



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Hepatitis colestásica por amoxicilina clavulánico de evolución tórpida



Cholestatic hepatitis caused by amoxicillin-clavulanate of torpid evolution

El daño hepático causado por amoxicilina clavulánico (AC) es un efecto adverso bien conocido en la práctica clínica. Produce una hepatitis colestásica que normalmente se resuelve tras la supresión del antibiótico. Ocasionalmente, a pesar de la retirada, puede persistir durante un tiempo prolongado. Por este motivo, hemos creído interesante comunicar un caso de hepatitis colestásica por AC que no se resolvió tras la retirada inicial del fármaco, y que respondió de forma rápida y favorable al tratamiento corticoideo.

Presentamos el caso de un varón de 56 años que acudió a urgencias por cuadro de una semana de evolución de dolor abdominal y coloración amarillenta de piel y mucosas, asociada a orina colúrica y heces acólicas.

No tenía antecedentes médicos reseñables, excepto un accidente laboral con sierra de cortar aluminio sobre la mano derecha, por lo que recibió tratamiento con AC a dosis de 2 g cada 12 h durante 9 días y dexketoprofeno 25 mg de forma puntual 4 semanas antes del inicio de los síntomas. Era bebedor de 2 unidades de bebida estándar (UBE) al día. Negaba viajes recientes a destinos exóticos, consumo de setas salvajes, productos de herbolario u otros fármacos de forma habitual.

A su llegada a urgencias la presión arterial era 126/81 mm Hg, la frecuencia cardíaca 66 lpm y la temperatura 36 °C. Destacaba ictericia cutáneo-mucosa y lesiones de rascado en la piel. El abdomen era blando, depresible y sin organomegalias. En la analítica presentaba GOT 235 U/l, GPT U/l 540, GGT 367 U/l, FA 219 U/l, bilirrubina total 12,3 mg/dl a expensas de directa con hemograma, función renal, iones y coagulación sin alteraciones. Se solicitó una ecografía abdominal y TC abdominal con resultados dentro de la normalidad. Las serologías de VHC, VHB, VHA, VHE, CMV, VEB y VIH, ANA, ASMA, anti LKM, inmunoglobulinas, proteinograma, marcadores tumorales, perfil férrico, alfa 1 antitripsina y metabolismo del cobre no mostraron alteraciones.

El paciente presentó empeoramiento de la colemia (bilirrubina total 16,60 mg/dl), por lo que se decidió realización de biopsia hepática en la que se observaron datos de colestasis moderada con discreto componente necroinflamatorio y hepatitis crónica leve sin fibrosis.

Se administró ácido ursodeoxicólico 150 mg cada 8 h sin mejoría, por lo que ante la mala evolución se inició tratamiento con metilprednisolona 120 mg al día durante 5 días y posteriormente prednisona 30 mg con descenso progresivo hasta su suspensión a las 8 semanas, presentando rápida mejoría clínica con normalización de todos los parámetros de laboratorio en 3 meses.

La asociación de AC como causante de daño hepático fue descrita por primera vez en 1988¹. Presenta una incidencia que oscila entre 1 a 17 de cada 100.000 prescripciones². La patogenia está mediada por un mecanismo de hipersensibilidad y está asociada a la presencia de los haplotipos HLA, DRB1, DQA1 y DQB1³.

El daño provocado por amoxicilina clavulánico puede producir enfermedad hepatocelular, colestasis o ambas. Los factores que aumentan el riesgo de toxicidad son el sexo masculino, la edad avanzada y el tratamiento prolongado⁴. El tiempo medio transcurrido entre el inicio del tratamiento con AC y la aparición de los síntomas oscila entre una y 6 semanas⁵. La hepatitis colestásica suele asociarse con más frecuencia al ácido clavulánico, aunque hay descritos casos tras la administración de amoxicilina⁶.

En la biopsia hepática se suele observar colestasis centrolobulillar y grados variables de infiltrado inflamatorio portal⁴.

