

Hepatotoxicidad causada por la amodiaquina

Lina María González, Silvia Blair, Jaime Carmona · Medellín, Colombia

Propósito: describir los efectos secundarios de la amodiaquina sobre el hígado.

Fuentes de los datos: bases de datos en Medline de 1989 hasta junio de 2000, utilizando los siguientes cruces "toxicity & amodiaquine", "hepatotoxicity & amodiaquine", en inglés y francés, además de referencias citadas en artículos y libros pertinentes.

Selección de los estudios: de 125 artículos en MEDLINE sobre la amodiaquina en general se seleccionaron 13, que se encontraron completos y que se referían exclusivamente a la toxicidad.

Extracción de los datos: los criterios utilizados para resumir los datos fueron sexo, edad, dosis total de amodiaquina ingerida por los pacientes, tiempo de duración del tratamiento en días, valores de bilirrubina total, alaninoaminotransferasas (ALT), fosfatasas alcalinas, gamaglutamiltransferasas, tiempo de protrombina, recuento de plaquetas, presencia de ictericia, hepatomegalia e informes de biopsias hepáticas.

Resultados: la amodiaquina es un fármaco tóxico que puede producir daño hepático con el uso de dosis altas superiores a 1.500 mg y tratamientos mayores de 21 días. En total se estudiaron 23 pacientes. El 56.5% (13/23 pacientes) eran hombres. El 82.3% (n=14/17 pacientes con este dato) tenían incremento en la bilirrubina total. El 79% (15/19 pacientes) tenían elevación de la alaninoaminotransferasa. La dosis total ingerida por las personas sanas que tomaron quimioprofilaxis osciló entre 1.2 y 26 gramos.

Conclusiones: la amodiaquina puede causar hepatotoxicidad. Su mecanismo de toxicidad no está dilucidado, pero se proponen las hipótesis de la existencia de un metabolito tóxico (imino-quinona) y un mecanismo inmunoalérgico. (Acta Med Colomb 2000; 25: 333-336)

Palabras clave: amodiaquina, toxicidad, hepatotoxicidad, bilirrubina, alaninoaminotransferasa.

Introducción

La malaria es uno de los principales problemas mundiales de salud pública; anualmente se presentan entre 300 y 500 millones de casos y 1.5 millones de muertes (1). El *Plasmodium falciparum* predomina en regiones de alta endemicidad como África y es el responsable de la mayor morbilidad; en otras regiones como Gambia, Tailandia y Sudamérica, la especie que predomina es el *Plasmodium vivax* (2).

En Colombia la malaria también es una enfermedad de importancia. Su comportamiento en los últimos 40 años es ascendente y 85% del territorio colombiano está en riesgo de transmisión de la enfermedad, con condiciones socioeconómicas que favorecen su alta endemicidad. El 75% de las infecciones en nuestro país son producidas por *P. vivax* y 24% por *P. falciparum*, 0.5% por *P. malarie* y 0.5% son infecciones mixtas (3). En Antioquia ha predominado el *P. vivax* con un índice de vivax anual (IVA)

para 1998 de 453.2, seguido por el *P. falciparum* con un índice parasitario anual (IPA) de 243 (4).

Las complicaciones clínicas son producidas principalmente por el *P. falciparum* pero son cuatro especies de *Plasmodium* las causantes. Ha surgido un problema adicional y es la resistencia de las diferentes especies de *Plasmodium* a los medicamentos antimaláricos (5-12). Colombia no ha sido ajena a esta situación y los últimos estudios informan que la resistencia del *Plasmodium falciparum* a la cloroquina oscila entre 67% y 97% (13). Esta resistencia ha llevado a utilizar la amodiaquina para el tratamiento del *P. falciparum* no complicado, administrada en una dosis total de 25mg/kg en tres días.

Diversos estudios que evalúan la toxicidad de la amodiaquina han informado casos de inducción de daño

Dres. Lina María González D, Silvia Blair T, Jaime Carmona: Grupo Malaria; Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

hepático (14-19) y agranulocitosis (16,20-22) con el uso de dosis totales mayores de 1.500 mg o de tratamientos prolongados (desde seis días hasta 418 días), con lo cual se ha cuestionado e incluso prohibido en algunos países, como los Estados Unidos, el uso de este fármaco en la quimiopprofilaxis para malaria.

