

Estenosis biliar, hepatitis A y valsartán: hepatotoxicidad multifactorial en un paciente quirúrgico

Néstor A. Gómez^{a,b}, Jorge L. Mejillón^b, Jorge A. Zapatier^b y Paola E. Vargas^b

^aDepartamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Guayaquil. Ecuador.

^bInstituto de Enfermedades Digestivas. Fundación Esperanza. Guayaquil. Ecuador.

Resumen

Presentamos el caso de un paciente varón con antecedentes de hipertensión arterial, que desarrolló un cuadro de colecistitis litiásica aguda. Poco antes de su ingreso, al paciente se le prescribió valsartán para el control de su presión arterial. Se le intervino quirúrgicamente sin complicaciones, pero durante su postoperatorio inmediato presentó ictericia marcada, acolia, coluria y malestar general. Los estudios colangiográficos mostraron una estenosis leve del conducto colédoco y los análisis de laboratorio mostraron presencia de anticuerpos IgM contra hepatitis A; además, el paciente refirió que había continuado con el consumo de valsartán. El paciente mejoró con tratamiento conservador y no refirió molestias en los controles ulteriores. En un paciente con ictericia tras una cirugía biliar, antes de decidir una reintervención es necesario un estudio diagnóstico exhaustivo que incluya el seguimiento de la toma de medicamentos con potenciales efectos hepatotóxicos.

Palabras claves: *Hepatotoxicidad. Ictericia. Multifactorial. Valsartán.*

BILIARY STENOSIS, HEPATITIS A AND VALSARTAN: MULTIFACTORIAL HEPATOTOXICITY IN A SURGICAL PATIENT

We present the case of a male patient with a history of hypertension who developed acute lithiasic cholecystitis. Shortly before the patient's admission, valsartan was prescribed to control his blood pressure. Surgery was performed without complications, but during the immediate postoperative period he developed marked jaundice, light colored stools, dark urine, and malaise. A cholangiogram showed a mild stricture of the common bile duct, and laboratory analyses revealed IgM antibodies against hepatitis A virus. Moreover, the patient reported that he continued to take valsartan. The patient improved with conservative treatment without any further complaints. In patients with jaundice after biliary surgery, exhaustive studies must be carried out before reintervention is performed, including investigation of the administration of drugs with potential hepatotoxic effects.

Key words: *Hepatotoxicity. Jaundice. Multifactorial. Valsartan.*

Introducción

La hepatotoxicidad es un término general que hace referencia a la lesión del tejido hepático, la cual presenta una variable expresión clínica, desde alteraciones asintomáticas de las pruebas funcionales hepáticas hasta fallo hepático fulminante¹. Cuando hay más de una causa para el desarrollo de la lesión hepática, se considera que su etiología es multifactorial. Los defectos genéticos, las infecciones con agentes hepatotropos y la toma de fármacos son los factores encontrados con mayor frecuencia²⁻⁴. A continuación presentamos el caso de un paciente, con antecedentes de hipertensión arterial e ingesta de valsartán, que ingresó con diagnóstico de colecistitis litiásica aguda y presentó durante el postoperatorio un cuadro de ictericia concomitante a una estenosis parcial del conducto colédoco, y serología positiva para anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A (VHA).

Correspondencia: Dr. N.A. Gómez.
Instituto de Enfermedades Digestivas. Fundación Esperanza.
P.O. Box 09-04-905. Guayaquil. Ecuador.
Correo electrónico: ngomez@gye.satnet.net

Manuscrito recibido el 10-12-2004 y aceptado el 11-4-2005.

