

Tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico como causa de hepatotoxicidad con colestasis intrahepática

Elías Rodríguez-Cuéllar^a, Ernesta Valeiras Domínguez^a y Antonio Chamorro^b

^aServicio de Cirugía General. Hospital de Verín. Verín. Orense. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital de Verín. Verín. Orense. España.

La combinación amoxicilina-ácido clavulánico (AAC) es un fármaco de uso muy extendido y considerado muy poco tóxico por sus escasos efectos secundarios o adversos, entre los que destacan reacciones de hipersensibilidad gastrointestinal y cutáneas¹. En general, no se tiene en consideración su posible hepatotoxicidad a pesar de haber sido descrita en 1988². Reconocer este efecto adverso inusual es importante para evitar pruebas complementarias costosas e incluso agresivas, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

A propósito de un paciente ingresado en nuestro servicio de cirugía con el diagnóstico de colecistitis aguda e ictericia obstructiva mientras estaba siendo tratado con AAC y que presentó un cuadro de hepatotoxicidad, hemos revisado la bibliografía.

La AAC es una penicilina semisintética combinada con un inhibidor de las betalactamasas introducida en 1981. Su uso está muy extendido y generalmente su utilización se hace de una forma empírica; en cirugía general, abarca no sólo el tratamiento antibiótico, sino que también está incluida en muchos protocolos de profilaxis antibiótica preoperatoria. Sus efectos secundarios más frecuentes son náuseas, diarrea y eritema cutáneo; su hepatotoxicidad, aunque infrecuente, ha sido ampliamente documentada. La incidencia de hepatitis por AAC se ha estimado entre 1,7/10.000 y 1/78.000 pacientes adultos tratados³, y es más infrecuente su aparición en niños. En el Reino Unido se ha recomendado reservar la combinación amoxicilina-clavulánico cuando se sospeche de resistencia por betalactamasas.

La edad mayor de 60 años, el sexo masculino (*ratio* 4:1)⁴ y una larga duración del tratamiento son factores de riesgo de hepatotoxicidad, mientras que la enfermedad hepática previa, la dosificación, la vía de administración,

la comorbilidad o el uso de otros fármacos no han mostrado influencia alguna.

Se ha demostrado una elevación de transaminasas hasta en un 23% de los pacientes⁴. De los casos de hepatotoxicidad, un 50% se presenta como hepatitis colestásica que puede evolucionar a cirrosis³. Para llegar al diagnóstico hay que descartar otras causas, como virus, alcoholismo, otros fármacos hepatotóxicos, isquemia, enfermedades hepáticas crónicas u obstrucción de la vía biliar, cumpliendo los criterios del consenso internacional de enfermedades hepáticas inducidas por fármacos.

El caso que se estudió en nuestro servicio presentaba todos los factores de riesgo, varón mayor de 60 años con tratamientos prolongados con AAC. Hasta que se sospechó una causa farmacológica para su ictericia colestásica, fue tratado en tres ocasiones con AAC, con idéntico resultado: hiperbilirrubinemia con aumento de fosfatasa alcalina y GGT, y no se identificó causa alguna de ictericia obstructiva.

El período de aparición de síntomas es muy variable y a veces prolongado, entre 2 y 45 días; este período de latencia es más prolongado que el mostrado por otros fármacos hepatotóxicos, lo que dificulta el diagnóstico⁵. Las exposiciones previas y los tratamientos prolongados aumentan el riesgo de hepatotoxicidad y reducen el período de latencia (fenómeno de hipersensibilización). La clínica incluye ictericia, astenia, náuseas, vómitos y molestias digestivas. Analíticamente hay un patrón de hiperbilirrubinemia con aumento de enzimas de colestasis, aunque se han descrito patrones mixtos o de citólisis, especialmente en cuadros evolucionados.

La evolución es generalmente benigna, con resolución del cuadro tras suspender el fármaco: desaparece la hiperbilirrubinemia en 1-8 semanas y se normalizan los parámetros analíticos en 4-6 semanas. La duración del período de ictericia está en relación con el intervalo exposición al fármaco-inicio de la clínica, pero no con edad, sexo, dosis o duración del tratamiento. Puede evolucionar crónicamente. Se han descrito casos de fibrosis portal y cirrosis⁶ e incluso muerte. La combinación con

Correspondencia: Dr. E. Rodríguez-Cuéllar.
Marqués de Urquijo, 25. 1.º dcha. 28008 Madrid. España.
Correo electrónico: eliasrc@netscape.net

Manuscrito recibido el 27-8-2007 y aceptado el 15-11-2007.

otros fármacos potencialmente hepatotóxicos (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, isoniazida, quinolonas, ranitidina, cimetidina, benzodiacepinas, etc...), especialmente en pacientes ancianos multimedcados, eleva varias veces el riesgo de lesiones hepáticas.

No existe tratamiento adicional excepto retirar el fármaco. En algunos casos se han utilizado corticoides cuando no se ha producido mejoría en un período de 2-3 meses⁷.

El mecanismo por el cual se produce la hepatotoxicidad está aún en estudio, pero están implicados fenómenos de hipersensibilidad de tipo inmunoalérgico³. Causa el cuadro el ácido clavulánico, como evidencia el hecho de que la exposición a amoxicilina sola, previa o posterior al trastorno, no produce toxicidad, aunque se han descrito casos de hepatotoxicidad por amoxicilina sola con una frecuencia mucho menor⁸ (0,3/10.000). La toxicidad hepática tiene una base genética⁹; en un estudio belga se ha descrito una mayor frecuencia del haplotipo HLA DRB1*1501¹⁰ y sobreexpresión de antígenos HLA clase II en el epitelio biliar.

En la histología se encuentra un infiltrado inflamatorio de predominio portal, con daño de los ductos biliares interlobulillares y colestasis centrolobulillar o panlobulillar. Se han descrito hepatitis granulomatosas.

Bibliografía

1. Arteta M, Rosado C, Puig A, García F, Gómez A. Hepatitis colestática aguda secundaria a amoxicilina-ácidos clavulánico. *Farm Hospitalaria*. 2001;5:306-9.
2. Van den Broek JWG, Buennemeyer BLM, Stricker BHC. Cholestatic hepatitis due to amoxicillin and clavulanic acid. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1988;132:1495-7.
3. Jordán T, González M, Casado M, Suárez JF, Púlido F, Guerrero E, Esteban J. Hepatotoxicidad inducida por amoxicilina-ácido clavulánico con evolución a cirrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:240-3.
4. Larrey D, Vial T, Micaleff A, Babany G, Morichau-Beauchant M, Michel H, et al. Hepatitis associated with amoxycillin-clavulanic acid combination: report of 15 cases. *Gut*. 1992;33:368-71.
5. Hautekeete ML, Brenard R, Horsmans Y, et al. Liver injury related to amoxycillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extra-hepatic manifestations. *J Hepatol*. 1995;22:71-7.
6. Chawla A, Kahn e, Yunis EJ, Daum F. Rapidly progressive cholestasis: an unusual reaction to amoxicillin-clavulanic acid therapy in a child. *J Pediatr*. 2000;136:121-3.
7. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced liver disease. *Curr Treat Opt Gastroenterol*. 2000;3:457-62.
8. Bolzan H, Spatola J, Castelletto R, Curciarello J. Colestasis intrahepática inducida por amoxicilina sola. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23:237-9.
9. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut*. 2000;47:717-20.
10. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenbewrge C, et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology*. 1999;117:1181-6.