
**Hepatotoxicidad asociada al uso
de dronedarona. A propósito
de un caso**

***Dronedaronone-associated
hepatotoxicity.***

A propos of a case

Sr. Director:

Dronedarona (Multaq®) es un fármaco autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en Noviembre del año 2009. Pertenece al grupo terapéutico de los antiarrítmicos y actúa bloqueando los canales de potasio, prolongando el potencial de acción cardíaca y los periodos refractarios. También inhibe las corrientes de sodio y de calcio, y antagoniza de forma no competitiva las actividades adrenérgicas. Está indicado para prevenir recurrencias de fibrilación auricular o reducir la frecuencia

ventricular en pacientes adultos, clínicamente estables con fibrilación auricular no permanente. La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día^{1,2,3,4}.

A pesar de estas ventajas su uso está asociado a efectos adversos, algunos no descritos en la ficha técnica. En los últimos meses han aparecido casos de reacciones adversas hepáticas asociadas a su uso^{4,5}.

A continuación se describe el caso de un paciente que desarrolló un cuadro de fallo hepático fulminante asociado a la administración de Dronedarona, siendo remitido al Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León para su notificación y posterior valoración.

Descripción del caso

Paciente varón de 75 años y 80 kg de peso, ex-bebedor, con hipertiroidismo, miocardiopatía dilatada e hiperuricemia en tratamiento con Tirodril® (tiamazol), Sintrom® (acenocumarol), Seguril® (furosemida) y alopurinol.

Ingresa en cardiología por disnea de días de evolución. Al día siguiente se suspende el Tirodril®. Se diagnostica

fibrilación auricular paroxística que se trata con atenolol y Seguril®.

Recibe el alta 12 días después, prescribiéndose, según criterios de FA paroxística e hipertiroidismo de difícil control, Dronedarona 400 mg un comprimido por la mañana y otro por la noche, el cual comienza a tomar ese mismo día. *Una semana antes de recibir dicha alta* se realizaron pruebas de función hepática y renal siendo completamente normales (tabla 1).

Cinco días después, el paciente acude a urgencias por un cuadro de náuseas, dolor abdominal y vómitos de 48 horas de evolución. Cuatro días antes había comenzado con malestar general que el paciente relaciona de forma directa con el inicio de la administración de Dronedarona. En la analítica realizada en *Urgencias*, la *bilirrubina* está aumentada y las enzimas hepáticas alteradas (GOT: 63 y GPT: 83) (tabla 1). Se le realiza una ecografía abdominal mostrando hepatomegalia y vesícula con pared edematizada, probablemente debido a insuficiencia cardiaca previa. Se realizan pruebas de serologías víricas de VHB, VHC y VIH resultando negativas. El paciente ingresa con fallo hepático fulminante grave y alteración grave de la coagulación.

Tabla 1. Evolución de las funciones hepática y renal, antes y después de administración de Dronedarona

Parámetros Bioquímicos	GOT (AST)	GPT (ALT)	Bilirrubina directa	Bilirrubina indirecta	Bilirrubina Total	Creatinina	Índice filtrado glomerular	Urea	PAL	INR	Observaciones
Rango (unidad)	[8-20] (U/L)	[7-35] (U/L)	[0,1-0,3] (mg/dL)	[0,3-1,2] (mg/dL)	[0,3-1,2] (mg/dL)	[0,61-1,24] (mg/dL)	>60 (mL/min/L)	[10-50] (mg/dL)	(80-258 UI/L)		
Fecha											
DÍA 0	17	29	0,33		1,1	1,43	51	7,1	-	-	Una semana antes de iniciar tratamiento con Dronedarona
DÍA 1	63	83	0,4	1,5		2,22	31	104	-	3,34	Día de ingreso: 5 días después de inicio con Dronedarona. Suspensión al ingreso en UCI
DÍA 3	312	478	0,4	1,8	1,9	2,23	29	153	-	6,41	UCI
DÍA 4	187	369	0,92	1,77	2,2	1,62	44	117,5	182	1,86	UCI
DÍA 5	167	553	1,04	1,35	2,69	2,06	34	130	186	1,67	UCI
DÍA 6	139	437	0,85	1	2,39	1,82	39	112,6	224	-	UCI
DÍA 7	112	361			1,85	1,8	39	108,2	252	-	UCI
DÍA 8	53	247	0,7	1,2	1,72	1,61	45	109	280	-	Traslado 24 horas después a unidad coronaria
DÍA 11	29	110	0,89	1	1,9	1,37	54	80	344	-	
DÍA 14	64	89	-	-	1,89	1,41	52	66,6			
DÍA 18	33	58			0,66	1,48	49	65,2	298	1,19	
DÍA 25	16	22			0,55	1,81	39	98,2	-	1,14	
DÍA 26	16	21			0,59	1,58	46	96	-	1,29	
DÍA 28	15	23				1,54	47	109	250	1,10	
DÍA 29						0,57	1,82	39	116,7	276	1,08
DÍA 30							1,94	36	127,8	238	1,25
DÍA 31							2,26	30	136	-	2,03 Alta
DÍA 32							1,76	40	133	-	-

Se decide retirar entonces de forma inmediata el tratamiento con Dronedaron y dos días después se repite analítica presentando un incremento significativo de los niveles de transaminasas (GOT: 312, GPT: 478, FA: normal, GGT 75 e INR: 9) que no se normalizarían hasta 24 días después (tabla 1).

