

## Hepatotoxicidad inducida por amoxicilina-ácido clavulánico con evolución a cirrosis

T. Jordán, M. González, M. Casado, J.F. Suárez, F. Pulido<sup>a</sup>, E. Guerrero<sup>a</sup> y J. Esteban

Servicios de Aparato Digestivo y <sup>a</sup>Anatomía Patológica. Hospital Torrecárdenas. Almería.

### RESUMEN

La amoxicilina-ácido clavulánico es un antibiótico ampliamente utilizado en la práctica clínica, la mayoría de las veces de forma empírica, y se han descrito casos de hepatotoxicidad, principalmente de tipo colestásico, asociados a su empleo.

Se presenta el caso de un paciente de 42 años que desarrolló una lesión hepatocelular aguda y posteriormente cirrosis. Recibió amoxicilina-ácido clavulánico en dos ocasiones con un intervalo de 4 meses. Se excluyeron otras posibles causas de daño hepático.

Si bien la hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico está ampliamente descrita en la bibliografía, no existe ningún caso publicado con evolución a cirrosis en el adulto.

### AMOXICILLIN-CLAVULANIC ACID INDUCED HEPATOTOXICITY WITH PROGRESSION TO CIRRHOSIS

Amoxicillin-clavulanic acid is a commonly used antibiotic in clinical practice. It is usually prescribed on an empirical basis and several cases of hepatotoxicity with cholestasis have been described. We report the case of a 42-year-old man who developed an acute hepatocellular lesion with progression to cirrhosis. The patient received amoxicillin-clavulanic acid twice with an interval of four months. Other causes of hepatic failure were excluded. Although amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatotoxicity has been widely documented, there are no other reports describing its progression to cirrhosis in an adult.

Correspondencia: Dra. T. Jordán Madrid.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas.  
Paraje Torrecárdenas, s/n. 04009 Almería.  
Correo electrónico: teresa.jordan@terra.es

Recibido el 20-7-2001; aceptado para su publicación el 24-10-2001.

### INTRODUCCIÓN

La hepatotoxicidad por fármacos produce manifestaciones clínicas y afección hepática superponible al resto de las enfermedades hepatobiliares conocidas. La incidencia de afección hepática de origen farmacológico parece estar aumentando, tanto por el incremento de agentes terapéuticos introducidos en la práctica clínica como por un mejor diagnóstico<sup>1</sup>.

La amoxicilina-ácido clavulánico es una penicilina semisintética asociada a un inhibidor de las betalactamasas utilizada en nuestro país desde hace 17 años, la mayoría de las ocasiones de forma empírica. Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo gastrointestinal y cutáneo. La afección hepática por el fármaco es infrecuente. Se estima que la frecuencia de hepatotoxicidad por dicho fármaco es de aproximadamente 1 caso por 78.000 prescripciones<sup>2</sup>, con predominio en el sexo masculino y en personas de edad avanzada. La forma de presentación más frecuente es la hepatitis colestásica, aunque también se han descrito formas mixtas o hepatocelulares.

Se presenta un caso de lesión hepática por amoxicilina-ácido clavulánico con evolución a cirrosis, en el que se excluyeron razonablemente otras causas de daño hepático.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 42 años de edad que acudió a nuestro hospital por presentar ictericia cutaneomucosa, coluria y acolia, acompañado de astenia, intenso prurito y aumento del perímetro abdominal de 12 semanas de evolución, que había empeorado en los últimos días. Los familiares referían encontrarlo algo bradipsíquico y con cierto grado de ataxia. El paciente no había presentado fiebre ni artralgias. Seis meses antes de su ingreso en nuestro hospital había recibido tratamiento con 1.500 mg diarios de amoxicilina-ácido clavulánico durante 4 días por una cuadro de amigdalitis pultácea. A las 5 semanas de comenzar con dicha terapia presentó la sintomatología previamente descrita, por lo que fue ingresado en otro hospital. Fue dado de alta con diagnóstico de hepatitis aguda, quedando pendiente de resultado de pruebas complementarias. Aproximadamente a los 4 meses de la primera exposición al antibiótico se produjo una segunda, con dosis de 2.250 mg del mismo durante 5 días. En la figura 1 se exponen los valores de GOT y GPT después de la primera exposición, así como su evolución posterior tras la segunda exposición. El paciente no presentaba antecedentes de enfermedad hepática, no refería transfusiones sanguíneas, no reconocía etilismo crónico ni consumo de drogas o productos de herbolario. Un año antes había presentado unas pruebas de función hepática normales. Se le había practicado una herniorrafia inguinal hacía 2 años. No existían antecedentes familiares de interés.

