



HEPATITIS AGUDA COLESTÁSICA INDUCIDA POR AMOXICILINA-CLAVULÁNICO

Sr. Director: La amoxicilina es uno de los antibióticos más empleados en España. Además de las prescripciones facultativas, hay un alto consumo de este fármaco en forma de automedicación. Aunque se considera un fármaco relativamente seguro, su combinación con ácido clavulánico hace que aumenten las reacciones adversas y las lesiones hepáticas¹.

A continuación presentamos el caso de un paciente joven con una hepatitis aguda colestásica grave, tras la toma de amoxicilina-clavulánico (AC). Paciente de 36 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de psoriasis, dermatitis seborreica, vitiligo, crisis convulsiva única y pancreatitis de origen etílico hace 7 años. Ex bebedor de más de 100 g de alcohol al día (abstinencia de 2 meses), en tratamiento para la deshabitación alcohólica. No ha recibido transfusiones de sangre, no consume drogas y no tiene antecedentes familiares ni personales de enfermedad hepatobiliar. Sigue tratamiento con lamotrigina, venlafaxina, vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, tiaprida, carbimida cálcica y ketazolam. No toma productos de herboristería. Acude al servicio de urgencias por presentar fiebre, odinofagia y disfagia de 2 días de evolución, tras la toma de AC 875/125 mg cada 8 h, durante 3 días (automedicación), a causa de un dolor faríngeo. A su vez aparecieron lesiones cutáneas en las manos, los antebrazos y las piernas, compatibles con un eritema multiforme. En la exploración oral se apreció una candidiasis florida con un intenso muguet, por lo que se prescribió nistatina oral y fluconazol (probable esofagitis candidiásica). A los 10 días acude de nuevo a la consulta al presentar astenia, prurito, coluria e ictericia franca, sin dolor abdominal, febrícula sin escalofríos ni tiritona; no presentaba náuseas ni vómitos. La analítica mostró: leucocitos 13.700 3 10⁹/l, eosinófilos 26%, AST 125 U/l, ALT 128 U/l, FA 539 U/l, GGT 771 U/l, bilirrubina total (BT) 18,74 mg/dl, bilirrubina directa (BD) 14,66 mg/dl y actividad de protrombina del 90%. Las serologías de los virus de las hepatitis A, B y C, incluido el ARN-VHC fueron negativas. Otras posibles causas fueron descartadas: serología negativa para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple, virus de la inmunodeficiencia humana, anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondrias.

Durante el ingreso hospitalario el paciente permaneció asintomático, con mejoría del cuadro candidiásico, tolerando la dieta oral. Ante la sospecha clínica de hepatitis aguda colestásica de probable origen tóxico, se suspendieron todos los medicamentos potencialmente hepatotóxicos, incluidos el fluconazol y la lamotrigina. Aunque el paciente no presentó alteraciones del nivel de conciencia ni ascitis, la función hepática fue empeorando de forma paulatina, hasta alcanzar una BT de 32,57 mg/dl (BD de 28,8 mg/dl), con una actividad de protrombina en descenso. Por este motivo, se trasladó a la unidad de trasplante hepático del hospital de referencia, donde permaneció 2 semanas en observación con buena evolución. Se completó el estudio con una biopsia hepática, informada como necrosis centrolobulillar, infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos y esteatosis microvesicular.

En la actualidad, tras 2 meses desde el inicio del cuadro clínico, el paciente está asintomático y con valores de AST, ALT, FA, GGT y bilirrubina total dentro de los límites de la normalidad. La causalidad farmacológica del daño hepático se vio reforzada al obtenerse 9 puntos en el índice CIOMS (diagnóstico altamente probable).