La hepatitis inducida por la amodiaquina es clínicamente e histológicamente indistinguible de la hepatitis viral crónica y puede variar desde una forma leve, con remisión espontánea, hasta una forma grave que puede llegar a causar la muerte o llevar a necesitar un trasplante hepático (14, 23). Esto es importante si tenemos en cuenta que una persona residente en una zona endémica puede sufrir varios ataques de paludismo al año.

Aunque en la literatura no se encuentran estudios sobre la evaluación de la acción tóxica de la amodiaquina a dosis terapéuticas y durante los lapsos recomendados, se encuentran descritos algunos casos de hepatitis causada por la droga, pero siempre usada como quimiopprofilaxis para la malaria, con dosis incluso de 1.2 g (17, 24) inferior a la dosis terapéutica utilizada en Antioquia y en Colombia para el tratamiento de pacientes con malaria por *P. falciparum*, lo cual debe alertar sobre las posibilidades de toxicidad y la necesidad de realizar estudios sobre el tema.

En la región del Urabá antioqueño se ha informado verbalmente la presencia de pacientes con malaria que luego de su tratamiento presentan intensas ictericias y no se ha definido su causa, que pudiera ser una complicación del paludismo o una hepatitis por el uso de la amodiaquina.

La amodiaquina es una sustancia de origen sintético, identificada químicamente con la fórmula clorhidrato de 7-cloro-4-(3-dietilaminometil-4hidroxifenilamino)quinoleína; pertenece al grupo de las 4 aminoquinoleínas, estructuralmente está relacionada con la cloroquina, actúa sobre las formas hemáticas asexuadas de las cuatro especies de *Plasmodium* humanos y sobre los gametocitos de *P. vivax* y *P. malarie*. Se ha demostrado que es efectiva sobre las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, a pesar de la similitud en su estructura química (25-27). No posee acción esquizotónica tisular.

Este medicamento desaparece rápidamente de la circulación después de una vida media de dos horas. Se puede considerar un profármaco que en el organismo se convierte en desetilamodiaquina (25-28), el principal metabolito activo (Churchil et al 1985, citado por Wernsdorfer W [27]), y en 2-hidroxidesetilamodiaquina, el segundo. La desetilamodiaquina se puede detectar en sangre hasta 21 días después de la ingestión de amodiaquina (Salako & Idowu 1985, citado por [27]). La desetilamodiaquina comienza a detectarse en sangre 45 minutos después de su ingestión. La amodiaquina no se encuentra en los eritrocitos, el plasma o la orina en ningún tiempo después de haberse ingerido, lo cual sugiere un fenómeno de primer paso importante y que el compuesto activo biológicamente es la desetilamodiaquina. En la orina solamente

se puede detectar la desetilamodiaquina durante las primeras 24 horas.

El mecanismo parasiticida de la desetilamodiaquina es la inhibición de la acción de la polimerasa del grupo hem, evitando que la ferriprotoporfirina IX se convierta en hemozoína; la ferriprotoporfirina no puede ser metabolizada por el parásito, genera especies reactivas de oxígeno e induce lisis del eritrocito y del parásito (28, 29).

Se ha sugerido que la toxicidad de la amodiaquina se relaciona con la formación del metabolito imino-quinona, cuya función se ignora (27); falta mucho por aclarar sobre el mecanismo de toxicidad de la amodiaquina.

La amodiaquina puede presentar numerosos efectos secundarios como cefalea, astenia, vértigo, visión borrosa, retinopatía, diplopia, disminución de la agudeza visual, malestar general, prurito, trastornos gastrointestinales, agranulocitosis y daño hepático, entre otros (25, 26, 30).

Material y métodos

Tratando de resolver interrogantes sobre el tema de la hepatotoxicidad de la amodiaquina, se hizo una revisión de la literatura mundial tomando como fuente inicial la base de MEDLINE, desde 1989 hasta junio 2000, utilizando los siguientes cruces "toxicity & amodiaquine", "hepatotoxicity & amodiaquine", en inglés y francés. Luego se tomaron referencias citadas en artículos y en una búsqueda en cadena, se lograron reunir y revisar 23 artículos pertinentes con este tema, de los cuales 13 se refieren exclusivamente a la toxicidad de la amodiaquina. Finalmente se visitaron cinco direcciones en Internet (1, 2, 4, 26, 27) y se revisaron cinco libros (27-32).