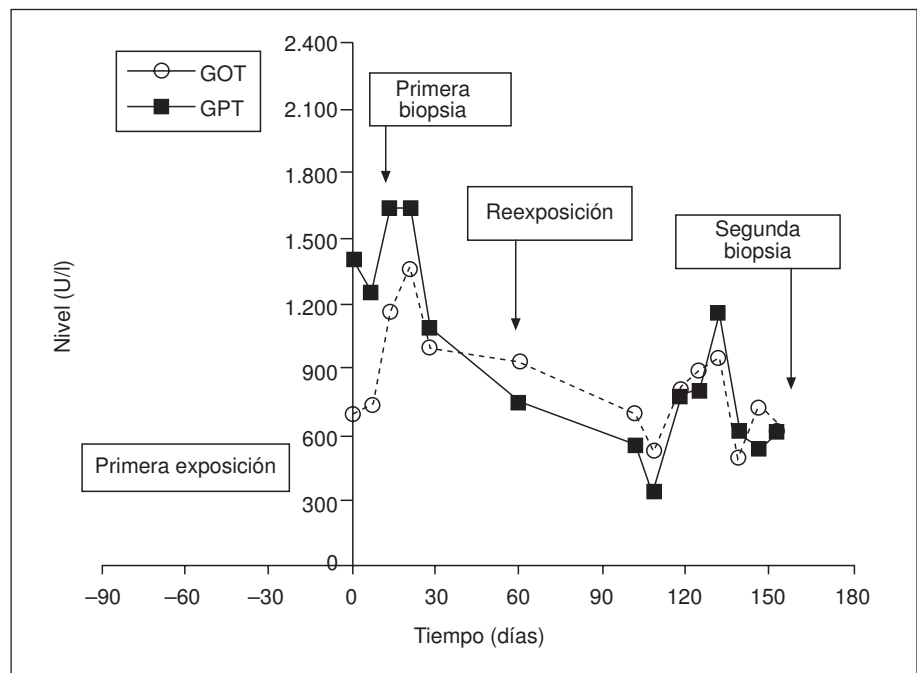


Fig. 1. Evolución de las enzimas hepáticas GOT y GPT en función del tiempo y relación de las dos con la exposición a amoxicilina-ácido clavulánico. Se indica el momento en que se realizaron las biopsias hepáticas.

En la exploración física se observó ictericia cutaneomucosa, con algunas lesiones de rascado de predominio en los miembros inferiores, siendo la exploración abdominal anodina. La analítica realizada en el momento de su ingreso en nuestro centro era: bilirrubina total, 7,3 mg/dl, con fracción directa 5,6 mg/dl, GPT 546 U/l, GOT 691 U/l, FA 325 U/l, GGT 175 U/l, albúmina 2,3 g/dl, leucocitos 7.600/ l, plaquetas 235.000/ l e índice de Quick del 72%. Los valores de glucosa, urea, creatinina e iones, alfafetoproteína, ceruloplasmina, alfa 1 antitripsina, cobre, autoanticuerpos (ANA, AMA, anti-LKMI, anti-SLA, anti-LP) y el estudio de porfirinas fueron normales. Los marcadores de hepatitis A, B, C, D, E, así como citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple, virus de la inmunodeficiencia humana y toxoplasma, fueron negativos. El metabolismo del hierro estaba alterado, con ferritina de 1.031, hierro 206 e IST del 67%. La ecografía abdominal evidenció un hígado lobulado, muy heterogéneo, con aumento de los ecos periportales, que formaban áreas seudonodulares. Las vías biliares no estaban dilatadas, con una vena porta permeable y leve esplenomegalia. La ecografía realizada 4 meses antes fue considerada como normal.