Caso clínico

Paciente varón de 47 años de edad acudió, que a nuestra consulta por presentar un cuadro de 6 meses de evolución caracterizado por dolor abdominal, mareos y dispepsia recurrente. Al ingreso, el examen físico fue normal, salvo por el dolor abdominal en el cuadrante superior derecho. El paciente refirió haber ingerido 500 mg de ciprofloxacino oral cada 8 h durante los 7 días anteriores a la consulta. Todos los análisis de laboratorio dieron resultados normales y la evaluación ultrasonográfica fue informada como colecistitis litiasica aguda. Se realizó una colecistectomía por minilaparotomía, con una incisión de 6 cm, y se encontraron cálculos biliares impactados en el cístico, con un proceso inflamatorio que abarcaba el colédoco. La decisión de una minilaparotomía sobre un procedimiento laparoscópico se basó en la agudeza del cuadro y el tiempo de evolución. La colangiografía intraoperatoria fue normal. Antes de la cirugía, se descartó la presencia de factores de riesgo quirúrgico cardiovascular importantes que impidieran el procedimiento, y se prescribió valsartán (80 mg/día) por un antecedente de hipertensión arterial primaria. El paciente fue dado de alta al tercer día postoperatorio sin que presentara complicaciones.

Dos semanas después, el paciente fue reingresado por presentar ictericia, acolia, coluria, anorexia y malestar general. Los resultados de laboratorio al reingreso fueron: hemoglobina, 12 g/dl; hematocrito, 35,8%; bilirrubina total, 4,80 mg/dl, con fracción directa de 2,90 mg/dl; fosfatasa alcalina, 268 U/l; AST, 360 U/l, y ALT, 776 U/l. Se realizó una colangiografía por resonancia magnética que reveló una estenosis parcial del conducto colédoco en la zona de la desembocadura del conducto cístico, sin dilatación de las vías biliares proximales y con permeabilidad a duodeno. No se visualizaron colecciones peritoneales. Debido a que los resultados de la colangiografía no justificaban la intensidad del cuadro clínico, se procedió a identificar posibles causas médicas. Se determinó que el paciente continuara con la toma del valsartán durante su postoperatorio y la evaluación serológica para agentes hepatotropos mostró positividad únicamente para IgM anti-VHA.

El tratamiento empleado fue interrumpir el valsartán y manejo conservador para infección por VHA. Una semana después, se obtuvieron picos máximos en los valores de laboratorio (bilirrubina total, 10,6 mg/dl; bilirrubina directa, 6,5 mg/dl; fosfatasa alcalina, 329 U/l, y gammaglutamiltranspeptidasa, 849 U/l). Dos meses después, el paciente se encontraba asintomático, con valores de bilirrubinas y transaminasas normales y presencia de anticuerpos IgG anti-VHA.

Discusión

La hepatotoxicidad que presentó nuestro paciente se puede asumir como consecuencia de 3 factores: 2 concomitantes (afección biliar y hepatitis A) y un tercero por la toma de un fármaco antihipertensivo con potenciales efectos adversos de hepatotoxicidad. La infección por VHA es más frecuente en niños que en adultos, se disemina por contacto directo vía fecal-oral, y su expresión clínica se caracteriza por fiebre, ictericia, acolia, coluria y malestar general, los cuales ceden espontáneamente en la mayoría de los casos⁵. La colecistitis litiasica aguda tiene una elevada incidencia en la edad adulta y en mayor proporción en mujeres. Los pacientes refieren malestar general, náuseas y fiebre, y las anomalías de laboratorio comprenden elevaciones leves de las enzimas hepáticas y leucocitosis⁶. El valsartán es un antihipertensivo, aprobado por la FDA, del grupo de los antagonistas selectivos de los receptores AT1 de la angiotensina II. Se asocia, entre otros efectos adversos, a elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, por lo que su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática, cirrosis u obstrucción biliar⁷.

La hepatotoxicidad multifactorial ocurre cuando existe una combinación de agentes hepatoagresores, se tiene una enfermedad hepática de base o con la aparición si-

multánea de 2 o más factores. Los casos de hepatotoxicidad multifactorial mayormente reportados actualmente comprenden pacientes con una coinfección por el virus de inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C^{8,9}. De igual manera, el riesgo de una reacción idiosincrásica siempre está presente, a pesar de que se reporten incidencias tan bajas como 1/100.000, que podría incrementarse en caso de una agresión hepática previa².