El tratamiento habitual consiste en retirar el fármaco, con lo que la evolución suele ser favorable con recuperación completa entre uno a 4 meses⁵. No obstante, se puede producir una *evolución desfavorable hasta en el 7% de los casos*² con desarrollo de cirrosis, necesidad de trasplante o muerte^{4,7}.

En el caso de nuestro paciente la secuencia temporal de aparición de hepatitis colestásica después del tratamiento con amoxicilina-clavulánico fue de 4 semanas, descartándose otras etiologías como el consumo de alcohol y las enfermedades autoinmunes y virales. Si bien el paciente también había recibido dexketoprofeno, creemos que es poco probable que este fármaco tenga algún papel, dado el escaso tiempo y la dosis que recibió; además, en la revisión de la literatura solo hemos encontrado un caso relacionado con elevación de enzimas hepáticas asociado a neutropenia y fiebre, que se resolvió a los pocos días de la retirada del fármaco⁸. Se aplicó la escala CIOMS/RUCAM⁹ para evaluar la causalidad, obteniendo una puntuación de 11, por lo que el cuadro entraría en la categoría de altamente probable/definitivo. Para confirmarlo sería preciso reintroducir el fármaco, aunque supone someter al paciente a un riesgo innecesario.

A pesar del probable origen inmunoalérgico del cuadro, en la revisión de la literatura solo hemos encontrado 2 casos en los que se ensayó tratamiento con corticosteroides^{2,10} y *no existen ensayos clínicos controlados. De manera análoga al nuestro, la respuesta fue favorable con resolución de las alteraciones clínicas y analíticas, aunque no podemos establecer de forma definitiva que no se tratara de la evolución natural de la reacción tóxica, como se ha descrito en otros casos que se resuelven de manera espontánea tras la retirada del fármaco.*

En resumen, creemos que en pacientes con hepatitis colestásica por AC de lenta resolución el tratamiento con corticoides podría estar justificado, si bien son necesarios más estudios para comprobarlo.

Bibliografía

1. Van den Broek JWG, Buennemeyer BLM, Stricker BHC. Cholestatic hepatitis due to amoxicillin and clavulanic acid. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1988;132:1495–7.
2. Herrero-Herrero JI, García-Aparicio J. Corticosteroid therapy in a case of severe cholestatic hepatitis associated with amoxicillin-clavulanate. *J Med Toxicol.* 2010;6:420–3.
3. 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.
4. Jordán T, González M, Casado M, Suárez JF, Pulido F, Guerrero E, et al. Amoxicillin-clavulanic acid induced hepatotoxicity with progression to cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25:240–3.
5. Ponce García I, Arráez Ruiz N, Hermida Lazcano I. Paciente con fracaso hepático agudo tras toma de amoxicilina-ácido clavulánico. *Rev Clin Med Fam.* 2007;2:92–6.
6. Ruiz Rebollo ML, Aller de la Fuente R, Macho Conesa A, Salado Valdivieso I, Sainz Gil M, Carvajal A, et al. Amoxicillin-induced cholestatic hepatitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:474–7.
7. 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.
8. Zabala S, Calpe MJ, Pérez G, Lerín FJ, Mouronval L. Neutropenia, thrombocytopenia and hepatic injury associated with dexketoprofen trometamol therapy in a previously healthy 35-year-old woman. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:79–81.
9. 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.
10. Ferrando J, Sanz P, Sevilla G, Figueras P, Martín I. Insuficiencia hepática secundaria a hepatitis por amoxicilina-ácido clavulánico. Tratamiento con corticoides. *An Med Intern.* 2002;19:551–2.

