



CARTAS CIENTÍFICAS

Daño hepático inducido por dronedarona. Descripción de un caso clínico



Dronedarone-induced liver injury. A case report

Drug-induced liver injury (DILI) es el término empleado para designar las lesiones hepáticas inducidas por fármacos. Su incidencia real es desconocida, considerándose minoritaria su notificación. Se estima que es responsable del 4-10% de ingresos hospitalarios por ictericia.

Se presenta el caso de una mujer de 78 años ingresada por ictericia. Antecedentes personales de HTA, insuficiencia mitral y aórtica grado II, dislipemia, hipotiroidismo y fibrilación auricular paroxística recurrente. Mantenía tratamiento con imidapril, bisoprolol, pravastatina, acenocumarol, levotiroxina y lansoprazol; y en los últimos 6 meses había iniciado tratamiento con dronedarona. En los dos últimos años, fosfatasa alcalina y GGT estaban elevadas menos de 2 veces el valor superior normal.

Dos semanas antes del ingreso, presentó astenia, anorexia y dolor en epigastrio. Acudió a consulta de Digestivo, remitida previamente por diarrea, aportando analítica con elevación de transaminasas. Una semana después, apareció ictericia y coluria sin prurito ni fiebre, por lo que acudió a urgencias. En la analítica urgente destacaba elevación de AST (1284 U/l) y de bilirrubina total (13,6 mg/dl). La ecografía abdominal era normal. A los dos días de ingreso, la analítica hepática mostraba AST 750 U/l, ALT 453 U/l y BT 23 mg/dl. En la analítica solicitada en consulta destacaba un aumento de gammaglobulina a expensas de IgG, ANA + 1/320 y anticuerpos antiperoxidasa tiroideos +; se descartaban hepatitis agudas virales y enfermedad de Wilson. Por sospecha de hepatitis autoinmune, se inició tratamiento con corticoides. Cuatro días después, se evidenció ligera mejoría de bilirrubina y transaminasas, pero desarrolló encefalopatía grado I e hiponatremia que mejoraron con albúmina, lactitol y rifaximina. A los diez días de estancia hospitalaria aumentó el grado de encefalopatía hepática, asociado a ascitis moderada sin signos ecográficos de hipertensión portal (fig. 1). No considerando el trasplante por edad avanzada, a los 18 días de ingreso se produce el éxitus tras un episodio de hematemesis. Tras obtener el consentimiento de los familiares, se realiza biopsia hepática posmortem, con resultado de hepatitis de patrón mixto citolítico y colestásico sugestivo de etiología tóxico-medicamentosa (fig. 2).

La expresión clínica de DILI es variada, desde formas asintomáticas hasta hepatitis aguda y fallo hepático fulminante. Para el diagnóstico de DILI por dronedarona, se consideró temporalidad, se descartaron otras etiologías, así como resto de medicamentos concomitantes¹ y se aplicó la escala de causalidad fármaco-DILI (CIOMS) que tuvo como resultado «posible DILI». La paciente cumplía todos los factores de riesgo para fallo hepático fulminante asociado a DILI: daño hepatocelular, sexo femenino, altos niveles de BT y elevada ratio AST/ALT². Inicialmente, considerando la presencia de ANA e hipergammaglobulinemia, se planteó el diagnóstico diferencial con hepatitis autoinmune inducida por fármacos (DIAIH), en cuyo caso dronedarona actuaría como desencadenante de enfermedad hepática autoinmune previa desconocida. Sin embargo, la no mejoría con corticoides así como los resultados de la biopsia hepática, eran compatibles con un origen medicamentoso asociado a autoanticuerpos, hecho ya descrito en otros casos de DILI por nitrofurantoína, minociclina, α -metildopa, hidralazina, diclofenaco, estatinas y algunos anti-TNF α ³. La relación entre DILI y AIH puede ser muy estrecha, con diferentes escenarios clínicos, que es necesario aclarar en cada caso⁴.