Resultados

De los 13 artículos sobre amodiaquina, sólo 5 describen las historias clínicas de los pacientes con sus exámenes de laboratorio, mientras el resto se refiere a la toxicidad en general. Al totalizar los pacientes estudiados se encontraron 23 pacientes de diferentes edades, de los cuales 56 (13/23 pacientes) eran hombres, 82% (14/17) mostraban un incremento de la bilirrubina total y 79% (15/19) tenían elevada la alaninoaminotransferasa. La dosis total ingerida por los pacientes osciló entre 1.2 y 26 gramos. El tiempo de duración del tratamiento quimiopprofiláctico fue de 21 a 418 días.

La toxicidad de la amodiaquina ha sido poco evaluada desde 1988. Sólo se encontró un estudio donde se determinó durante seis meses la frecuencia de hepatitis fulminante inducida por drogas y se encontró un total de 22 pacientes con este diagnóstico, entre los cuales a 54% (12 casos) se le confirmó una hepatitis B, a 27% (6 casos) hepatitis por drogas (de éstas, tres fueron por amodiaquina) y en 18% (cuatro pacientes) se identificaron otras causas. La amodiaquina fue la causa principal de hepatitis fulminante inducida por drogas. La frecuencia de hepatotoxicidad ha sido estimada de 1 en 15.650 y la mortalidad de 1 en 15.500

viajeros sanos que toman este medicamento profilácticamente (24).

Se proponen varias hipótesis sobre la toxicidad de este medicamento (17, 31), entre ellas la producción de un metabolito tóxico, ya que *in vitro* se ha demostrado que la amodiaquina se transforma en un metabolito reactivo que puede unirse covalentemente a proteínas microsomales hepáticas, pero no se indica exactamente cuál es el mecanismo. Otros autores concluyen que el mecanismo de hepatotoxicidad de la amodiaquina es desconocido y que se podría pensar en uno inmunoalérgico, posiblemente debido a hipersensibilidad, sólo en los pacientes que tienen reexposición al fármaco (31).

Aunque se afirma que exceder la dosis total de 1.5 g en adultos parece ser más importante que el tiempo de duración del tratamiento (14), se debe estudiar mejor la relación entre la dosis y la aparición de toxicidad, ya que se ha presentado hepatotoxicidad con dosis inferiores a 1.2 g.

Los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST) se deben medir en los pacientes que estén tomando amodiaquina y si se encuentran por encima de 40 U/L, se debe suspender la droga (17). Otros exámenes que muestran deterioro de la función hepática son el aumento de la bilirrubina total, la gamaglutamiltransferasa sérica (SGGT) y la fosfatasa alcalina. Además se debe cuantificar el tiempo de protrombina porque es un indicador de falla hepática cuando está muy prolongado. La biopsias simples de hígado o las necropsias de pacientes que fallecen por complicaciones maláricas muestran principalmente colestasis centrolobulillar leve y células de Kupfer cargadas de pigmento malárico, el tracto portal tiene infiltración mononuclear, hay necrosis hepática submasiva, necrosis hepática leve y necrosis panlobulillar (14, 17, 31, 32).

Para poder atribuir a la amodiaquina la causa de la hepatotoxicidad se deben descartar enfermedades hepáticas o del tracto biliar, transfusiones sanguíneas, adicción a drogas, inyecciones con material no desechable por el riesgo de infección con hepatitis B y C, abuso de alcohol y consumo de otros medicamentos durante los tres meses que precedan el ataque de hepatitis; además, los pacientes deben ser negativos para la IgM de la hepatitis A, para el antígeno de superficie de la hepatitis B, para el citomegalovirus, el virus de Epstein Barr, el herpes simplex y en el caso de hepatitis fulminante, deben ser negativos para el anticuerpo tisular tipo 1 para microsomas hepáticos y renales, que se ha asociado con hepatitis autoinmune complicada por falla hepática fulminante (17, 31).