Judith Álvarez Otero*, Lucía González González,
Héctor Enríquez Gómez y Javier de la Fuente Aguado

Medicina Interna, Hospital Povisa, Vigo, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: judithao@hotmail.com (J. Álvarez Otero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.004>

Guillain-Barré syndrome after Chikungunya infection: A case in Colombia



Síndrome de Guillain-Barré post-infección por Chikungunya: un caso en Colombia

To the Editor,

Chikungunya virus (CHIKV), an arthropod-borne virus (arbovirus) of the family *Togaviridae*, genus *Alphavirus*, is transmitted by mosquitoes of the *Aedes* genus; especially *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus*. This has emerged in tropical areas of Latin America as a public health threat since 2014, when significant expansion, of imported, but particularly autochthonous cases in previously dengue-endemic region begun to be reported and extended over the territories.^{1,2}

Chronic inflammatory rheumatism, mild hemorrhage, myocarditis, and hepatitis are well known complications of disease, but neurological manifestations, including Guillain-Barré syndrome (GBS), not.³ Cases of GBS have been described in many reports in association with the arboviruses dengue and West Nile but very few with CHIKV. We report here one case of acute and severe GBS related to infection with CHIKV.

Patient was a 77-year-old woman who was admitted to the Clínica Santa María (a third level, private hospital; high level of care in the city), Sincelejo, Sucre, northern Colombia. Sincelejo, the capital of Sucre, is a city where a cumulated CHIKV infection incidence of 190.2 cases/100,000 inhabitants for 2014 was reported. She presented fever, cephalaea, myalgia, abdominal pain, paresthesias in lower limbs, edema, arthralgias, exanthema in back, arms and lower limbs. Patient referred that two relatives at home presented and were confirmed diagnosed cases of CHIKV infection. One day after admission, she rapidly presented progressing motor weakness and sensory disturbances, with bilateral hemiparesia. Her tendon reflexes were significantly decreased at that moment. Lumbar puncture was performed, obtaining a cerebrospinal fluid (CSF) sample containing increased protein (800 mg/L), normal glucose (59 mg/dL) but not increased leukocytes (0/mm³). Electromyography displayed typical signs of distal demyelinating sensorimotor neuropathy. Patient also presented pyelonephritis due to *Escherichia coli*, successfully treated with intravenous ceftriaxone. Anti-CHIKV IgM and IgG were found positive in serum. Polymerase chain reaction (PCR) was positive for CHIKV. She was given standard intravenous immunoglobulin for 5 days. She recovered and was discharged on day 30

post-admission. Eight weeks after onset of symptoms, the patient reported a satisfactory full recovery. She was able to walk and her sensory disturbances rapidly disappeared.

GBS diagnosis was based on a typical clinical acute motor and sensory polyradiculoneuropathy.⁴ Normal CSF counts, increased CSF proteins, and electromyography data are also typical of GBS. As in other studies published before,³ these findings strongly supported a disseminated acute CHIKV infection and enabled us to conclude that CHIKV was probably responsible for the GBS.

We have estimated the incidence rate of GBS in Colombia during the last previous 5 years (2009–2013) (no published data) in a median rate of 1.61 cases/100,000 inhabitants. However, if we consider the potential increase observed in 2006 after 2005 La Réunion (France, Indian Ocean) outbreak, of approximately 22%, we can expect for next years around 1.96 cases/100,000 inhabitants in Colombia. Despite all these considerations, GBS associated with CHIKV infection has been rarely reported yet. But given those experiences during 2005 La Réunion outbreak, more detailed studies on this association should be made in the context of the current outbreak in Colombia and other countries in Latin America. Neither in the country nor in the region, GBS has been previously reported in association with CHIKV infection.

Previous to the current case, only five publications described GBS in patients who suffered CHIKV infection.^{3,5–8} Besides one single-case report,⁷ a two cases report,³ the other three reports, consisted of two series of cases in which patients with CHIKV infection presented with GBS. Also in a series of 33 cases, one of the patients (3%) presented GBS.⁵ In other studies GBS was also reported.⁶ Of particular interest is the finding at one observational study, including 610 cases, in which 4 of them (1%) presented GBS.⁸ Of note, in the series of 33 cases, three patients (9%) presented pyelonephritis, two of them due to *E. coli*,⁵ as occurred in our case.

As has been reported, neurological manifestations of CHIKV and other arboviral infections are more likely to occur among children and older individuals (as occurred in this case).^{9,10} However, there are many aspects of the neurovirulence of CHIKV, that although appears to be limited, we do not know yet and deserve more basic, epidemiological and clinical research.

Funding

None declared.