El diagnóstico de hepatotoxicidad es todavía un reto para los clínicos. Para el establecimiento de causalidad es necesario tener evidencias de la exposición a un determinado fármaco (potencialmente hepatotóxico), excluir otras posibles causas y presentar criterios «positivos» (manifestaciones de hipersensibilidad, biopsia, efecto de la retirada y reexposición, escalas diagnósticas, etc.)². Dado el aumento de la esperanza de vida, cada día hay más pacientes con múltiples tratamientos, por lo que la relación temporal entre el agente sospechoso y la clínica es de vital importancia para detectar el fármaco responsable de la hepatotoxicidad. Se dispone de múltiples publicaciones sobre el potencial hepatotóxico de AC^{3,4}. Esta asociación farmacológica es la causa de hepatotoxicidad imprevisible más frecuente en los adultos españoles, ya que representa un 14% de todos los casos registrados⁵. La colestasis con signos de hipersensibilidad es el tipo de daño hepático más frecuentemente asociado con AC⁵. Aunque en el caso descrito no fue así, la edad es uno de los determinantes más importantes en la expresión bioquímica de la hepatotoxicidad asociada a AC. Los pacientes jóvenes (menores de 55 años) presentan con mayor frecuencia citólisis, mientras que los mayores manifiestan una reacción más colestásica o mixta⁶. El tratamiento consiste en la retirada del agente causal⁶.

toxicidad asociada a AC. Los pacientes jóvenes (menores de 55 años) presentan con mayor frecuencia citólisis, mientras que los mayores manifiestan una reacción más colestásica o mixta⁶. El tratamiento consiste en la retirada del agente causal⁶.

JOSÉ LUIS DOMÍNGUEZ JIMÉNEZ^a, MIGUEL MARÍN MORENO^a, ENRIQUE BERNAL BLANCO^a, JUAN JESÚS PUENTE GUTIÉRREZ^b, SANDRA GUIOTE MALPARTIDA^b Y MANUEL DE LA MATA GARCÍA^c

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Alto Guadalquivir. Andújar. Jaén. España.
^bServicio de Anestesiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.
^cServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

BIBLIOGRAFÍA

- García 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.
- Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez C, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology.* 2001;33:123-30.
- Larrea 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.
- Fontana RJ, Shakil AO, Greeson JK, Boyd I, Lee WM. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1785-90.
- Lucena MI, Andrade R, Fernández MC, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology.* 2006;44:850-6.
- Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;354:731-9.



TUBERCULOSIS RECTAL QUE SIMULA UN CÁNCER DE RECTO

Sr. Director: La tuberculosis intestinal es una entidad cuya incidencia se está incrementando en nuestro medio, en parte debido a la afluencia de inmigrantes de áreas donde la tuberculosis es endémica y a la epidemia de sida. Sus manifestaciones clínicas suelen ser vagas e inespecíficas, y puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica. El dolor abdominal, de características inespecíficas, suele ser el síntoma más frecuente, en el 80-90% de los pacientes. Otras manifestaciones clínicas, como anorexia, astenia, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, obstrucción del intestino delgado¹, diarrea, estreñimiento o rectorragias^{2,3}, también pueden ser una forma de presentación. El sangrado digestivo en forma de melenas, aunque de forma muy infrecuente, también puede ser el motivo de consulta del paciente⁴. En el 25-50% de los pacientes se puede palpar una masa abdominal en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Los hallazgos radiológicos suelen ser inespecíficos: en el enema opaco pueden apreciarse ulceraciones mucosas y estenosis en el intestino delgado, deformidades en el ciego e incompetencia de la válvula ileocecal; en la tomografía computarizada, el hallazgo más frecuente es el engrosamiento concéntrico de la pared ileocecal, con o sin dilatación del intestino proximal. En el mesenterio adyacente se pueden apreciar las típicas adenopatías con un centro hipodenso, reflejo de la necrosis caseosa. En la colonoscopia suelen observarse úlceras⁵, estenosis, nódulos, seudopólipos, bandas fibrosas, fístulas y deformidades en la válvula ileocecal. Las úlceras tuberculosas suelen ser circunferenciales y estar rodeadas por mucosa inflamada. Por todo ello, la enfermedad de Crohn representa su principal diagnóstico diferencial⁶. En efecto, la presencia de fístulas anales obliga a descartar siempre una tuberculosis rectal, aunque ésta es una localización muy rara de la tuberculosis intestinal⁷. Un elevado número de casos precisa tratamiento quirúrgico, y el diagnóstico se puede confirmar realizando un estudio histológico⁸ y cultivando las muestras obtenidas en el acto operatorio.

