



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Hepatitis colestásica por amoxicilina

María Lourdes Ruiz Rebollo*, Rocío Aller De La Fuente, Ana Macho Conesa, Inés Salado Valdivieso, María Sainz Gil, Alfonso Carvajal y José Manuel González

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

Recibido el 25 de marzo de 2011; aceptado el 2 de mayo de 2011

Disponible en Internet el 23 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Hepatotoxicidad
farmacológica;
Amoxicilina

KEYWORDS

Drug induced liver
injury;
Amoxicillin

Resumen La hepatotoxicidad farmacológica es un reto en la práctica clínica diaria. Los antibióticos son una de las causas más frecuentes. Sin embargo, el daño hepático por amoxicilina sola es poco frecuente. Presentamos el caso de un paciente varón de 87 años que presentó colestasis hepática con buena evolución clínica tras la ingesta de amoxicilina 500 mg/8 h por patología dental. Se hace una revisión de la literatura médica publicada sobre este tema.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Amoxicillin-induced cholestatic hepatitis

Abstract Drug-induced hepatotoxicity is a challenge in daily clinical practice. One of the most frequent causes is antibiotics. However, amoxicillin-induced liver injury is uncommon. We report the case of an 87-year-old man who developed cholestatic hepatitis after ingesting amoxicillin 500 mg/8 hours for dental disease. A review of the literature on this topic is provided.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hepatotoxicidad farmacológica es relativamente frecuente en la práctica clínica y su diagnóstico no siempre es fácil. En primer lugar se tiene que sospechar. En segundo, es imprescindible realizar todas aquellas determinaciones clínicas, analíticas y radiológicas que descarten otras etiologías dado que no disponemos de criterios directos para su diagnóstico.

Muchos son los fármacos implicados en relaciones de hepatotoxicidad, principalmente los antibióticos. Entre ellos, la toxicidad hepática por amoxicilina-clavulánico está bien documentada y fundamentalmente atribuida al componente clavulánico. Sin embargo, la toxicidad hepática atribuida a la amoxicilina sola es poco frecuente. Presentamos un caso de colestasis por amoxicilina sola recientemente atendido en nuestro servicio.

Caso clínico

Varón de 87 años que ingresa por ictericia. Presentaba buen estado general, era hipertenso en tratamiento con enalapril desde hacía más de 5 años y bebía 15 g de alcohol diarios.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruizrebollo@hotmail.com
(M.L. Ruiz Rebollo).

Tabla 1 Score CIOMS de nuestro paciente

1. Tiempo de desarrollo	+ 2
2. Evolución tras la retirada del fármaco	+ 2
3. Factores de riesgo asociados	+ 1
4. Fármacos concomitantes	0
5. Otras posibles causas de hepatotoxicidad	+ 2
6. Información previa de hepatotoxicidad por amoxicilina	+ 2
7. Respuesta a la readministración	0
Puntuación total = 9.	

Había sido colecistectomizado hace más de 30 años tras sufrir una pancreatitis de origen biliar y estaba en tratamiento con 300 mg de ácido acetilsalicílico por un accidente cerebrovascular que sufrió 4 años atrás. En la exploración física solo destacaba una intensa ictericia de piel y mucosas, sin exantema, ni adenopatías. Tampoco había hepatomegalia ni ascitis ni ningún otro dato indicativo de hepatopatía crónica.

En la analítica, destacaban: GOT 180 U/L, GPT 292 U/L, GGT 515 U/L, fosfatasa alcalina 295 U/L, bilirrubina total de 15,5 mg/dl a expensas de su fracción directa (15 mg/dl). En la ecografía abdominal no se vieron alteraciones en hígado o páncreas. Se interrogó al paciente sobre la toma de medicamentos refiriendo la ingesta de amoxicilina 500 mg 3 veces al día durante 10 días, 2 semanas antes por un problema bucal. Se solicitó serología para virus A, B y C de la hepatitis, Epstein-Barr, Herpesvirus y CMV que fueron negativos, al igual que el estudio de autoinmunidad. Los niveles de ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina e inmunoglobulinas eran también normales. Diagnosticamos al paciente de probable hepatotoxicidad por amoxicilina y aplicamos la escala CIOMS (*Council for International Organization of Medical Sciences Scale*) que dio una puntuación de 9 (definitivo/altamente probable) (tabla 1). Dado que ya se había retirado el fármaco, se trató de forma conservadora vigilando estrechamente cualquier signo o síntoma que nos hiciera pensar en un fallo hepático, cosa que, afortunadamente, no sucedió. La ictericia fue desapareciendo paulatinamente y el paciente fue dado de alta una semana después. La analítica de seguimiento realizada de forma ambulatoria a los 2 meses del episodio era rigurosamente normal (tabla 2).

