

## Hepatitis colestática aguda secundaria a amoxicilina-ácido clavulánico

M. ARTETA JIMÉNEZ<sup>1</sup>, C. ROSADO MARÍA<sup>2</sup>, A. PUIG RULLÁN<sup>3</sup>,  
F. GARCÍA DURÁN<sup>4</sup>, A. GÓMEZ CATURLA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Especialista Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Santa Bárbara. Puertollano.

<sup>2</sup>Especialista Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Central de Asturias.

<sup>3</sup>Especialista Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Santa Bárbara. Puertollano.

<sup>4</sup>Especialista Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Santa Bárbara. Puertollano.

### Resumen

Tras el tratamiento con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico se han comunicado diversos casos de reacciones hepáticas. A continuación se describen dos casos de hepatitis colestática aguda secundaria a amoxicilina-ácido clavulánico; tras descartar la etiología viral, autoinmune y otras causas de daño hepático. En uno de los casos, la biopsia hepática mostró infiltración inflamatoria portal y colangitis y en el otro mostró colestasis y hepatocitos con esteatosis hepática.

**Palabras clave:** Amoxicilina-ácido clavulánico. Hepatotxicidad. Reacciones adversas a medicamentos.

### Summary

Several cases of hepatic reactions have been reported following the treatment with amoxycillin-clavulanic acid combination. Two events of acute cholestatic hepatitis secondary to amoxycillin-clavulanic acid are described as follows, once that viral etiology, autoimmune and other reasons for hepatitis injury was rejected.

In one the cases, hepatic biopsy showed inflammatory infiltration portal and cholangitis; and in the other case, cholestasis and hepatocytes with hepatic steatosis were showed.

**Key words:** Amoxycillin-clavulanic acid. Hepatotxicity. Drug adverse reactions.

### INTRODUCCIÓN

La asociación amoxicilina-ácido clavulánico aumenta el espectro antibacteriano de la amoxicilina sola, incluyendo bacterias productoras de Beta-lactamasas como *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* y *Bacteroides sp.* (1).

La asociación amoxicilina-ácido clavulánico está indicada para el tratamiento a corto plazo de las infecciones bacterianas en las siguientes localizaciones: tracto respiratorio superior, tracto respiratorio inferior, tracto genitourinario e infecciones abdominales, infecciones de la piel y tejidos blandos. Siempre que se sospeche están causadas por cepas resistentes a amoxicilina productoras de Beta-lactamasas. En otras situaciones, debería considerarse la amoxicilina sola.

Los efectos secundarios, como ocurre con amoxicilina, son poco comunes y generalmente de naturaleza débil y transitoria. Las reacciones adversas descritas comprenden reacciones de hipersensibilidad, reacciones gastrointestinales, efectos hepáticos, efectos hematológicos y efectos sobre el Sistema Nervioso Central.

Entre los efectos hepáticos, se han comunicado aumentos moderados y asintomáticos de AST y de ALT y fofatasas alcalinas. También se ha comunicado hepatitis e ictericia colestática.

En el presente artículo, se presentan dos casos de hepatotoxicidad aguda por la asociación amoxicilina/ácido clavulánico. Ambos remitieron tras la supresión del fármaco.

### CASOS CLÍNICOS

#### Caso 1

Mujer de 69 años, que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de dolor epigástrico acompañado de

---

Recibido: 16-11-2000

Aceptado: 13-07-2001

Correspondencia: Marta Arteta Jiménez. Servicio de Farmacia. Hospital Santa Bárbara. C/ Malagón s/n. 13.500 Puertollano. Ciudad Real.  
E-mail: marteta@hstb.insalud.es

vómitos y prurito de subictericia cutaneomucosa. La paciente refiere haber finalizado tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico 500 mg/125 mg, cada 8 horas, durante 14 días, por un cuadro de infección urinaria.

Entre sus antecedentes personales destacan: Hipoacusia bilateral, hipertensión arterial, úlcera gástrica desde hace 20 años y colecistectomía realizada hace 5 años.

