

Paciente con fracaso hepático agudo tras toma de Amoxicilina-Acido Clavulánico

Isabel Ponce García^a, Nuria Arráez Ruiz^b, Ignacio Hermida Lazcano^c

^a Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Zona III de Albacete.

^b Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Zona V-A de Albacete.

^c Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Correspondencia:
Isabel Ponce García.
C/ Ricardo Castro nº7, 3º Derecha, 02001-Albacete.
Tfno: 620157823, e-mail:
isabelponce81@hotmail.com

Recibido el 13 de junio de 2007.

Aceptado para su publicación el 27 de agosto de 2007.

RESUMEN

La amoxicilina-clavulánico es un antibiótico muy utilizado en la práctica clínica para el tratamiento de infecciones de origen bacteriano, debido a su amplio espectro y buena tolerancia. Presentamos el caso de un paciente que sufrió un fracaso hepático agudo como efecto secundario a la toma de dicho fármaco. Consideramos oportuna la comunicación de este caso por la gran frecuencia de utilización de este antibiótico y su potencial toxicidad hepática.

Palabras clave. Fracaso Hepático Agudo. Amoxicilina-Clavulánico.

ABSTRACT

Patient with acute hepatic failure after taking Amoxicillin-Clavulanic acid

The amoxicillin-clavulanic acid combination is an antibiotic commonly used in clinical practice for the treatment of infections of bacterial origin, due to its wide spectrum and good tolerability. We report a case of acute hepatic failure secondary to the use of amoxicillin-clavulanic acid. Although hepatotoxicity is a rare adverse effect of this antibiotic, due to the drug's high frequency of use we consider this case should be reported.

Key words. Acute Hepatic Failure, Amoxicillin-Clavulanic.

INTRODUCCIÓN

La amoxicilina-clavulánico es una combinación de penicilina semisintética con un inhibidor de beta-lactamasas, que se introdujo a la práctica clínica en 1981, comercializándose en 1984. Cuatro años después se publicó el primer caso de hepatitis tóxica secundaria a dicha asociación¹. Se han descrito para este fármaco tres mecanismos posibles de hepatotoxicidad: colestasis, lesión hepatocelular y mezcla de ambas. La forma clínica más frecuente (75% de casos) es la colestásica, en la que se objetivan niveles elevados de bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transpeptidasa; la aparición de hepatitis con una elevación predominante de los niveles séricos de transaminasas es una forma de presentación rara.

La hepatotoxicidad se suele manifestar clínicamente por ictericia que se detecta cuando los niveles séricos de bilirrubina son superiores a 2-3 mg/dl. Como es bien conocido, la ictericia se puede clasificar atendiendo a su causa en pre-hepática, hepatocelular y colestásica (tabla 1).

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Varón de 64 años que acudió a urgencias por fiebre e ictericia. Como antecedentes personales destacaban alergia a aminoglucósidos, tetraciclinas y contrastes yodados, dislipemia en tratamiento con estatinas, hiperuricemia sin tratamiento, ex fumador y bebedor esporádico de cerveza. Ingresado en Mayo-2003 por dolor torácico, se realizó una coronariografía que objetivó oclusión completa de DA proximal, realizándose ACTP con colocación de stent. No había recibido transfusiones sanguíneas previamente. Tratamiento habitual: atorvastatina, bisoprolol, nitroglicerina, AAS y omeprazol.

Tres días antes de su atención en el hospital se realizó una exodoncia de una muela del juicio, y se inició tratamiento con amoxicilina-clavulánico. A las 24 h comenzó con clínica de escalofríos, tiritona y fiebre de hasta 39°C, que no cedió con tratamiento antitérmico, por lo que acudió a urgencias, decidiéndose su ingreso hospitalario.

En la exploración física se objetivó una tensión arterial de 90/50, temperatura de 38'8°C, subictericia conjuntival y leve exudado en la zona de la extracción, siendo el resto de exploración