Discusión

Los antibióticos son una causa frecuente de toxicidad hepática y puede manifestarse como cualquier forma de

hepatopatía aguda o crónica. Es casi siempre imposible de predecir¹. El diagnóstico se hace por exclusión, requiere una gran sospecha y no siempre es fácil realizarlo. No se conoce la incidencia exacta de hepatotoxicidad causada por antibióticos. Andrade et al² encuentran que de 461 casos de hepatotoxicidad farmacológica detectados durante 10 años, casi la tercera parte (32%) estaba causada por antibióticos. No es fácil determinar los riesgos individuales. Aunque clásicamente la hepatotoxicidad se asociaba al sexo femenino y a mayor edad, esta asociación no ha podido ser demostrada en los estudios realizados en los últimos años. Sin embargo, sí parece relacionarse con el tipo de daño hepático. Así, la edad avanzada se ha relacionado con el tipo de lesión colestásica y una mayor representación del sexo masculino, y la menor edad se ha relacionado con el tipo de daño hepatocelular con una mayor frecuencia del sexo femenino¹; no obstante, el factor más importante en el desarrollo de toxicidad hepática parece ser la variabilidad genética.

Las aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina y bacampicilina) son penicilinas sintéticas activas frente a bacterias gramnegativas. Por su bajo coste, su buen perfil de seguridad y su resistencia al ácido gástrico son los fármacos de elección en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y urinario. Son fármacos seguros con escasos efectos adversos, principalmente exantema y reacciones de hipersensibilidad³.

A pesar de que son relativamente frecuentes las comunicaciones de casos de hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico⁴, los producidos por la amoxicilina sola no son tan comunes. Hay casos aislados en la literatura médica⁵⁻⁷ que se muestran en la tabla 3. Maggini et al⁸ publicaron una serie de 3 casos de toxicidad hepática por amoxicilina en el norte de Italia. Estudiaron todos los residentes en la región de Friuli-Venezia-Giulia que habían recibido tratamiento con amoxicilina o amoxicilina-clavulánico entre enero de 1992 y diciembre de 1994. Siguieron a esta cohorte, excluyendo los que tenían enfermedad hepática de base, y detectaron aquellos individuos hospitalizados por hepatotoxicidad. Encontraron 3 casos entre 72.868 pacientes a los que se les prescribieron los fármacos lo que representa una incidencia de hospitalización de 2,1 por 100.000 persona-mes. Dado que los pacientes no hospitalizados no fueron incluidos, asumen una tasa mayor de daño hepático en los pacientes que ingieren amoxicilina. Sus hallazgos son superponibles a los encontrados en un amplio estudio en el Reino Unido⁹. García-Rodríguez et al realizaron un estudio de cohortes retrospectivo entre los usuarios de amoxicilina en los años 1991 y 1992 y encontraron 14 casos de toxicidad aguda hepática entre

Tabla 2 Evolución de las enzimas hepáticas

	Al ingreso 20/5/2010	26/5/2010	En consultas 1/7/2010
GOT (IU/L)	180	133	22
GPT (IU/L)	292	202	19
GGT (IU/L)	514	485	63
Fosfatasa alcalina (IU/L)	295	275	74
Bilirrubina total (mg/ml)	15,5	10,6	1,20
Bilirrubina directa (mg/ml)	15	7	0,63

Tabla 3 Casos de hepatotoxicidad por amoxicilina

Autor	Edad	Sexo	Presentación clínica	Daño hepático	Evolución
Fontana et al (2005)	42	F	Ictericia	Hepatocelular	Trasplante hepático
Madroño et al (2007)	76	F	Ictericia	Colestasis	Satisfactoria (1 mes)
Romney et al (2003)	27	M	Ictericia	Hepatocelular	Satisfactoria (1 mes)
Bolzan et al (2000)	24	F	Ictericia	Colestasis	Satisfactoria (2 meses)
Maggini et al (1999)	39/48/64	M/F/F	-	Mixta	-

360.333 consumidores (incidencia de 0,3 casos por 10.000 prescripciones).

Nosotros hicimos una búsqueda en la base de datos del sistema español de farmacovigilancia (FEDRA) para localizar las comunicaciones de hepatotoxicidad por amoxicilina o amoxicilina-clavulánico. En el periodo estudiado (1983-2010) encontramos 337 notificaciones de las cuales sólo 21 eran debidas a amoxicilina sola.

Establecer el diagnóstico de hepatotoxicidad farmacológica requiere excluir escrupulosamente todas aquellas otras posibles causas de hepatotoxicidad. Como se puede ver por los registros españoles la amoxicilina sola es causa infrecuente de hepatotoxicidad. Sin embargo, nuestro paciente era un hombre sano, sin hepatopatía de base, no encontramos otras causas posibles de hepatopatía aguda y el periodo de tiempo entre la ingesta de amoxicilina y el desarrollo de los síntomas hacen que esta asociación sea bastante probable. Por motivos éticos no se reintrodujo el fármaco.