Los pacientes con hepatotoxicidad inducida por la amodiaquina pueden presentar una hepatitis leve, caracterizada por ictericia leve o ausente, aumento de las aminotransferasas y mejoría clínica temprana de la ictericia, o pueden presentar hepatitis grave, la cual cursa con ictericia intensa por tres a seis meses, aumento marcado de aminotransferasas (> 40 U/L), alteración de las pruebas hepáticas entre 7 y 27 meses después del ataque de hepatitis (14, 17).

También se puede presentar una hepatitis fulminante (insuficiencia hepática que progresa, desde el inicio de los síntomas hasta la muerte o el trasplante hepático) en pacientes a quienes se les prolonga la administración de amodiaquina por más de 22 semanas, con dosis totales mayores de 1.5g y no se interrumpe cuando aparece la ictericia, llegando incluso a necesitar el trasplante hepático o producir la muerte (31). Solamente se encuentra descrito en la literatura un caso de hepatitis granulomatosa (inflamación del hígado inducida por la formación de granulomas) atribuida a la combinación de pirimetamina y cloroquina, en el cual después de la discontinuación de la profilaxis malárica con estos medicamentos los síntomas desaparecieron y la función hepática retornó a la normalidad (32).

Conclusiones

1. La amodiaquina es el fármaco que con mayor frecuencia causa hepatitis fulminante. Su mecanismo de toxicidad no está dilucidado, pero se proponen dos hipótesis: una, la producción de un metabolito tóxico (imino-quinona) y otra habla de un mecanismo inmunoalérgico.

2. Los niveles elevados de alaninoaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa en los pacientes que estén tomando amodiaquina constituyen un signo de alerta indicando que deben suspender el medicamento, por el riesgo de desarrollar hepatitis fulminante.

3. En Colombia no existen investigaciones que midan la toxicidad hepática causada por la amodiaquina, utilizada a dosis terapéutica y durante un lapso adecuado. Tales estudios se hacen necesarios, ya que es un medicamento que se utiliza como primera opción en el arsenal terapéutico desde 1985 en Antioquia y desde 1998 en el resto de Colombia.

Summary

Objective: to describe secondary effects of amodiaquine on the liver.

Source of the data: search in Medline from 1989 to June 2000, using the following keywords: "toxicity & amodiaquine", "hepatotoxicity & amodiaquine", in English or French and references identified in bibliographies of articles and relevant books.

Selection of the studies: from 125 articles in Medline in the subject "amodiaquine" in general, 13 articles were selected since they were complete and referred exclusively to toxicity.

Obtention of data: the criteria used to summarize the data were sex, age, total dose of amodiaquine ingested by the patients, duration of the treatment in days, total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase, gglutamyltransferase, prothrombin time, platelets count, jaundice, hepatomegaly and reports of hepatic biopsy.

Results: amodiaquine is a toxic drug that can produce liver damage when used at doses higher than 1500mg and for more than 21 days. The total number of the patients studied was 23, 56.5% (13/23 patients) were men, 82.3%

(n=14/17 patients with information) had increased total bilirubin, 79% (15/19 patients) had high alaninoamino-transferase. Total dose taken by healthy people during chemoprophylaxis fluctuated between 1.2 gr and 26gr.

Conclusions: Amodiaquine can cause hepatotoxicity. The mechanism has not been elucidated, this might be mediated through the production of a toxic metabolite (iminoquinone) and an allergic response.