normal. Como pruebas complementarias de inicio se solicitó una analítica, donde se vio normalidad en las tres series celulares y función renal conservada; enzimas hepáticas alteradas: GOT 382 U/L, GPT 571 U/L, GGT 712 U/L, FA 1112 U/L, LDH 546 U/L, bilirrubina 6,3 mg/dL (BD 3,5 mg/dL, BI 2,8 mg/dL), con urobilinógeno y bilirrubina en la orina; los hemocultivos fueron negativos y una ecografía abdominal mostró signos de hepatopatía difusa sin otras alteraciones. Ante estos resultados se realizaron las siguientes pruebas para estudio de su hepatopatía: serología para VHA, VHC y Coxiella (negativas), VHB y VEB (positivos, compatibles con infección pasada), cobre y ceruloplasmina (normales), ferrocínica (normal), proteinograma (no pico monoclonal), inmunoglobulinas (normales), alfa1-antitripsina (normal), hormonas tiroideas (normales), marcadores tumorales (normales), ECA normal, ANA (positivo moteado 1/40), anti-LKM

negativos, RM abdominal y colangio-RMN (hígado compatible con depósito férrico, resto normal), TAC abdominal (normal).

Tras su atención en urgencias y con la sospecha de síndrome febril y bacteriemia de foco dentario, se decidió continuar el tratamiento con amoxicilina-clavulánico de forma empírica, el cual se había iniciado ambulatoriamente. En los días sucesivos el paciente experimentó un aumento de la ictericia con mayor elevación de la bilirrubina y de las enzimas de colostasis, y con cierta tendencia a la mejoría de las enzimas de citolisis. La fiebre fue disminuyendo de intensidad hasta su desaparición; ante la sospecha de un origen tóxico de la afectación hepática, se retiró de forma progresiva prácticamente toda la medicación que llevaba el paciente (bisoprolol, atorvastatina, omeprazol y posteriormente amoxicilina-clavulánico). A pesar de la retirada de la medicación, la

Hiperbilirrubinemia no conjugada:

1. Aumento producción bilirrubina:
 - Hemólisis.
 - Eritropoyesis ineficaz.
 - Transfusiones sanguíneas.
 - Reabsorción de hematomas.
2. Déficit de transporte plasmático y captación hepática.
 - Rifampicina.
 - Contrastes radiológicos.
 - Probenecid.
 - Ácido favispídico.
3. Alteración conjugación de la bilirrubina:
 - Ictericia fisiológica del RN.
 - Enfermedad de Gilbert.
 - Enfermedad de Crigler-Najjar.

Hiperbilirrubinemia mixta:

1. Daño hepatocelular agudo:
 - Hepatitis viral.
 - Hepatotoxinas (etanol, acetaminofeno, setas: amanita).
 - Fármacos (isoniazida, metildopa).
 - Isquemia (hipotensión, oclusión vascular).
 - Trastornos metabólicos: Wilson, Reye.
 - Relacionada con el embarazo: hígado graso agudo del embarazo, eclampsia.
2. Lesión hepatocelular crónica:
 - Hepatitis viral crónica.
 - Hepatotoxinas: etanol, cloruro de vinilo, vitamina A.
 - Hepatitis autoinmune.
 - Metabólica: Wilson, hemocromatosis, déficit alfa1-antitripsina.

Hiperbilirrubinemia conjugada:

1. Sin colestasis, por déficit en excreción canalicular:
 - Dubin-Johnson.
 - Enfermedad de Rotor.
2. Colestasis intrahepática:
 - Trastornos infiltrativos difusos: enfermedades granulomatosas (micobacterias, sarcoidosis, linfomas, toxicidad farmacológica y Weneger), amiloidosis, enfermedades malignas (carcinoma hepático o metastásico, colangiocarcinoma intrahepático), quistes hepáticos.
 - Inflamación conductillos biliares intrahepáticos o tractos portales: cirrosis biliar primaria o secundaria, colangitis esclerosante, enfermedades congénitas (Caroli, Alagille), enfermedad injerto contra huésped, fármacos (clorpromazina, eritromicina, clopropamida, metamizol), Síndrome del aceite tóxico.
 - Trastornos de fisiopatología desconocida, probablemente multifactorial: colestasis recurrente benigna, colestasis recurrente del embarazo, colestasis postoperatorias, fármacos (ACO, fenotiazidas, anabolizantes, amoxicilina-clavulánico), nutrición parenteral total, infecciones bacterianas, sepsis, hemólisis, hepatitis agudas, insuficiencia cardíaca y otras causas de congestión hepática, hipertiroidismo.
3. Colestasis extrahepática, por obstrucción de la vía biliar:
 - Coledocolitiasis.
 - Trastornos intrínsecos de conductos biliares: inflamación/ infección (colangitis esclerosante primaria, colangiopatía del SIDA, estenosis postoperatorias, QMT arterial hepática), neoplasias.
 - Compresión extrínseca del árbol biliar: neoplasias (cáncer páncreas, linfadenopatías metastásicas, hepatoma), pancreatitis, aumento del tamaño de la vasculatura circundante (aneurisma arterial, cavernoma portal).

