el trayecto vascular de administración de la amiodarona, y se documentaron hipoglucemias de repetición. En el control paraclínico se documentó INR 3.42, TP 38.6 seg, bilirrubina

total 12.3 mg/dL, bilirrubina indirecta 8 mg/dL, urea 92.02 mg/dL, creatinina 4.1 mg/dL, GGT 141 u/L, ALT 2713 u/L, AST 8013 u/L, fosfatasa alcalina 112 u/L, DHL 13,156 u/L, lactato 16.6 mmol/L. **Figura 1**

El ultrasonido doppler hepático documentó cambios sugerentes de hepatopatía aguda, edema perivesicular, afectación del patrón espectral que sugería insuficiencia cardiaca. **Figura 2**



**Figura 1.** Evolución de las transaminasas durante la hospitalización.



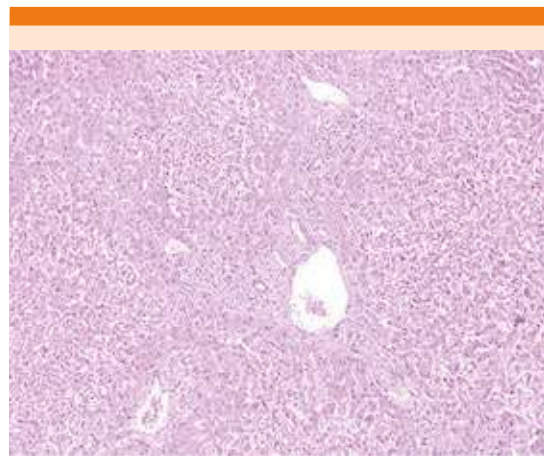
**Figura 2.** Edema perivesicular.

Por la tarde tuvo paro cardiorrespiratorio sin retorno de la circulación espontánea; se tomó biopsia hepática *postmortem* cuyo estudio reportó cambios sugerentes de daño por fármacos. **Figuras 3 y 4**

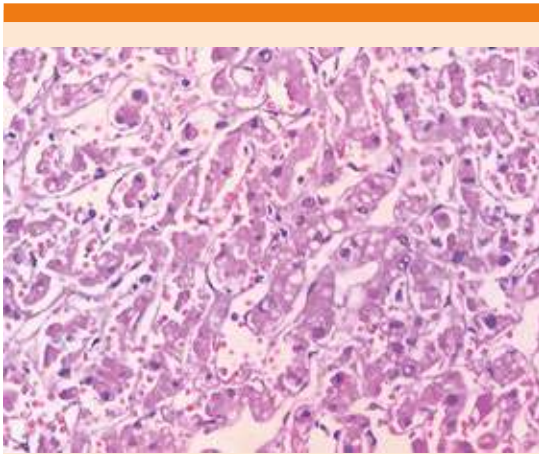
## DISCUSIÓN

La terapia con amiodarona puede resultar en una amplia gama de efectos adversos, secundarios a varias de sus características, ya que se fija ampliamente a los tejidos, tiene una vida media larga (10-100 días) y se acumula en los tejidos.<sup>4</sup> Gran parte de esos efectos se relaciona con la dosis y son reversibles.<sup>5</sup>

La amiodarona debe prescribirse con un seguimiento estrecho a largo plazo, esto debido a su posible toxicidad e interacciones con otros medicamentos. La dosis de amiodarona debe mantenerse en el nivel eficaz más bajo,<sup>6</sup> desafortunadamente en nuestro medio es poco común la disponibilidad y toma de concentraciones séricas de amiodarona.



**Figura 3.** Tejido hepático de arquitectura parcialmente preservada y zonas de necrosis de hepatocitos rodeados de otros con cambios reactivos como la degeneración balonizante. La necrosis panacinar se observa en el daño hepático agudo fulminante (H&E, 4x).



**Figura 4.** En este campo microscópico hay predominio de esteatosis macrovesicular, además de hepatocitos necróticos. La esteatosis macro y microvesicular es el hallazgo más frecuente; puede ir acompañada de degeneración balonzante (H&E, 40x).

Los posibles efectos adversos incluyen microdepósitos corneales (> 90%), fotosensibilidad (25-75%), toxicidad pulmonar (1-17%), decoloración azul grisácea de la piel (4-9%), hipotiroidismo (6%), hipertiroidismo (0.9-2%) y neuropatía/neuritis óptica ( $\leq$  1-2%), entre otros.<sup>2</sup>

También puede ocurrir elevación de las transaminasas en el 15-80% de los pacientes expuestos, que puede ser clínicamente significativa hasta en un 3% de los pacientes,<sup>7,8</sup> pudiendo llegar en etapas crónicas, incluso, a cirrosis hepática;<sup>9</sup> sin olvidarnos que la hepatotoxicidad aguda (una afección separada y bioquímicamente distinta) después de la infusión de amiodarona es aún más rara.<sup>10,11</sup>

Entre las hepatitis agudas el daño hepático inducido por fármacos representa casi el 25% de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante.<sup>12</sup> En la bibliografía médica se han publicado pocos casos de insuficiencia hepática aguda secundaria a la administración de amiodarona; el primero se reportó en 1986.<sup>13</sup>

La lesión hepática aguda por amiodarona intravenosa se ha atribuido de diversas maneras a la toxicidad idiosincrásica, la hipersensibilidad y la toxicidad del vehículo (polisorbato 80), el cual ocasiona hipotensión secundaria.<sup>14,15</sup> Esta afección se caracteriza por aumento abrupto de las transaminasas hepáticas, con elevación 100 a 200 veces en las primeras 24 horas después de la infusión,<sup>16</sup> como se observó en nuestro paciente con elevación de ALT y AST de 50 y 160 veces el límite superior normal, respectivamente.