Dada la ausencia de una prueba diagnóstica para la hepatotoxicidad farmacológica, se han desarrollado varias escalas clínicas e instrumentos de causalidad farmacológica. Así, en los años 1990, se propuso la escala CIOMS/RUCAM (*Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method*)¹⁰. Esta escala consta de una puntuación basada en 7 criterios que incluyen: relación temporal, curso clínico tras retirada farmacológica, factores de riesgo, fármacos asociados, exclusión de otras etiologías no farmacológicas, conocimiento de hepatotoxicidad previa por dicho fármaco y respuesta a la readministración si es que se realiza. Esta escala ha sido estandarizada y es muy fiable, reproducible y específica. La puntuación va desde - 5 a + 14 para daño hepático. La puntuación de nuestro paciente fue de > 8 que se clasifica como «altamente probable».

La presentación clínica del daño hepático causado por amoxicilina suele ser ictericia y malestar general^{6,11}, con un periodo de latencia de entre 5 y 90 días tras la ingesta. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son la mayor edad, el sexo femenino, el embarazo, un alto índice de masa corporal y la ingesta de alcohol excesiva que interfieren en el metabolismo del fármaco. El tipo de daño hepático puede ser hepatocelular¹¹, colestásico⁵ o mixto⁸. Generalmente, la recuperación completa es la norma^{5-7,9}. Sin embargo, Fontana et al¹¹ publicaron un caso de una mujer de 42 años que sufrió una insuficiencia hepática fulminante tras la ingesta de amoxicilina y tuvo que ser trasplantada. El hecho de haber tomado tratamiento concomitante con ibuprofeno pudo haber contribuido a la severidad del episodio. El hígado explantado presentaba una necrosis submasiva central con infiltrados linfoplasmocitarios,

eosinófilos y neocolangiogénesis, compatible con reacción tóxica farmacológica.

El mecanismo por el cual la amoxicilina produce el daño hepático es desconocido. La mayoría son reacciones idiosincráticas consecuencia de una sucesión de acontecimientos¹²: variaciones genéticas en las isoenzimas que generarían productos tóxicos, respuestas inmunitarias amplificadas a través de los antígenos mayores de histocompatibilidad de clase I y II, desarrollo de neoantígenos de superficie celular, variantes fenotípicas de IL-10 o TNF-alfa, etc. Se han realizado estudios de amplificación genética (GWAS) en un intento de elucidar la relación entre la toxicidad hepática farmacológica y los cambios en genes del sistema inmunitario, especialmente en el HLA (*human leukocyte antigen*). En concreto se ha vinculado la hepatotoxicidad por ácido amoxiclavulánico con la presencia del alelo DRB1*1501 del HLA clase II¹³. Es más, el estudio DILIGEN ha demostrado una alta asociación entre hepatotoxicidad por flucloxacilina (una penicilina sintética no comercializada en España) y el haplotipo HLA-B*5701¹⁴ pero desconocemos por el momento la susceptibilidad genética de la amoxicilina.

Se necesita por tanto una amplia red mundial que recoja todas las notificaciones de reacciones adversas medicamentosas y así tener una amplia base de datos para la realización de estudios genéticos. En los EE.UU. se creó en 2003 la Drug Induced Liver Injury Network y en Europa todos los países tienen un sistema espontáneo de notificación de reacciones adversas a medicamentos. Nosotros notificamos este caso al sistema de farmacovigilancia español quien a través de la European Medicines Evaluation Agency está intentando recopilar una amplia base de casos de reacciones adversas medicamentosas (EUDRAGENE project)¹⁵.

En resumen, la toxicidad hepática por amoxicilina es infrecuente y suele tener un buen pronóstico. Su patogenia no es conocida pero habrá una base genética e inmunológica que lo sustente que precisa ser investigada. Para ello se necesitan más estudios de base genética e inmunológica en los casos de hepatotoxicidad, especialmente en los de tipo idiosincrásico.

Bibliografía

1. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*. 2009;49:2001–9.
2. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129:512–21.

3. Wright AJ. The Penicillins. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:290–307.
4. Cundiff J, Joe S. Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. *Am J Otolaryngol.* 2007;28:28–30.
5. Madroñero AB, Porcel JM, Bielsa S. Toxicidad hepática inducida por amoxicilina. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:173–81.
6. Romney R, Biour M, Belloula D, Elbaz D, Carriere J, Cadranet JF. Hépatite aiguë à l'amoxicilline. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28:505–6.
7. Bolzan H, Spatola J, Castelletto R, Curciarello J. Colestasis intrahepática inducida por amoxicilina sola. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23:237–9.
8. Maggini M, Raschetti R, Agostinis L, Cattaruzzi C, Trncon MG, Simon G. Use of amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid and hospitalization for acute liver injury. *Ann Ist Super Sanita.* 1999;35:429–33.
9. García-Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med.* 1996;156:1327–32.
10. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of International Consensus Meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323–30.
11. Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK, Boyd I, Lee WM. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1785–90.
12. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349:474–85.
13. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RM, Mills PR. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut.* 2000;47:717–20.
14. Daly A, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nature Genetics.* 2009;41:816–21.
15. Molokhia M, McKeigue P. EUDRAGENE: European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying the genetic basis of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics.* 2006;7:633–9.