A continuación presentamos el caso de una paciente de 87 años de edad, que consulta por clínica de tenesmo y rectorragias de varios meses de

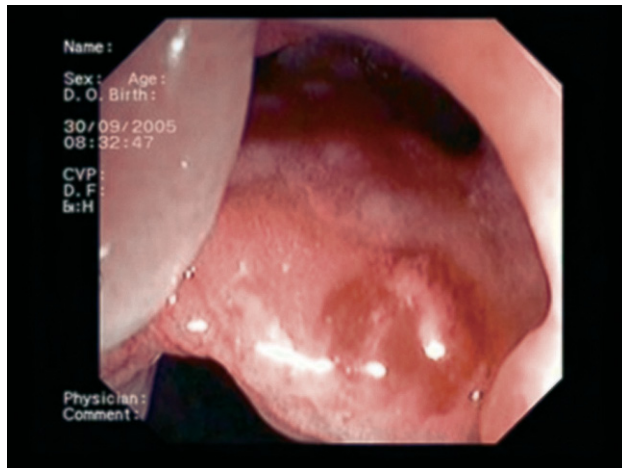


Fig. 1. En la imagen endoscópica se aprecia una masa que ocupa gran parte de la luz rectal, aunque sin impedir la progresión del endoscopio. Se aprecia una ulceración y un sangrado fácil al roce del endoscopio, hallazgos que sustentan el diagnóstico inicial de neoplasia rectal.

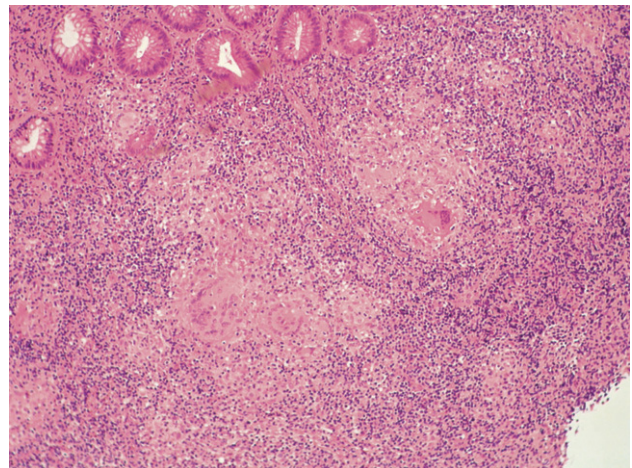


Fig. 2. El estudio histológico revela la presencia de granulomas, sin necrosis caseosa patente, y sin ninguna evidencia de infiltración neoplásica.

evolución. La exploración del abdomen es anodina y en el tacto rectal se palpa una masa dura que afecta prácticamente a toda la circunferencia de la ampolla rectal. Con la sospecha de una neoplasia rectal, se remite a la paciente para la realización de una rectoscopia. A partir de 3-4 cm del margen anal se pone de manifiesto una masa de unos 5 cm de longitud, de aspecto infiltrativo, con superficie ulceronecrotica y con sangrado fácil al roce del endoscopio. La lesión no obstruye la luz intestinal, lo que permite la progresión del endoscopio (fig. 1). En las biopsias obtenidas se observa una intensa colitis granulomatosa, con cambios concordantes con isquemia, pero sin ninguna evidencia de infiltración neoplásica (fig. 2). La tinción de Zielh no puso de manifiesto bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), pero la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para micobacterias y el cultivo para tuberculosis resultaron positivos. Con este diagnóstico se inició tratamiento con tuberculostáticos, que se prolongó durante 12 meses. La clínica de la paciente remitió completamente desde el quinto mes de tratamiento, pero pudimos realizarle un estudio endoscópico de control porque sufrió un accidente cerebrovascular con graves secuelas.