Tabla 1. Etiología de la ictericia (texto modificado de Blanco-Echevarría A y Cols. Manual de diagnóstico y Terapéutica Médica. 5ª ed. Madrid: Hospital Universitario 12 Octubre; 2003)

	<i>Icteria pre-hepática</i>	<i>Ictericia hepatocelular</i>	<i>Ictericia colestasica</i>
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Hemólisis extravascular con anemia, ictericia - Anorexia. y esplenomegalia. - Hemólisis intravascular (hemoglobinuria, hemosidenuria, insuficiencia renal aguda). 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal estado general. - Xantelasmas. - Factores epidemiológicos - Signos de fallo hepatocelular: edemas, ascitis, encefalopatía. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prurito. - Esteatorrea con frecuencia asintomática.
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> - _destrucción de hematíes: <ul style="list-style-type: none"> • _Bilirrubina indirecta (pero menor de 5-4)=> ictericia • _LDH • _Urobilinógeno en orina. • _Haptoglobina, hemopexina y HbA1C. - _eritropoyesis: <ul style="list-style-type: none"> • _Reticulocitos. • Macrocitosis y policromasia. • Hiperplasia eritroide en MO. 	<ul style="list-style-type: none"> - Transaminasas>Fosfatasa alcalina - Tiempo protombina que no mejora con Vitamina k. - _Bilirrubina directa e indirecta. 	<ul style="list-style-type: none"> - _Fosfatasa alcalina> trasaminasas. - _GGT. - _Tiempo protombina que mejora con vitamina k parenteral. - Bilirrubina directa mayor que indirecta.
Histología		<ul style="list-style-type: none"> - Infiltrado inflamatorio lobulillar o portal. - Necrosis en sacabocados. - Hialina de Mallory. 	<ul style="list-style-type: none"> - Necrosis hepatocitaria aislada, con escasos infiltrado inflamatorio portal. - Dilatación canalicular. - Trombos biliares. - Tumefacción hepatocitaria con pigmento biliar. - _Cobre.

Tabla 2. Clases de ictericia (tabla modificada de Farreras-Rozman. Principios de Medicina Interna. 15ª ed. Madrid: Harcourt; 2004)

<i>Fármacos que pueden inducir colestasis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Acido Clavulánico - AINES - Amineptina - Amitriptilina - Azatioprina - Barbitúricos - Benosaprofen - Benzodiazepinas - Carbimazol - Captopril - Ciclosporina A - Cimetidina - Clorpromazina - Cotrimoxazol - Detropropoxifeno - Enalapril - Eritromicina - Esteroides androgénicos. - Estrógenos 	<ul style="list-style-type: none"> - Fenitoina - Floxuridina - Flucloxacilina - Glibenclamida - Griseofluvina - Haloperidol - Imipramina - Ketoconazol - Metimazol - Nitrofurantoína - Penicilamina - Propiltiouracilo - Ranitidina - Sales de oro - Sulfonamidas - Sulfonilureas - Tamoxifeno - Diabendazol - Tiazidas - Warfarina

Tabla 3. Colestasis inducida por fármacos (tabla extraída de Vilardell F. Enfermedades digestivas. Tomo III: hígado y vías biliares. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 1998)

ictericia progresó, con cifras de bilirrubina que alcanzaron los 16.8mg/dl, con distribución al 50% de las fracciones directa e indirecta, y con aparición de prurito intenso, coluria y acolia. Se pautaron antihistamínicos con pobre respuesta, por lo que se indicó ácido ursodesoxicólico, con mejor resultado. En los últimos días de ingreso se constató una gran

mejoría, con disminución de coluria, prurito y cifras de bilirrubina. Ante la estabilidad clínica se decide alta hospitalaria y seguimiento ambulatorio. En las revisiones posteriores en consulta externa se objetivó una normalización completa de los parámetros de función hepática, sin recaídas en los dos años de seguimiento posteriores.

DISCUSIÓN

Se trata, por tanto, de un paciente que ingresa por fiebre e ictericia. La ictericia es una manifestación del aumento de bilirrubina, la cual está compuesta por dos fracciones: directa e indirecta. La bilirrubina directa o conjugada es hidrosoluble, por lo que cuando aumenta se puede eliminar por vía renal, produciendo coluria. La bilirrubina indirecta o no conjugada es liposoluble y circula en sangre unida a la albúmina, por lo que no puede eliminarse por el riñón, y su aumento no produce coluria. En la obstrucción biliar la ausencia de pigmentos biliares en la luz intestinal provoca acolia o hipocolia.