Dronedarona, antiarrítmico de clase III, está indicada para el mantenimiento del ritmo sinusal tras cardioversión efectiva en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente. Se trata de un derivado benzofurano no yodado relacionado estructuralmente con amiodarona. La ausencia de átomos de yodo tiene como objetivo reducir al mínimo la aparición de efectos adversos en órganos no diana, como tiroides. La adición del grupo metilsulfonamida persigue reducir la lipofilia y por lo tanto el potencial neurotóxico⁵.

Sin embargo, tras su autorización, se han notificado a nivel mundial casos de alteraciones de la función hepática y daño hepatocelular, lo que llevó a la EMA a la reevaluación del beneficio-riesgo de dronedarona, y a la emisión de nuevas recomendaciones de uso⁶. Su mecanismo de hepatotoxicidad aún no está claro. Probablemente sea similar al de amiodarona, inhibición de la beta-oxidación mitocondrial y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa que conduce a la lesión celular. Tampoco puede descartarse la implicación de N-desbutil-dronedarona, su principal metabolito, así como su potencial inhibidor del citocromo P1.

En la revisión de la literatura hemos encontrado cuatro casos publicados de DILI por dronedarona⁷⁻¹⁰. Dos de ellos requirieron trasplante hepático urgente con evolución favorable^{7,8}; en ambos, el fallo hepático se manifestó a los

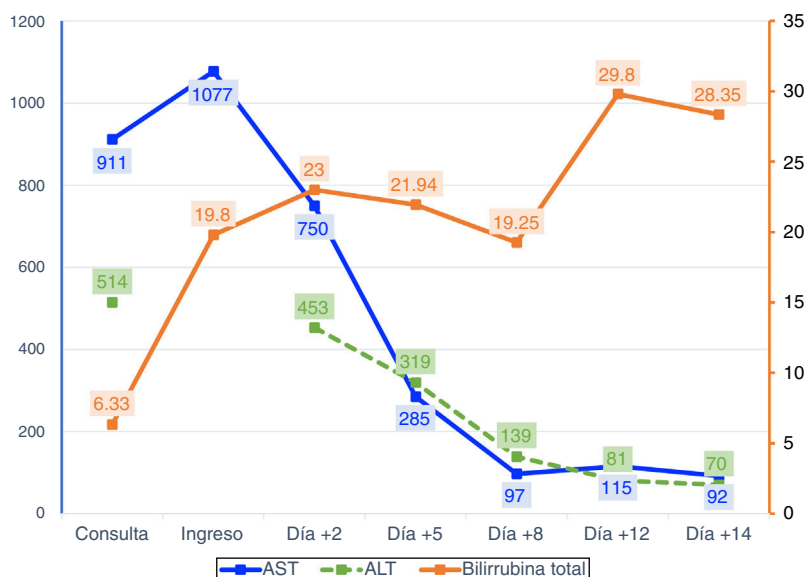


Figura 1 Evolución de BT, AST y ALT durante el ingreso. BT: bilirrubina total; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina transaminasa.