Nuestro paciente presentó síntomas y anticuerpos IgM anti-VHA 15 días después del alta; sabiendo que el período de incubación del VHA es de aproximadamente 28 días (intervalo, 15-50 días), es probable que la infección haya ocurrido varios días antes de la toma del valsartán y de la agudización de su cuadro biliar y se hayan producido sinergias con estos factores. En la actualidad, se ha comunicado más de un caso de pacientes con insuficiencia hepática en los que se ha relacionado la toma de antihipertensivos antagonistas AT1^{10,11}, como un paciente con antígenos de superficie para el virus de la hepatitis B (HBsAg) en quien se desarrolló un cuadro de hepatitis tras la ingesta de valsartán¹². La aparición de la estenosis parcial del conducto colédoco se puede atribuir al proceso inflamatorio encontrado durante la cirugía, que abarcaba la vía biliar principal. El leve estacionamiento de bilis ocasionado por la estenosis pudo contribuir a los síntomas, pero que el tratamiento conservador lograra la remisión del cuadro la descarta como la causa principal de la ictericia.

La principal preocupación del cirujano frente a un paciente que desarrolla ictericia posterior a una cirugía biliar es haber causado una lesión iatrogénica. Dicho temor puede llevar a una reintervención de manera muy temprana y en muchos casos innecesaria. En el presente caso, existen dos razones documentadas para la afección hepática: la infección por VHA y la estenosis parcial del conducto colédoco; pero sobre la base del cuadro clínico y la respuesta al tratamiento, creemos que la estenosis actuó más como adyuvante que como causa principal de ictericia. La posibilidad de que el valsartán contribuyera al cuadro está basada en los antecedentes de afección hepática publicados y no es posible documentar su relación. Concluimos que es necesario enfatizar el estudio minucioso de este tipo de pacientes en busca de otras causas de ictericia antes de decidir su reoperación. De igual manera, la administración de los antihipertensivos antagonistas AT1 de la angiotensina debe decidirse con base en un estudio del paciente que descarte posibles factores que incrementen la posible hepatotoxicidad, y con un apropiado seguimiento de su función hepática.

Bibliografía

1. Andrade RJ, Lucena MI. Hepatitis tóxica. En: Rodes J, Carne X, Trilla A, editores. Manual de terapéutica médica. Barcelona: Masson; 2002. p. 401-10.
2. Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortés M. Utilidad de los registros de hepatotoxicidad por fármacos. Gastroenterol Hepatol. 2001;24:250-5.
3. Cousins MJ, Plummer JL, Hall PD. Risk factors for halothane hepatitis. Aust N Z J Surg. 1989;59:5-14.
4. Goplerud JM. Hyperalimentation associated hepatotoxicity in the newborn. Ann Clin Lab Sci. 1992;22:79-84.

5. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A with hepatitis A vaccine. *N Engl J Med.* 2004;350:476-81.
6. Harris HW. Biliary system. En: Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, et al, editores. *Surgery: basic science and clinical evidence.* New York: Springer-Verlag; 2001. p. 553-84.
7. Centro Vasco de Información de Medicamentos (CEVIME). *Vitoria Terapéutica internacional.* *Farm Hosp.* 1997;21(3):179-82.
8. Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol.* 2005;34(1):121-30.
9. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, et al. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med.* 2004;164:2349-54.
10. Reñé JM, Buenestado J, Sesé E, et al. Hepatitis tóxica inducida por valsartán. *Med Clin (Barc).* 2001;117:637-8.
11. Vallejo I, García-Morillo S, Pamies E. Hepatitis aguda por candesartán. *Med Clin (Barc).* 2000;115:719.
12. Kiykim A, Altintas E, Sezgin O, et al. Valsartan-induced hepatotoxicity in a HBsAg-positive patient. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:507.