La etiología y las clases de ictericia se describen en las tablas 1 y 2. Observando detenidamente estas tablas, podemos comprobar que nos encontramos ante un paciente con hiperbilirrubinemia de predominio conjugado, con colestasis intrahepática, por lo que el diagnóstico diferencial debe establecerse con las entidades clínicas que originan un síndrome similar (tabla 2). De cara al diagnóstico diferencial, por su frecuencia y por la clínica de inicio habrá que descartar, en primer lugar, una hepatitis viral, mediante estudios serológicos, que en nuestro paciente fueron negativos en lo que se refiere a hepatitis viral aguda. Tampoco parece probable una hepatitis alcohólica, dado que el paciente y la familia negaban consumo importante de alcohol y en la exploración no se apreciaban otros estigmas de alcoholismo (Dupuytren, hiperplasia parotídea, etc.). No presentaba alteraciones en el hemograma y la relación GOT/GPT no era mayor de 2. Pueden también descartarse de forma razonable en nuestro paciente las posibilidades diagnósticas de una cirrosis biliar primaria, la colostasis recurrente benigna, la colangitis esclerosante primaria o enfermedades congénitas.

La forma de presentación de las enfermedades infiltrativas (enfermedades granulomatosas hepáticas, neoplasias primarias o metastásicas) es muy variable y afecta a diferentes órganos. Hay que considerar la posibilidad de ictericia en sarcoidosis y tuberculosis, pero nuestro paciente no presenta alteraciones clínicas, ni en las pruebas complementarias que nos puedan sugerir estos cuadros.

Por último, la colestasis inducida por fármacos es otro diagnóstico a considerar en nuestro paciente, dada la relación cronológica con la ingesta de amoxicilina-clavulánico. Numerosas drogas utilizadas comúnmente en la práctica clínica pueden producir una colestasis intrahepática (tabla 3). En nuestra opinión, una vez excluidas otras posibilidades² mediante los estudios analíticos y las pruebas de imagen, el diagnóstico más probable en este paciente es el de una hepatitis colestásica inducida por fármacos, y en concreto por el ácido clavulánico.

La frecuencia de los efectos adversos de la asociación amoxicilina-clavulánico es de un 4-14%, de los cuales un 90% son leves o moderados (náuseas, vómitos, diarrea y reacciones cutáneas, entre otros³). La hepatotoxicidad es infrecuente, con una incidencia

aproximada de 1-2 casos/100.000 personas expuestas^{3,13}, mayoritariamente adultos varones (relación 3:1 con respecto a mujeres^{5,7}), siendo prácticamente inexistente en niños^{4,5,7}. El riesgo de desarrollar un nuevo episodio de hepatitis por re-administración es de 1/10004. Se desconoce la patogenia de la hepatotoxicidad, pero se ha visto que el efecto adverso se debe a la molécula del ácido clavulánico, ya que una re-exposición a amoxicilina-clavulánico provoca de nuevo una hepatitis tóxica, no apareciendo ningún problema cuando se administra sólo amoxicilina^{3,4,5,9}. La asociación de hepatitis con signos de hipersensibilidad (fiebre, rash cutáneo, eosinofilia y presencia de eosinófilos y granulomas en la biopsia hepática) sugieren un mecanismo inmunoalérgico^{3,5,6,7,8}. Los factores de riesgo asociados son la edad mayor de 60 años, el sexo masculino y una duración prolongada del tratamiento (mayor de 15 días^{3,4,5,7,8}), sin embargo no lo son las enfermedades hepáticas previas o el uso de otros fármacos⁴.

La lesión hepática producida es principalmente colestásica o mixta^{3,5,6,7,8}, siendo más rara la forma hepatocelular. La biopsia hepática suele poner de manifiesto la existencia de colestasis centrolobulillar y grados variables de infiltrado inflamatorio portal y lobulillar, pero no existen lesiones patognomónicas^{8,11}. También se han descrito casos aislados de hepatitis granulomatosa y de formas ductopénicas^{8,10}. La práctica de biopsia no suele ser necesaria, ya que en la mayor parte de los casos es suficiente el control de niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas y el tratamiento sintomático y preventivo habitual³.