Se decide su traslado a la UCI del hospital donde permaneció una semana, hasta que no se objetiviza una mejoría del perfil hepático. En la UCI se suspende el acenocumarol y se administra una ampolla de Konakion® cada 12 h y 3 bolsas de plasma congelado. En unas 8 h el INR bajó significativamente y en 24 h estaba prácticamente normalizado (tabla 1). Durante este periodo, presenta varios episodios de descompensación de su insuficiencia cardíaca crónica (ICC) en relación con su fibrilación auricular (FA) rápida paroxística, por lo que, tras estabilización, se traslada a la unidad Coronaria para continuar tratamiento y completar estudio. Allí evoluciona favorablemente con resolución de los datos de IC, presentando como complicación una infección urinaria por *E. Coli* que fue resuelta con ciprofloxacino. Se traslada posteriormente a la planta de Cardiología para continuar estudio.

Discusión

En enero de 2011, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó que, desde su autorización, se habían notificado a nivel mundial casos de alteraciones de pruebas de función hepática y daño hepatocelular en pacientes tratados con dronedarona, incluyendo casos graves que precisaron trasplante⁵. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) analizó la información al respecto, concluyendo que aunque los pacientes recibían otros tratamientos concomitantes, no podía descartarse la relación causal con dronedarona en los casos graves comentados. Recomendó introducir medidas de monitorización de la función hepática en los pacientes en tratamiento con dronedarona, las cuales se han incorporado a la ficha técnica y al prospecto de Multaq®. Adicionalmente se procedió a la revisión de todos los datos disponibles sobre alteraciones hepáticas asociadas a dronedarona.

En relación al resto de medicamentos concomitantes y según la bibliografía consultada, atenolol, acenocumarol y furosemida no tienen descritas alteraciones hepáticas entre sus reacciones adversas frecuentes. Para alopurinol sí se han descrito, aunque de forma ocasional, trastornos hepatobiliares desde aumentos asintomáticos en las pruebas de funcionalidad hepática hasta hepatitis. Estos trastornos se han comunicado con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol. Tiamazol también se ha relacionado con casos de hepatotoxicidad, sobre todo de tipo colestásico, sin embargo la secuencia temporal con la ingesta de dronedarona apunta a que éste sea el agente causal principal.

En la evaluación realizada en el Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León y en base a todos los datos disponibles (secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de la retirada, efecto de la reexposición y las posibles causas alternativas), la relación entre dronedarona y la reacción adversa notificada se valoró como «probable»⁸.

Posteriormente a la notificación del caso, la AEMPS ha publicado otras dos notas informativas acerca de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo de dronedarona (Multaq®)^{6,7}, en las cuales se concluye que dronedarona mantiene el balance beneficio-riesgo favorable en una población limitada de pacientes con fibrilación auricular paroxística persistente a ritmo sinusal y se introduce nuevas restricciones de uso y contraindicaciones que serán efectuadas por la AEMPS con objeto de reducir el riesgo de reacciones adversas de tipo hepático, pulmonar o cardiovascular. Por estos motivos citados anteriormente, en dicha nota informativa la AEMPS notifica la realización de los trámites para que Multaq® pase a calificarse como medicamento de diagnóstico hospitalario⁷.

Agradecimientos

Dña. María Sainz farmacéutica del Instituto de Farmacoepidemiología de Valladolid por su ayuda y disponibilidad.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Multaq® (Dronedaron). 26 Noviembre de 2009.
2. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
3. Dariusz Kozłowski, Szymon Budrejko, Gregory Y. H. Lip, Dimitri P. Mikhailidis, Jacek Rysz, Grzegorz Raczak1 & Maciej Banach. Dronedaron: An overview. *Annals of Medicine*. 2011;1-13.
4. Dronedaron: Drug information. www.uptodate.com ©2011 UpToDate®.
5. Nota informativa de la AEMPS (24 de Enero de 2011) sobre Dronedaron: riesgo de alteraciones hepáticas. Referencia: MUH (FV) / 01 / 2011.
6. Nota informativa de la AEMPS (21 de Julio de 2011) sobre la reevaluación de la relación beneficio-riesgo de Multaq® (Dronedaron). Referencia: SGMUH (FV), 14 /2011.
7. Nota informativa de la AEMPS (22 de Septiembre de 2011) sobre las conclusiones de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo de Multaq® (Dronedaron). Referencia: SGMUH (FV),16/2011.
8. Informe Tarjeta Amarilla N° 9068. 26 Agosto 2011. Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid.

J.J. Del Pozo Ruiz¹, A. Martín Sanz², G. Álvarez Vicente³ y C. Arenas Monzo²

¹ Servicio de Farmacia, Hospital San Juan de Dios, León, España.

² Servicio de Farmacia, Complejo Asistencial Universitario de León, España. ³ Servicio de Cardiología, Hospital San Juan de Dios, León, España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierdelpozor@hotmail.com (J.J. del Pozo Ruiz).