La tuberculosis rectal es una entidad muy rara⁷, cuyo diagnóstico exige la demostración de la infección por micobacterias, ya que su aspecto puede simular otros procesos, como úlcera rectal solitaria⁵ o neoplasias⁹. El diagnóstico diferencial de la tuberculosis intestinal en su localización más frecuente, ileocecal, incluye la actinomicosis, la amebiasis, la infección por *Yersinia* enterocolítica, la enfermedad de Crohn⁶ y las neoplasias malignas, como el linfoma intestinal y el adenocarcinoma colorrectal. El diagnóstico definitivo se basa en el estudio histológico, la demostración mediante la tinción de Ziehl-Neelsen de la presencia de BAAR y el cultivo. Por tanto, la colonoscopia con toma de biopsias es la técnica de elección en el diagnóstico, ya que es la que facilita la obtención de material para el estudio. El estudio anatomopatológico suele poner de manifiesto granulomas con necrosis caseosa⁸, úlceras y una importante inflamación submucosa, características que nos permiten diferenciar esta entidad de la enfermedad de Crohn. La PCR del material de biopsia puede ser fundamental para el diagnóstico, ya que es más sensible y específica que el cultivo ordinario, y además los resultados pueden obtenerse en 48 h. Los hallazgos histológicos no fueron los más característicos, pero se excluyeron todas las demás posibilidades diagnósticas. El tratamiento se basa en los fármacos antituberculosos habituales, generalmente similar al de la tuberculosis pulmonar. El incumplimiento terapéutico es el principal determinante de recidiva. Durante el tratamiento puede observarse, como complicación, la perforación del segmento intestinal afectado, por necrosis de la masa inflamatoria¹⁰. La cirugía se reserva para los casos en que se producen complicaciones, como el sangrado masivo, la obstrucción intestinal y la aparición de estenosis múltiples y largas, con escasa respuesta al tratamiento médico con menor frecuencia, hecho muy frecuente en la afectación rectal¹¹. La cirugía debe ser conservadora; en las estenosis podría ser una buena opción las estricturoplastias o incluso la dilatación endoscópica con balón, para estenosis cortas y fibrosas. Aunque la experiencia es escasa, esta técnica parece segura y podría evitar la cirugía en estos supuestos.

En definitiva, la tuberculosis rectal es una entidad poco frecuente, que debe tenerse en cuenta ante el hallazgo de una masa rectal, en la que el diagnóstico definitivo exige la demostración de la infección por micobacterias.

DAVID MARTÍNEZ ARES^a, REBECA LONGUEIRA SUÁREZ^b,
IGNACIO MARTÍN-GRANIZO BARRENECHEA^a, JOSÉ ANTONIO
DÍAZ PEDREIRA^a, PAZ SANTIAGO FREIJANES^d
Y ABEL PALLARÉS PERAL^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Xeral-Cies. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^bServicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Xeral-Cies. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^cServicio de Neumología. Complejo Hospitalario Xeral-Cies. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^dServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Xeral-Cies. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

BIBLIOGRAFÍA

- Brandt MM, Bogner PN, Franklin GA. Intestinal tuberculosis presenting as a bowel obstruction. *Am J Surg*. 2002;183:290-1.
- Sharma R, Minhas SS, Bahl L. Large bowel tuberculosis presenting with bleeding per rectum. *Indian J Pediatr*. 1996;63:270-1.
- Monkemuller KE, Lewis JB Jr. Massive rectal bleeding from colonic tuberculosis. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1439-41.
- Namisaki T, Yoshiji H, Fujimoto M, Kojima H, Yanase K, Kitade M, et al. Two cases of colonic tuberculosis presenting with massive melena. *Int J Clin Pract*. 2004;58:1162-4.
- Salazar Ventura S, Ramos Barrientos M. Solitary rectal ulcer: a case review. *Rev Gastroenterol Peru*. 2002;22:173-6.
- Lau CF, Wong AM, Yee KS, Loo CK, Hui PK, Lam KM. A case of colonic tuberculosis mimicking Crohn's disease. *Hong Kong Med J*. 1998;4:63-6.
- Sahoo D, Mahapatra MK, Salim S. Rectal tuberculosis: a rare case. *Trop Gastroenterol*. 2004;25:84-5.
- Puri AS, Vij JC, Chaudhary A, Kumar N, Sachdev A, Malhotra V, et al. Diagnosis and outcome of isolated rectal tuberculosis. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:1126-9.
- Gupta AS, Sharma VP, Rathi GL. Ano-rectal tuberculosis simulating carcinoma. *Am J Proctol*. 1976;27:33-8.
- Leung VK, Chu W, Lee VH, Chau TN, Law ST, Lam SH. Tuberculosis intestinal perforation during anti-tuberculosis treatment. *Hong Kong Med J*. 2006;12:313-5.
- Das PC, Radhakrishna K, Rao PL. Rectal stricture: a complication of tuberculosis. *J Pediatric Surg*. 1996;31:983-4.