Key words: *amodiaquine, hepatic toxicity, bilirubin, alanin aminotransferase.*

Referencias

1. www.OMS.org.2000-01.30
2. www.malariafoundation.com
3. Ministerio de Salud. Guía de atención clínica para el diagnóstico y tratamiento de la malaria. Santafé de Bogotá. Abril 1999.
4. www.gobant.co/dssa/malariaiv.htm
5. **Rieckman K, Davis DR, Hutton DC.** *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine. *Lancet* 1989; 2 (8673): 1183-1184.
6. **Schwart IK, Lackritz EM, Patchen LC.** Chloroquine resistant *Plasmodium vivax* from Indonesia. *N Engl J Med* 1991; **234**: 927
7. **Baird JK, Basri H, Bangs MJ, Suabianto B, Patchen LC, Hoffman SL.** Resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Irian Jaya, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1991;**44**: 547-552.
8. **Murphy GS, Basri H, Purmono A, Bangs M, Mouunt DL, Gorden J, La AA, Pruwokusumu AR, Harjosuwarno S, Sorensen K, Hoffman SL.** *Vivax* malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. *Lancet* 1993;**341**: 96-100.
9. **Myatp, Myint DL, Swatz IK, Nwe Y.** Emergence of chloroquine resistant *Plasmodium vivax* in Myanmar Burma. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993; **87**: 687.
10. **Das Gracas M.** *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon Region. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999; **32**: 67.
11. **Phillips EJ, Keystone JS, Kain KC.** Failure of combined chloroquine and high-dose primaquine therapy for plasmodium vivax malaria acquires in Guyana South America. *Clin Infect Dis.* 1996;**23**: 1171-1173.
12. **Ocampo A, García Bujalances, Ladron de Guevara.** Therapeutic failure with chloroquine and primaquine in malaria by plasmodium vivax. *Enform Infec Microbiol Clin.* 1998; **16**: 490-491
13. **Neffel KA, Woodtly W, Schmid M, Frick PG, Fehr J.** Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; **292**: 721-723.
14. **Bepler CR, Baier HN, Cracken S, Rentschier CL, Rogers FB, Lansbury J. A** 15 month controlled study of the effects of amodiaquine (Camoquin) in rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1959; **2**: 403-413.
15. **Pumeroy H, Warren C, Mills D, Clark GM.** The effect of amodiaquine (Camoquin) on the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1959; **2**: 396-402.
16. **Larrey D, Casto A, Pessayre D, Merigot P, Machayekhy Jp, Feldman G, Lenoir A, Rueff B, Benhamou Jp.** Amodiaquine induced hepatitis. A report of seven cases. *Ann Intern Med* 1986; **104**: 801-803.
17. **Charmot G, Goujon C.** Minor hepatitis probably caused by amodiaquine. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1987; **80**: 266-270.
18. **Hirschel B.** Amodiaquine and hepatitis. *Ann Intern Med* 1986; **105**:467.
19. **Hatton CSR, Peto TEA, Bunch C, et al.** Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet* 1986; **i**: 411-414
20. **Woodtli W, Vonmoos P, Siegrist P, Zollkofer H.** Amodiaquine induced hepatitis with leukopenia. *Schweizz Med Wochenschr* 1986; **116**: 966-968.
21. **Sturchler D, Schair M, Gyr N.** Leucopenia and abnormal liver function in travellers on malaria chemoprophylaxis. *J Trop Med Hyg* 1987; **90**: 239-243.
22. **Strickland TG.** Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8th Edition. United States of America: W.B. Saunders Company; 2000: 633,636,639.
23. **Desaint B, Conrad M, Florent C, Legendre C, Levy VG.** L'amodiaquine (Flavoquine) est elle hépato-tóxique. *Gastroenterol Clin Biol* 1986; **10**:440
24. **Bernau J, Larrey D, Campillo B, Degott C, Verdier F, Rueff B, Pessayre D, Benhamou JP.** Amodiaquine induced fulminant hepatitis. *J Hepatol* 1988; **6**: 109-112.
25. <http://www2.biam2.Org/www/Sub798.html#SubIndic>
26. <http://google.yahoo.com/bin/query?p=amodiaquine+chemical+structure&hc=0&hs=0>
27. **Wernsdorfer WH, Mc Gregor I.** Malaria Principles and practice of malariology. United Kindom: Churchill Livingstone; 1988: 836,839,840, 895,896, 1570,1574,1593.
28. **Tracy J, Webster L.** Fármacos usados en la quimioterapia de infecciones causadas por protozoos. Goodman y Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. Bogotá: Ed. Mc Graw-Hill; 1994: 1022-1045.
29. **Casteel DN.** Antimalarial Agent. En: Wolff M.E., ed. Burger's medicinal chemistry and drug discovery : Therapeutic agents. 5ª ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 1997: 3-91.
30. **Londoño Morales I.** Clínica y complicaciones de las parasitosis. Medellín. Editorial Universidad de Antioquia; 1993.
31. **Jaeger A, Sauder P, Kopterschmitt J, Flesch F.** Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1987; **2**: 242- 273
32. **Van Everdingen Bongers JJ, Janssen D, Lammens M, Strieker BH, Braverboer B.** Granulomatous hepatitis attributed to the combination pyrimethamine-chloroquine. *Ned Tijdschr Geneeskde* 1996; **140**: 320-322.