El mecanismo aún no se comprende completamente. Sin embargo, un estudio retrospectivo de casos y controles argumenta que la hepatotoxicidad secundaria a la amiodarona IV no puede diferenciarse de la hepatitis isquémica por hipotensión concomitante y afirma que, de hecho, son la misma afección.<sup>17</sup>

Cabe recalcar que no hay terapias o antídotos específicos contra la toxicidad por amiodarona, pero existe el reporte de un caso con insuficiencia hepática fulminante que sobrevivió al que le administraron N-acetilcisteína,<sup>18,19</sup> aunque es necesario realizar más estudios antes de hacer una recomendación de su administración en este padecimiento. Este paciente también manifestó lesión renal aguda, la cual es aún más difícil que ocurra concomitantemente.<sup>16</sup>

Nuestro paciente tuvo una supervivencia menor de 12 horas después de establecerse el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda.

## CONCLUSIONES

La insuficiencia hepática aguda secundaria a la administración de amiodarona IV es extremadamente rara. Es aún más raro que se acompañe de lesión renal aguda. Por lo general, se manifiesta en las primeras 24 horas de iniciarse la administración intravenosa. El mecanismo fisiopatogénico no está bien esclarecido, pero el efecto hipotensor atribuible al vehículo de



la amiodarona (polisorbato 80) es una hipótesis convincente. Es importante que nosotros como médicos seamos conscientes de esta complicación que, aunque rara, es potencialmente mortal, para que ante cualquier dato de insuficiencia hepática retiremos el fármaco. También es de recalcar que se necesita más investigación para encontrar algún antídoto efectivo contra esta afección.

## REFERENCIAS

1. Chow MS. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Ann Pharmacother* 1996; 30 (6): 637-43. doi: 10.1177/106002809603000612.
2. Ritter J, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang H. Rang y Dale. *Farmacología Barcelona*: Elsevier; 2020.
3. Florek JB, Girzadas D. Amiodarone. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
4. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298 (11): 1312-22. doi: 10.1001/jama.298.11.1312.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JCJ, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130 (23): e199-267.
6. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (1): 108-20. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01068.x>.
7. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician* 2003; 68 (11): 2189-96.
8. García-Cortés M, Andrade RJ, Lucen MI, González-Grande R, Camargo R, Fernández-Bonilla E, et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28 (8): 461-72. doi: 10.1157/13079002.
9. Hashmi A, Keswani NR, Kim S, Graham DY. Hepatic dysfunction in patients receiving intravenous amiodarone. *South Med J* 2016; 109 (2): 83-86. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000413.
10. Chang CC, Petrelli M, Tomashefski JF, 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; 123 (3): 251-6. doi: 10.5858/1999-123-0251-SICCBA.
11. Grecian R, Ainslie M. Acute hepatic failure following intravenous amiodarone. *BMJ case reports*. 2012. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007080>.
12. Gayam V, Khalid M, Dahal S, Garlapati P, Gill A, Alex R, et al. Fatal acute liver failure with intravenous amiodarone: A case report and literature review. *Gastroenterol Res* 2018; 11 (1): 62-63. doi: 10.14740/gr911w.
13. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000; 4 (1): 73-96. doi: 10.1016/s1089-3261(05)70097-0.
14. Lupon-Rosés J, SCRLCL, Permanyer-Miralda G, Allende-Monclús H. Probable early acute hepatitis with parenteral amiodarone. *Clin Cardiol* 1986; 9 (5): 223-225. doi: 10.1002/clc.4960090512.
15. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Amiodarone. Dirección URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
16. Campbell N, Agarwal K, Alidoost M, Miskoff JA, Hossain M. Acute fulminant hepatic failure and renal failure induced by oral amiodarone: A case report and literature review. *Cureus* 2020; 12 (5): e8311. doi: 10.7759/cureus.8311.
17. Mohamed M, Al-Hillan A, Flores M, Kaunzinger C, Mushtaq A, Asif A, et al. Concomitant acute hepatic failure and renal failure induced by intravenous amiodarone: A case report and literature review. *Gastroenterol Res* 2020; 13 (1): 40-43. doi: 10.14740/gr1254.
18. Gluck N, Fried M, Porat R. Acute amiodarone liver toxicity likely due to ischemic hepatitis. *Isr Med Assoc J* 2018; 35 (6): 754-767.
19. Jaiswal P, Attar BM, Yap JE, Devani K, Jaiswal R, Wang Y, et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: A case report and systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43 (1): 129-133. doi: 10.1111/jcpt.12594.