A la exploración destaca: subictericia conjuntival, y abdomen doloroso a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho y hepatomegalia dolorosa de II traveses.

La analítica al ingreso es: AST: 359 IU/L, ALT: 632 IU/L, LDH: 680 IU/L, FA: 314 IU/L, GGT: 583 IU/L, BT: 3,3 mg/dl. Y fórmula con plaquetas:  $184 \times 10^9/L$ , eosinófilos:  $48.500/\mu L$ , actividad protrombina: 101%. Las determinaciones de ANA, AMA, AML, LKM-1 resultaron negativas.

Las serologías de VHA, HBs Ag, VHC, Coxiella, Epstein Barr; LMV y HIV fueron negativas.

La ecografía abdominal evidenció hepatomegalia de ecogenicidad conservada sin evidencias de LOES; ausencia quirúrgica de la vesícula biliar; vía biliar en el límite alto de la normalidad sin evidencias de litiasis.

Durante los siguientes días hubo mejoría clínica, remitiendo el dolor abdominal, persistiendo la subictericia cutaneomucosa, y los valores de la analítica. Por lo que se realizó biopsia hepática que mostró colestasis panlobular, con trombos biliares en los canalículos y pigmento biliar en los hepatocitos y células de Kupffer.

La necrosis hepatocitaria era mínima, y los espacios portales estaban infiltrados por linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y polinucleares eosinófilos en cantidad moderada (Fig.1). La colangitis era manifiesta y consistió en una infiltración inflamatoria del epitelio biliar por leucocitos polinucleares neutrófilos y eosinófilos, proliferación ductular. Además era patente la vacuolización del epitelio biliar y la presencia de núcleos irregulares y la obliteración de la luz, por necrosis del epitelio biliar. Estas lesiones son compatibles con toxicidad hepática inducida por drogas.

La paciente fue dada de alta a los 10 días de su hospitalización.

En el control ambulatorio un mes después la paciente se encontraba asintomática y con una analítica: BT: 1 mg/dl, BD: 0,3 mg/dl, AST: 38 IU/L, ALT: 36 IU/L, GGT: 48 IU/L, LDH: 319 IU/L, FA: 137 IU/L, hemograma, proteinograma y coagulación normales.

## Caso 2

Varón de 67 años, que acude al Servicio de Urgencias remitido por su médico de atención Primaria tras detectarse ictericia cutaneo-mucosa, coluria y prurito y analítica patrón de colestasis con discreta citolisis.

El paciente había desarrollado un cuadro de faringitis e

infección en oído izquierdo por el que recibió tratamiento durante 14 días con amoxicilina/ácido clavulánico 500 mg/125 mg, cada 8 horas, que finalizó 4 días previos al ingreso.

Entre sus antecedentes personales destacan: apendicectomía, herniografía inguinal izquierda, úlcera péptica y hernia de hiato.

A la exploración destacaba: ictericia cutáneo mucosa intensa.

La analítica al ingreso es: AST: 340 IU/L, ALT: 708 IU/L, LDH: 714 IU/L, FA: 315 IU/L, GGT: 1063 IU/L, BT: 7 mg/dl, BD: 4,7 mg/dL. Y fórmula con plaquetas:  $165 \times 10^9/L$ , eosinófilos:  $341.400/\mu L$ , actividad de protrombina: 101%

Las determinaciones de ANA, AMA, AML, LKM-1 y fueron negativas.

Las serologías de VHA, HBs Ag, VHC, Coxiella, Epstein Barr, LMV y HIV fueron negativas.

La ecografía abdominal evidenció un hígado de tamaño normal con hipoecogenicidad global, sin evidencia de LOES; vía biliar intra y extrahepática sin alteraciones. Se realizó biopsia hepática que puso de manifiesto: una severa colestasis panlobular (Fig. 2) con trombos biliares muy ostensibles, y la bilis citoplasmática. La necrosis hepatocitaria era mínima, sin embargo, se observaba esteatosis grasa, y los espacios portales estaban infiltrados por linfocitos, macrófagos y abundantes polinucleares eosinófilos.

