

receptores de la angiotensina II han mostrado una frecuencia global de efectos adversos similares a la presentada por sujetos hipertensos tratados con placebo², se han descrito 12 casos de hepatotoxicidad relacionada con este grupo de fármacos³⁻⁷. Presentamos un nuevo caso de hepatotoxicidad en una mujer hipertensa tras la introducción de irbesartán en su tratamiento antihipertensivo. Realizando una revisión bibliográfica en MEDLINE desde 1996 hasta 2003, cruzando las palabras claves «irbesartán», «cholestasis hepatitis», «hepatotoxicity» y «angiotensin II antagonists», únicamente hemos encontrado 2 casos anteriores de hepatitis aguda asociada al irbesartán^{3,4}.

Mujer de 59 años, hipertensa con insuficiencia renal crónica de larga evolución secundaria a glomerulosclerosis idiopática, con concentraciones basales de creatinina de 2,5 mg/dl, que ingresó en marzo de 2003 por presentar un cuadro clínico de astenia, intolerancia digestiva, prurito generalizado e ictericia progresiva de 8 días de evolución. La paciente seguía tratamiento desde hacía varios años con 40 mg/día de furosemida y 10 mg/día de amlodipino. Este último fármaco había sido sustituido 20 días antes del ingreso por irbesartán a dosis de 300 mg/día. No tenía antecedentes de enfermedades hepáticas, de transfusiones de hemoderivados, de relaciones sexuales de riesgo ni de hábitos tóxicos. En la exploración llamaba la atención un índice de masa corporal de 47 (obesidad mórbida), ictericia marcada y leve hepatomegalia. Analíticamente destacaba el deterioro conocido de la función renal, ligeramente agudizado, con creatinina de 3,08 mg/dl (valor normal [VN]: 0,60-1,30 mg/dl), así como un perfil hepático compatible con hepatitis aguda, con bilirrubina de 8,5 mg/dl (VN: 0,2-1,2 mg/dl), aspartatoaminotransferasa (AST) de 1.347 U/l (VN: 4-50 U/l), alaninaaminotransferasa (ALT) de 1.378 U/l (VN: 5-40 U/l), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) de 235 U/l (VN: 10-50 U/l) y fosfatasa alcalina (FA) de 244 U/l (VN: 53-124 U/l). El resto de los parámetros bioquímicos, incluyendo estudio férrico, alfa-1-antitripsina y proteinograma, fue normal. El hemograma no mostraba alteraciones significativas, mientras que en el estudio de coagulación se objetivó un acusado descenso de la actividad de protrombina hasta el 50,7%. Se realizó estudio serológico de virus hepatotropos, virus de las hepatitis A, B, C y citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y *Toxoplasma*, así como reacción en cadena de la polimerasa para ADN-virus de la hepatitis B, ARN-virus de la hepatitis C y ADN-citomegalovirus, con resultados negativos en todas estas pruebas. En el estudio inmunológico únicamente se detectaron anticuerpos antinucleares positivos a título de 1/60. En la ecografía se evidenciaba colelitiasis sin dilatación de la vía biliar.

Se suspendió el tratamiento con irbesartán en el momento del ingreso, y a partir del tercer día de éste se observó una mejoría paulatina de la paciente. A las 5 semanas se le dio de alta; en ese momento el valor de bilirrubina era de 2,5 mg/dl, AST de 156 U/l, ALT de 128 U/l, GGT de 104 U/l, FA de 160 U/l, actividad de protrombina del 80,6% y anticuerpos antinucleares negativos. Durante el ingreso las cifras de la presión arterial se controlaron con dieta sin sal estricta y tratamiento farmacológico con 10 mg/día de amlodipino y 120 mg/día de furosemida.

Cuatro meses después, en una revisión en consultas, la paciente presentaba bilirrubina de 0,7 mg/dl, AST de 26 U/l, ALT de 21 U/l, GGT de 20 U/l, FA de 131 U/l y creatinina de 2,90 mg/dl.

La relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de las alteraciones hepáticas, así como la mejoría de éstas tras la retirada del fármaco y la exclusión de otros factores potencialmente hepatotóxicos (alcohol, virus, enfermedades metabólicas, hepatopatía autoinmunitaria u otros fármacos hepatotóxicos), nos lleva a pensar que la toxicidad asociada a la toma del irbesartán es la causa de la disfunción hepática^{8,9}. Teniendo en cuenta la elevación transitoria de los anticuerpos antinucleares y el corto período de latencia, se podría pensar en un mecanismo lesional inmunoalérgico. Dada la buena evolución de la paciente tras la retirada del fármaco, no se consideró ético la realización de biopsia hepática, por lo que no se dispone de información histológica. A pesar de esto, dado que las concentraciones de FA no superaban el doble de la normalidad y que el índice ALT/FA era mayor de 5, el patrón de lesión parece de tipo hepatocelular⁹.

Por último, cabe destacar que de los 13 casos de hepatotoxicidad asociada a antagonistas de los receptores de la angiotensina II descritos hasta la fecha³⁻⁷, incluyendo el presente, 8 se han producido en España⁵. Estamos de acuerdo con Andrade et al⁴ en aceptar la posibilidad de que variaciones genéticas entre individuos pudieran condicionar diferencias en el metabolismo de estas sustancias y desempeñar así un papel importante en la predisposición de toxicidad hepática. Igualmente sería conveniente vigilar la aparición de nuevos casos de hepatitis asociadas a este grupo farmacológico.

J.R. FORUNY OLCINA, V.F. MOREIRA VICENTE,

M. GÓMEZ GARCÍA y J.L. MORELL HITA

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.



HEPATITIS AGUDA POR IRBESARTÁN

Sr. Director: El irbesartán es un antagonista selectivo del receptor de la angiotensina II (tipo AT₁) utilizado fundamentalmente en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial¹. Aunque en varios ensayos clínicos controlados, tanto el irbesartán como el resto de los antagonistas de los

BIBLIOGRAFÍA

1. Markham A, Spencer CM, Jarvis B. Irbesartan. An updated review of its use in cardiovascular disorders. *Drugs* 2000;59: 1187-206.
2. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptors antagonists. *Drug Safety* 1999;21:23-33.
3. Hariraj R, Stoner E, Jader S, Preston DM. Prolonged cholestasis associated with irbesartan. *BMJ* 2000;321:547.
4. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL, García-Cortés M, Casado M, et al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonists-associated hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:887-90.
5. Tabak F, Mert A, Ozaras R, Biyikli M, Ozturk R, Ozbay G, et al. Losartan-induced hepatic injury. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 585-6.
6. Basile G, Villari D, Gangemi S, Ferrara T, Accetta MG, Nicita-Mauro V. Candesartan cilexetil-induced severe hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:273-5.
7. Kiykim A, Altintas E, Sezgin O, Sezer K, Tiftik N, Akbay E, et al. Valsartan-induced hepatotoxicity in a HBsAg-positive patient. *Am J Gastroenterol* 2003;98:507.
8. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
9. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32 (Suppl 1): 77-88.