La enfermedad hepática se instaura generalmente en 1-6 semanas después de iniciado el tratamiento, y hasta 6 semanas después de finalizarlo^{4,5,7}. El periodo de latencia puede ser variable (rango 2-45 días^{3,5,7,8}), lo que dificulta de forma importante el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas suelen ser astenia, náuseas, fiebre, dolor abdominal e ictericia de intensidad variable con predominio de la bilirrubina directa, que suele acompañarse de prurito^{5,7,12}. El tiempo de recuperación es variable, resolviéndose la ictericia en 1-8 semanas, con normalización de todos los parámetros bioquímicos en 4-16 semanas^{6,7}. Existen escasos casos de desenlace fatal o evolución hacia síndrome del conducto biliar evanescente, cirrosis o insuficiencia hepática terminal que obligan a trasplante hepático¹². El tratamiento adecuado es la supresión del fármaco, además del tratamiento sintomático. Según Ferrando Vela et al, el tratamiento con corticoides podría estar justificado por la probable etiología inmunoalérgica en aquellos pacientes con síntomas de hipersensibilidad⁶.

Por último, podemos decir que, aunque la hepatitis tóxica es un efecto secundario infrecuente, el uso generalizado e indiscriminado de este antibiótico (al ser un fármaco muy eficaz por su amplio espectro antimicrobiano), podría aumentar la casuística en un futuro, por lo que debemos ser conscientes de su no inocuidad.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Van den Broek JW, Buennemeyer BL, Stricker BH. Cholestatiche hepatitis door de combinatie amoxicilline en clavulaanzuur (Augmentine). *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132:1495-97.
- ² Hartleb M, Biernat L, Kochel A. Drug-induced damage – a three-year study of patients from one gastroenterological department. *Med Sci Monit* 2002; 8(4):CR292-6.
- ³ Solano M, Velilla JP, Alvarez M. Hepatitis aguda asociada a la combinación de amoxicilina-ácido clavulánico. *An Med Interna* 2005; 22(7):350-1.
- ⁴ Martí J. Hepatitis colestásica por amoxicilina-ácido clavulánico con reexposición positiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(6):321-6.
- ⁵ Julve R, García A, Gómez A, Primo J, Moles JR, Hinojosa J. Lesión hepatocelular aguda inducida por amoxicilina-ácido clavulánico. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21(2):92-4.
- ⁶ Ferrando J, Sanz P, Sevilla G, Figueras P, Martín I. Insuficiencia hepática secundaria a hepatitis por amoxicilina-ácido clavulánico. Tratamiento con corticoides. *An Med Interna* 2002; 19(10):551-2.
- ⁷ Jordan T, Gonzalez M, Casado M, Suarez JF, Pulido F, Guerrero E, Estevan J. Hepatotoxicidad inducida por amoxicilina-clavulánico con evolución a cirrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(4):240-3.
- ⁸ Tirado R, Alamillo A, Polo FJ, Gómez J, Atienzar M. Hepatitis tóxica secundaria a amoxicilina-clavulánico. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93(3):187-9.
- ⁹ Mari JY, Guy C, Bejens MN, Ollangnier M. Delayed drug-induced hepatic injury. Evoking the role of amoxicillin-clavulanic acid combination. *Therapie* 2000; 55:699-704.
- ¹⁰ Bustamante M, Pérez F, Rayón M, Garca A, Berenguer J. Hepatitis colestásica por amoxicilina-clavulánico. Presentación de un nuevo caso clínico. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20(4):370.
- ¹¹ Galindo C, Buenestado J, Reñe M, Piñol MC. Pancreatitis aguda asociada a hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico. *Rev Esp Enf Digest* 1995; 87(8):597-600.
- ¹² Vilardell F. Enfermedades digestivas. Tomo III: hígado y vías biliares. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 1998.
- ¹³ Feldman-Friedman-Sleisenger. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiología, diagnóstico y tratamiento. Tomo I. 7º ed. Madrid: Médica Panamericana; 2004.
- ¹⁴ Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México: Mc Graw Hill; 2006.
- ¹⁵ Blanco-Echevarria A y Cols. Manual de diagnóstico y Terapéutica Médica. 5ª ed. Madrid: Hospital Universitario 12 Octubre; 2003.
- ¹⁶ Farreras-Rozman. Principios de Medicina Interna. 15ª ed. Madrid: Harcourt; 2004.