La primera biopsia hepática realizada fue compatible con hepatopatía colestásica, con determinaciones de hierro y cobre en el tejido hepático dentro de la normalidad. Se repitió la biopsia hepática a los 6 meses, que puso de manifiesto un parénquima hepático con una estructura altamente distorsionada, con pérdida de la relación venoportal y presencia de gruesos tractos fibrosos que delimitaban nódulos hepatocitarios, con ocasionales hepatocitos necróticos (fig. 2). Existía una marcada proliferación ductal, así como un infiltrado inflamatorio mixto con erosión variable de la limitante, observándose discretos cambios de tipo regenerativo (fig. 3). Se estableció el diagnóstico de cirrosis macronodular con actividad moderada. Durante el ingreso el paciente presentó cifras de transaminasas de 500-1.000 U/l, con un índice de Quick que osciló entre el 40 y el 50%. Las cifras de bilirrubina llegaron a 31 mg/dl, mejorando posteriormente. En el momento del alta persistían la ictericia y la hipertransaminasemia. En la actualidad el paciente presenta una cirrosis hepática en grado funcional B8 de Child-Pugh y se ha iniciado la valoración de estudio pretrasplante.

## DISCUSIÓN

La amoxicilina-ácido clavulánico es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica médica. Su potencial hepatotóxico está demostrado y se han descritos casos de hepatotoxicidad, de los que más del 50% se presentan como hepatitis colestásica. Además, se han podido observar elevaciones asintomáticas de las transaminasas hasta en un 23% de los pacientes<sup>3,4</sup>.

En nuestro caso, el paciente presentó una lesión hepática que derivó en cirrosis. Se descartaron razonablemente otras causas de hepatitis aguda, como virus, alcoholismo, otros fármacos hepatotóxicos, isquemia, enfermedades hepáticas crónicas u obstrucción de las vías biliares, cumpliendo los criterios del consenso internacional de enfermedades hepáticas inducidas por drogas<sup>5</sup>. Sólo hemos encontrado un caso similar como el que describimos en un varón de 3 años que desarrolló fibrosis portal después de la exposición a amoxicilina-ácido clavulánico por una otitis media<sup>6</sup>.

En general, la hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico suele tener una evolución benigna después de la retirada del fármaco, con resolución de la ictericia en 1-8 semanas y de los valores analíticos entre 4 y 16 semanas. Es necesario tener en cuenta, en cualquier caso, la posibilidad de evolución a cronicidad<sup>7,8</sup> y se han descritos varios casos de fallecimiento<sup>9,10</sup>.

El mecanismo de producción no está totalmente claro. El más aceptado es un fenómeno de hipersensibilidad de tipo inmunoalérgico. La existencia de fiebre, eosinofilia periférica y en la biopsia hepática, exantema cutáneo, así como la respuesta positiva a la reexposición, apoyarían esta teoría<sup>3,11,12</sup>. Por otra parte, la toxicidad hepática de este fármaco podría tener una base genética, siendo necesarios más estudios que confirmen esta hipótesis<sup>2</sup>. En el caso de la amoxicilina-ácido clavulánico, parece ser la molécula de ácido clavulánico la principal responsable de la afección hepática. El hecho de que la exposición previa y posterior a amoxicilina<sup>3,7,9,11,13</sup> no cause alteración y que la reexposición a amoxicilina-ácido clavulánico reproduzca la lesión hepática apoyarían esta teoría<sup>9,11,13,14</sup>. También existen casos de afección hepática por amoxicilina sola<sup>15,16</sup>, con una incidencia de 0,3 por 10.000 prescripciones frente a 1,7 en el caso de la amoxicilina-ácido clavulánico<sup>9</sup>.