Existía proliferación ductular, e infiltración del epitelio biliar por polinucleares eosinófilos, mínima vacuolización del epitelio biliar y núcleos regulares, sin pérdida de polaridad. En los sinusoides hepáticos se observaban pulinucleares eosinófilos. Estas lesiones son compatibles con toxicidad hepática por medicamentos.

El paciente fue dado de alta a los 16 días de su hospitalización.

En el control ambulatorio una semana después el paciente se encontraba asintomático presentando una

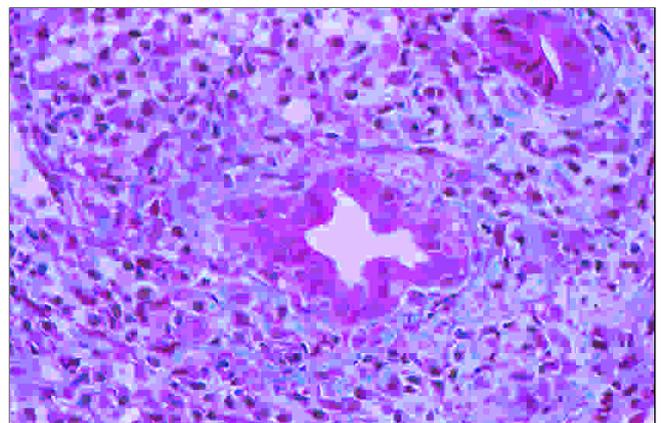


Fig. 1.- Biopsia hepática Caso 1: Infiltración inflamatoria portal y colangitis.

analítica: AST: 103 IU/L, ALT: 157 IU/L, LDH: 376 IU/L, FA: 163 IU/L, BT: 3,3 mg/dL, BD: 2,2 mg/dL, hemograma, proteinograma y coagulación normales.

## COMENTARIOS

Dentro del grupo de las penicilinas, se han descrito casos de elevación moderada de transaminasas en relación con el tratamiento de amoxicilina sola, sin embargo, el número de casos de reacciones hepáticas adversas se estima en 1 por cada 2 millones de prescripciones (2).

Tras el tratamiento con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, se han comunicado diversos casos de reacciones hepáticas que incluyen hepatitis aguda colestásica con ictericia incluso coma hepático (3-6). Los resultados del estudio epidemiológico de García Rodríguez y cols. (7) determinaron que con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, la incidencia de desarrollar daño hepático agudo es 1,7 (1,1-2,7) por 10.000 pacientes adultos (IC 95%) y el riesgo de daño hepático agudo con amoxicilina-ácido clavulánico comparado con amoxicilina sola es 6,3 (3,2-12,7) (IC95%).

En la ficha técnica (8) del producto se describe entre las reacciones adversas hepatitis e ictericia colestásica. Estas reacciones se han comunicado de forma más común con amoxicilina-clavulánico que con otras penicilinas.

El mecanismo patogénico es desconocido. Sin embargo, la frecuente asociación de hepatitis con manifestaciones de hipersensibilidad (rash cutáneo, eosinofilia periférica e infiltrado eosinofílico en las biopsias hepáticas) sugieren un mecanismo inmunoalérgico (4,9,10). La biopsia hepática de los dos pacientes ponía de manifiesto una colestasis panlobular con infiltración de los espacios porta y epitelio biliar por polinucleares eosinófilos. Dichos hallazgos coinciden con los descritos en la bibliografía por Chapoutot (9) y Wong (11).

En los dos casos hubo manifestaciones clínicas como

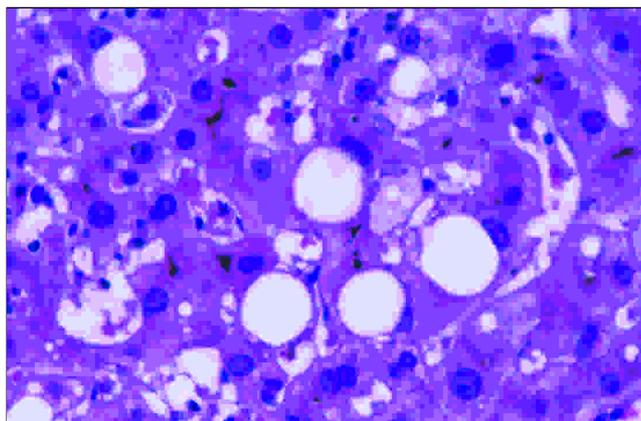


Fig. 2.- Biopsia hepática Caso 2: Colestasis y hepatocitos con esteatosis hepática.

ictericia y prurito, ambos signos relacionados con reacciones de origen inmunoalérgico (9).