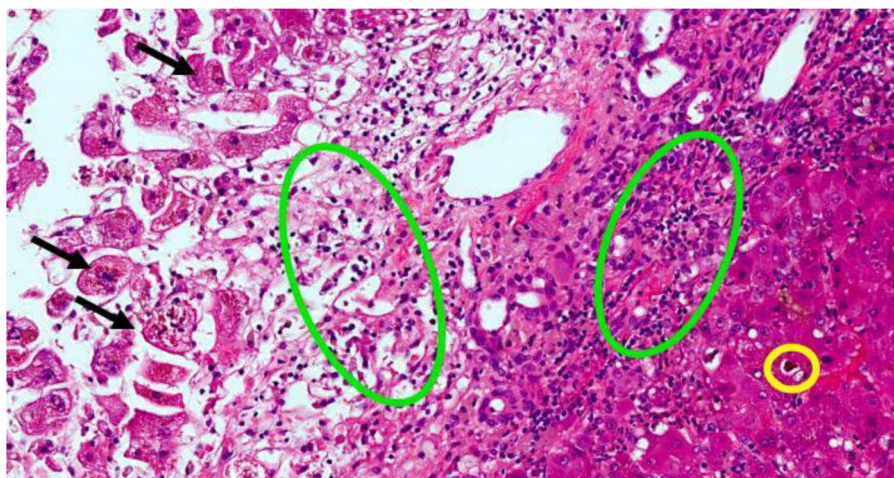


Figura 2 Biopsia hepática con hepatitis con patrón mixto citolítico y colestásico. Flechas negras son hepatocitos necróticos a nivel centrolobulillar. Círculos verdes indican áreas de colestasis. Círculo amarillo señala infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares (neutrófilos) y eosinófilos. Los colores de la figura solo pueden apreciarse en la versión electrónica del artículo.

cinco o seis meses de comenzar el tratamiento con dronedarona, al igual que en el caso presentado. Un caso se expresó a los cuatro días del inicio del tratamiento, con malestar general, náuseas, dolor abdominal y vómitos, requiriendo ingreso en UCI con evolución favorable tras retirada del fármaco⁹. El cuarto caso se presentó como insuficiencia orgánica multisistémica, incluyendo hepatotoxicidad aguda a los dos días de comenzar este tratamiento, y pese a suspender el fármaco, el fallo hepático se hizo irreversible y acabó en éxitus¹⁰. Puesto que la fibrilación auricular es una patología de alta prevalencia y dronedarona se plantea como fármaco de elección en ella, es necesario insistir en la vigilancia de la función hepática, que se debe evaluar antes del inicio del tratamiento, una semana después, mensualmente durante 6 meses, en los meses 9 y 12, y posteriormente de forma periódica.

Bibliografía

1. Livertox Database. Hepatotoxicidad por dronedarona. [consultado 1 Oct 2016]. Disponible en: <http://livertox.nlm.nih.gov/>
2. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147:109-11.
3. DeLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis*. 2014;34:194-204.
4. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World Journal of Hepatology*. 2014;6:160-8, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v6.i4.160>
5. Hoy SM, Keam SJ. Dronedarone. *Drugs*. 2009;69:1647-63.

6. AEMPS. Nota informativa: dronedarona: conclusiones de la revaluación de su relación beneficio-riesgo. SGMUH (FV), 16/2011. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_16-2011.pdf
7. Joghetaei N, Weirich G, Huber W, Büchler P, Estner H. Acute liver failure associated with dronedarone. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2011;4:592–3.
8. Del Pozo Ruiz JJ, Martín Sanz A, Álvarez Vicente G, Arenas Monzo C. Dronedarone-associated hepatotoxicity. A propos of a case. *Farm Hosp.* 2012;36:545–7.
9. Jahn S, Zollner G, Lackner C, Stauber RE. Severe toxic hepatitis associated with dronedarone. *Curr Drug Saf.* 2013;8:201–2.
10. Rizkallah J, Kuriachan V, Brent Mitchell L. The use of dronedarone for recurrent ventricular tachycardia: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes.* 2016;9:370.

María Isabel Guzmán Ramos*, Teresa Romero García, Esther Márquez Saavedra, Emilio Suárez García y Rubén Martínez Castillo

AGS Sur de Sevilla, Hospital de Valme, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: marisaguzram@gmail.com, mariai.guzman.sspa@juntadeandalucia.es (M.I. Guzmán Ramos).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.11.013>
0210-5705/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis: informe de un caso



Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A case report

Mujer de 49 años con antecedentes de asma bronquial consulta por disnea. En la analítica destaca un recuento leucocitario normal con un 60% de eosinófilos, y la radiografía de tórax muestra un tórax enfisematoso con presencia de infiltrados intersticiales bilaterales simétricos. La tomografía computarizada torácica describe la existencia de fibrotórax con patrón ‘‘en panal de abeja’’, bronquiectasia y ampollas subpleurales (fig. 1a). Se completa el estudio con: antígenos de *Legionella*/neumococo en orina, Mantoux y baciloscopia, anticuerpos antinucleares, anticitoplasmático de neutrófilos, enzima convertidora de angiotensina, inmunoglobulinas y alfa-1-antitripsina; todo negativo, salvo aislamiento en el cultivo de un *Aspergillus fumigatus* y la confirmación en el frotis de eosinofilia periférica. Con la sospecha diagnóstica de neumonía eosinofílica crónica vs. aspergilosis pulmonar se inicia tratamiento con metilprednisona (1,5 mg/kg/día) y voriconazol (4 mg/kg iv /12 h durante 7 días) con una respuesta clínico-radiológica favorable, siendo dada de alta en 10 días con pauta descendente de corticoides y voriconazol oral (200 mg/12 h). Cuarenta y ocho horas después reingresa por dolor abdominal agudo con peritonismo generalizado. En la analítica destaca leucocitos 9.100 (PMN: 91,5%, eosinófilos 0%). Se solicita una radiografía de abdomen que evidencia un neumoperitoneo, y una tomografía computarizada abdominal confirma el diagnóstico de perforación intraperitoneal con colección líquida en fosa iliaca derecha asociada. La paciente es intervenida de forma urgente con la demostración intraoperatoria de una peritonitis purulenta con abscesos interasas y múltiples perforaciones en íleon proximal (fig. 1b). En la pieza quirúrgica se describe la presencia de un infiltrado inflamatorio eosinofílico en lámina propia y submucosa, granulomas e infiltrados eosinofílicos en pequeños vasos, compatible con vasculitis eosinofílica. La paciente es diagnosticada de granulomatosis eosinofílica con poliangitis, iniciando tratamiento con ciclofosfamida

(2 mg/kg/24 h) añadido a los corticoides durante 6 meses (criterios Five Factor Score). En la actualidad mantiene tratamiento de mantenimiento con azatioprina (1,5 mg/kg/día).

La granulomatosis eosinofílica con poliangitis o síndrome de Churg-Strauss es una de las vasculitis más infrecuentes, que afecta a los vasos de mediano y pequeño calibre y se caracteriza por un infiltrado eosinofílico vascular y extravascular y la formación de granulomas¹.

En la granulomatosis eosinofílica con poliangitis suelen diferenciarse 3 fases secuenciales^{1,2}: a) fase de pródromos, caracterizada principalmente por síntomas respiratorios (asma, rinitis...); b) fase eosinofílica, definida por la eosinofilia periférica e infiltración en múltiples órganos, especialmente pulmón y tracto gastrointestinal; y c) fase de vasculitis, en la que se produce la afectación vascular sistémica de vasos de pequeño y mediano calibre.

Los síntomas gastrointestinales afectan a la mitad de los pacientes, pudiendo preceder o concurrir con la fase de vasculitis³. El estómago y el duodeno son los tramos más afectados, seguidos del colon, y en la mayoría de las ocasiones aparecen úlceras y lesiones eritematosas durante la endoscopia. La afectación ileal es infrecuente, siendo pocos los casos documentados en los que ha supuesto una urgencia quirúrgica como nuestra paciente^{4,5}.

El Colegio Americano de Reumatología propone 6 criterios definitorios para su diagnóstico: asma, eosinofilia > 10% de los leucocitos (o recuento absoluto > 1.500/mm³), anomalías de los senos paranasales, infiltrados pulmonares migratorios/transitorios detectados radiológicamente, poli/mononeuropatía, y biopsia de los vasos con acúmulo de eosinófilos en áreas extravasculares². La presencia de 4 o más de estos criterios tiene una sensibilidad y una especificidad para el diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangitis del 85 y 99,7% respectivamente. Al diagnóstico la mayoría no cumplen los 4 criterios ya que suelen aparecer progresivamente, inusualmente de forma aguda, por lo que es fundamental un elevado índice de sospecha.

Las dificultades en la demostración histológica de la vasculitis complica el diagnóstico. En la gran mayoría de los pacientes con afectación gastrointestinal solo suele evidenciarse una infiltración eosinofílica vascular aparentemente