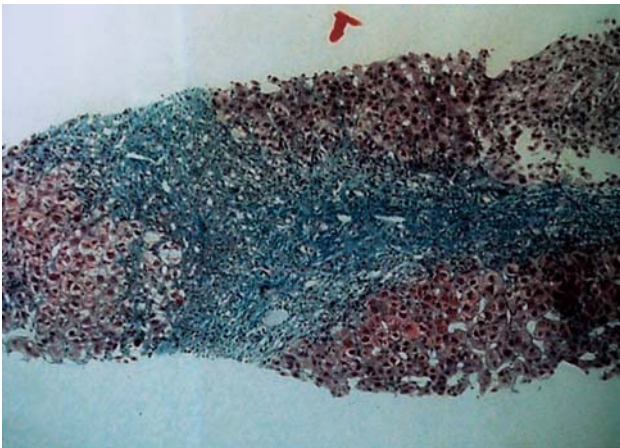


Fig. 2. Biopsia hepática. Parénquima hepático en el que se observa una amplia banda de tejido conectivo fibroso, separando nódulos hepatocitarios (T-M, 20).

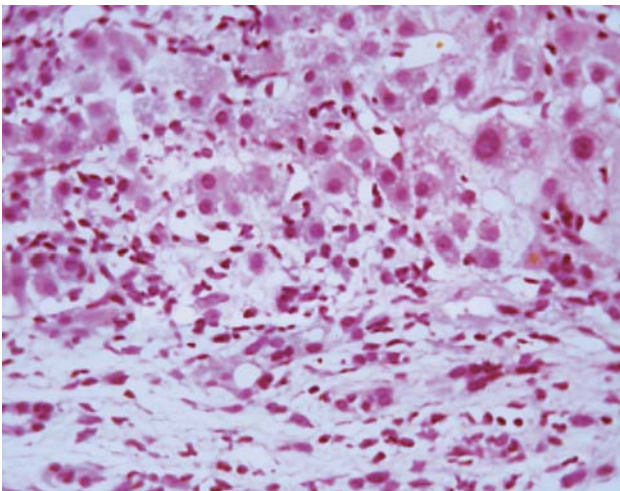


Fig. 3. Biopsia hepática. Parénquima hepático en el que se observan fenómenos de erosión en el borde del nódulo hepatocitario, infiltrado inflamatorio linfocitario discreto y proliferación de conductillos biliares (H-E, 40).

El período de latencia entre el inicio de la terapia hasta el comienzo de los síntomas o de las alteraciones analíticas oscila entre 2 y 45 días, con una media aproximada de 27 días. En nuestro caso, el lapso de tiempo fue de aproximadamente 35 días con respecto a la primera exposición al fármaco. La existencia de un período ventana tan prolongado dificulta el diagnóstico, favoreciendo la posibilidad de nuevas reexposiciones. Sería por tanto conveniente suspender o no administrar fármacos no imprescindibles para el paciente hasta que no se complete el estudio etiológico. Por otra parte, una historia clínica detallada, sobre todo si las exploraciones complementarias son negativas, aumentaría el rendimiento diagnóstico en los casos de alta sospecha de hepatotoxicidad.

Los factores de riesgo que favorecen la toxicidad hepática por fármacos se relacionan con la edad, aumentando en los mayores de 55 años, siendo muy raros en niños, y el sexo, ya que afecta más frecuentemente al varón, siendo sin embargo la toxicidad por fármacos más frecuente en general en el sexo femenino<sup>17</sup>. Del mismo modo, la existencia de dos o más exposiciones, como ocurrió en nuestro caso, hace que el riesgo de lesión hepática sea 3 veces mayor<sup>9</sup>. Los tratamientos prolongados también están relacionados con mayor riesgo de hepatotoxicidad<sup>3</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son ictericia, con cifras de bilirrubina variable, que llegó en nuestro caso a 31 mg/dl, así como prurito intenso y rebelde al tratamiento. Otras manifestaciones más inespecíficas son: astenia, náuseas, vómitos y molestias abdominales vagas. Desde el punto de vista analítico, en la mayoría de los casos predomina la colestasis, con cifras elevadas de bilirrubina, sobre la citólisis, no siendo así en nuestro paciente, donde las cifras de transaminasas llegaron a alcanzar valores de más de 1.000 U/l. Se han descrito manifestaciones extrahepáticas, como pancreatitis aguda<sup>8</sup>, nefritis intersticial y sialoadenitis<sup>14</sup>.