El ácido clavulánico o uno de sus metabolitos parece ser el causante de la hepatotoxicidad. Por un lado, la administración de amoxicilina sola no induce la recurrencia de la hepatitis mientras que la readministración de la combinación origina una recaída (12). También se han comunicado casos de hepatitis colestásica con la combinación ticarcilina-ácido clavulánico (13).

Las reacciones hepáticas se han comunicado de forma más frecuente en pacientes mayores de 65 años y varones (3,5,10). El riesgo se incrementa con una duración del tratamiento superior a 14 días (3,5,10).

En los dos casos descritos, la edad era superior a los 65 años; y la duración del tratamiento fue de 14 días.

En conclusión, los efectos hepáticos son usualmente reversibles pero pueden ser graves y, ocasionalmente, se han comunicado muertes (14,15). Y las reacciones hepáticas se han comunicado de forma más frecuente con la asociación amoxicilina/ácido clavulánico que con amoxicilina sola.

## Bibliografía

1. Brogden RN, Carmine A, Heer RC et al. Amoxicillin / clavulanic acid a review of its pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 1981; 22: 337-362.
2. Medicine Control Agency. Cholestatic jaundice with co-amoxiclav. *Current Probl Pharmacovig.* 1993; 19: 2.
3. Reddy KR, Brillant P, Schiff Er. Amoxicillin-clavulanate potassium-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1989; 96:1135-41.
4. Ryley NG, Fleming KA, Chapman RWG. Focal destructive cholangiopathy associated with amoxicillin-clavulanic acid. *J Hepatol* 1995; 23: 278-82.
5. Larrey D, Vial T, Micallef A, Babany G, Morichau M, Michel M et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid recombinant report of 15 cases. *Gut* 1992; 33: 368-71.
6. Barrio J, Castiella A, Lobo C, Indart A, López P, García-Bengoechea M et al. Hepatitis colestásica aguda secundaria a amoxicilina-ácido clavulánico. Papel del ácido ursodesoxicólico en las colesta-

- sis inducida por drogas. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90 (7): 523-526.
7. García Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmermen HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxycillin and clavulanic acid. *Arch Inter Med* 1996; 156: 1327-1332.
  8. Ficha técnica del producto (Augmentine).
  9. Chapoutot C, Larrey D. Les hépatites et les atteintes des voies biliaires dues a l'amoxicilline-acide clavulanique. *Hepato-Gastro* 1998; 5: 45-52.
  10. Thomson JA, fair CK, Ugoni AM, Forbes AB, Purcell PM, Desmond PV et al. Risk factors for the development of amoxycillin-clavulanic acid associated jaundice. *Med J Aust* 1995; 162: 638-40.
  11. Wong F., Ryan j. Augmentine-induced jaundice. *Med J Aust* 1991; 154 (20): 698-701.
  12. Nathani MG, Mutchnick Mg, Tynes DJ. An unusual case of amoxicillin/clavulanic acid-related hepatotoxicity. *Am J Gsatroenterol* 1998; 93(8): 1363-65.
  13. Ryan J, Dudley Fj. Cholestasis with ticarcillin-potassium clavulanate. *Med J Aust* 1992; 156: 291.
  14. Hebbard GS, Smith KGC, Gibson PR et al. Augmentin-induced jaundice with a fatal outcome. *Med J Aust* 1992; 156: 285-286.
  15. Richardet JP, Mallat A, Zafrani Es et al. Prolonged cholestasis with ductopenia after administration of amoxicillin/clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 1999; 44(10): 1997-2000.