Desde el punto de vista histológico, la lesión que se encuentra con más frecuencia es la colestasis de predominio centrolobulillar o panlobulillar, además de infiltrado inflamatorio con linfocitos, neutrófilos y eosinófilos de predominio portal, con escasa necrosis. Otras lesiones observadas son la proliferación ductal-ductular, colangitis crónica o granulomas. Las indicaciones de la biopsia hepática son restringidas<sup>18</sup>. En nuestro caso se realizó en dos ocasiones. La primera, ante el cuadro de hepatitis aguda de etiología incierta con objeto de determinar el cobre y el hierro hepáticos. La segunda ante la evolución tórpida del cuadro y los signos ecográficos sugerentes de desarrollo de cirrosis.

No existe ningún tratamiento establecido, salvo la supresión del fármaco. Algunos trabajos sugieren que el ácido ursodesoxicólico podría mejorar las cifras de bilirrubina, así como la astenia y el prurito en las formas colestásicas<sup>19-23</sup>. También se ha considerado la utilización de corticoides, especialmente en los casos de fenómenos de hipersensibilidad, sobre todo si no hay mejoría en un período de 2-3 meses, si bien es necesaria la realización de estudios controlados que valoren su eficacia<sup>19</sup>.

Aunque la toxicidad hepática de la amoxicilina-ácido clavulánico es poco frecuente en comparación con el número de prescripciones realizadas diariamente por el clínico, sería necesario tener en cuenta este aspecto, sobre todo en aquellos grupos considerados de riesgo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000;84:1275-311.
2. 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.
3. Larrey D, Vial T, Micaleff A, Babany G, Morichau-Beauchant M, Michel H, et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination: report of 15 cases. *Gut* 1992;33:368-71.

4. Iravani A, Richard GA. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefaclor in the treatment of urinary tract infections and their effects on the urogenital and rectal flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:107-11.
5. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
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. Riley NG, Fleming KA, Chapman RWG. Focal destructive cholangiopathy associated with amoxicillin-clavulanic acid (augmentin). *J Hepatol* 1995;23:278-82.
8. Galindo C, Buenestado J, Reñé JM, Piñol MC. Pancreatitis aguda asociada a hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:597-600.
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. Hebbard GS, Smith KGC, Gibson PR, Bhathal PS. Augmentin induced jaundice with a fatal outcome. *Med J Aust* 1992;156:285-6.
11. Stricker BH, Van Der Broek JWG, Keuning J, Eberhardt W, Houben HGJ, Johnson M, et al. Cholestasis hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (augmentin). *Dig Dis Sci* 1989;34:1576-80.
12. Nathani MG, Mutchnick MG, Tynes DJ, Ehrinpreis MN. An unusual case of amoxicillin-clavulanic acid-related hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1363-5.
13. Caballero AM, Valenzuela M, Martín JL, Guilarte J. ¿Hepatotoxicidad por amoxicilina, clavulánico o ambos? *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:45-6.
14. Hautekeete ML, Brenard R, Horsmans Y, Henrion J, Verbist L, Derue G, et al. Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 1995;22:71-7.
15. Davies MH, Harrison MF, Elias E, Hubscher SG. Antibiotic associated acute vanishing bile duct syndrome: a pattern associated with severe, prolonged, intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 1994;20:112-6.
16. Bolzan H, Spatola J, Castelletto R, Curciarello J. Colestasis intrahepática inducida por amoxicilina sola. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:237-9.
17. Thomson JA, Fairley CK, Ugoni AM, Forbes AB, Purcell PM, Desmond PV, et al. Risk factors for the development of amoxicillin-clavulanic acid associated jaundice. *Med J Aust* 1995; 162:638-40.
18. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32 (Suppl 1):77-88.
19. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced liver disease. Current treatment options in *Gastroenterology* 2000;3:457-62.
20. Katsinelos P, Vasiliadis T, Xiarchos P, et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxicillin clavulanate potassium (augmentin) induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:365-8.
21. Parés A, Rodés J. Ácido ursodesoxicólico: una alternativa para el tratamiento de la colestasis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 1996;19:58-67.
22. Piotrowicz A, Polkey M, Wilkinson M. Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis. *J Hepatol* 1995;22:119-20.
23. Soza A, Riquelme F, Álvarez M, Duarte I, Glasinovic JC, Arrese M. Hepatotoxicity by amoxicillin/clavulanic acid: case report. *Rev Med Chil* 1999;127:1487-91.