

## Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y revisión de la bibliografía

María Guadalupe Castro Martínez, Antonio Molina Corona, José Manuel Martínez Martínez, Víctor Efrén Gallardo Cabrera, María Gabriela Liceaga Craviotto\*

### RESUMEN

La lesión hepática por hepatotoxicidad secundaria a fármacos es frecuente. Su incidencia es de entre 1 caso por cada 10,000 a 100,000 recetas, lo que representa 0.1-3% de las admisiones hospitalarias; sin embargo, en nuestro medio aún se trata de un padecimiento subdiagnosticado. Puesto que la mayor parte de los fármacos se metaboliza en el hígado, la inducción de una lesión hepática es una complicación potencial cuando se tratan pacientes con "cualquier medicamento". El diagnóstico de este padecimiento requiere un alto índice de sospecha clínica. Puesto que su identificación es difícil debería sospecharse en cualquier paciente con disfunción hepática y antecedente de ingestión de medicamentos. Se reporta el caso clínico de un paciente que resultó con hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y se revisa la bibliografía relacionada con este hecho.

**Palabras clave:** hepatotoxicidad secundaria, lesión hepática, amoxicilina-clavulanato, caso clínico.

### SUMMARY

The liver injury secondary to drug hepatotoxicity is rare. Its incidence is 1 case per 10,000 to 100,000 recipes, which represents 0.1 to 3% of hospital admissions, but still in our midst is a underdiagnosed condition. Since most drugs are metabolized in the liver, inducing liver damage is a potential complication when treating patients with «any drug.» The diagnosis of this condition requires a high index of clinical suspicion. Since its identification is difficult should be suspected in any patient with liver dysfunction and a history of drug ingestion. A case of a patient who was with amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity and review the literature on this.

**Key words:** hepatotoxicity secondary liver injury, amoxicillin-clavulanate, clinical case.

**S**e reporta el caso clínico de un paciente masculino de 27 años de edad, con los siguientes antecedentes: carga genética positiva para diabetes mellitus tipo 2 por línea materna, dermatitis atópica en la infancia, rinitis alérgica hasta la actualidad, tabaquismo ocasional de 1-2 cigarrillos, ingestión de 3-5 bebidas alcohólicas cada dos meses, sin llegar a la embriaguez, inicio de la vida sexual activa a los 16 años, ocho parejas heterosexuales con utilización de preservativo.

Su padecimiento se inició con un cuadro de infección de vías respiratorias altas caracterizado por: astenia, hipodinamia, rinorrea hialina, odinofagia a sólidos y descarga retronalasal con hipertermia no cuantificada. El médico que lo valoró le prescribió tratamiento con 500 mg de amoxicilina con 125 mg de clavulanato, una tableta cada 12 horas durante 15 días. Antes de ese lapso los síntomas remitieron. A los 30 días tuvo dolor lumbar, al inicio con intensidad por escala análoga del dolor 4/10, que evolucionó a 8/10 y se acompañó de fiebre no cuantificada, náusea sin llegar a vómito y cefalea de moderada intensidad. Su médico familiar le diagnosticó: infección de vías urinarias y para ello le indicó tratamiento con 500 mg de ciprofloxacina por vía oral cada 12 horas durante cinco días. La evolución fue tórpida porque los síntomas no disminuyeron; por el contrario, alrededor de los 45 días se agregaron: astenia, hipodinamia, hiporexia e ictericia escleral y tegumentaria, acompañados de coluria, acolia, evacuaciones diarreicas intermitentes, prurito intenso y pérdida ponderal de aproximadamente 8 kg.

\* Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional 1, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dra. Ma Guadalupe Castro Martínez.  
Recibido: junio 2011. Aceptado: julio 2011.

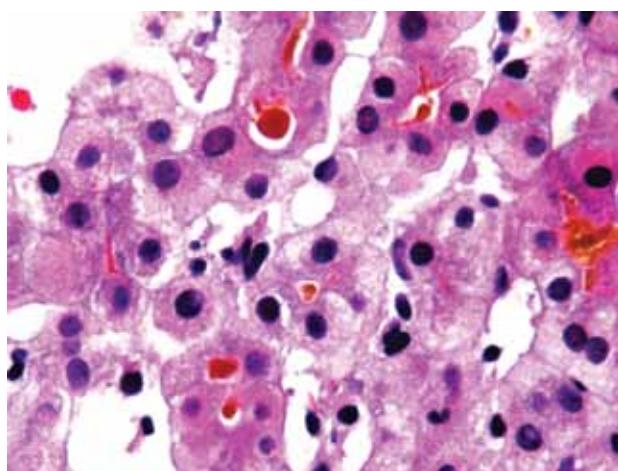
Este artículo debe citarse como: Castro-Martínez MG, Molina-Corona A, Martínez-Martínez JM, Gallardo-Cabrera VE, Liceaga-Craviotto MG. Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulanato y revisión de la literatura. Med Int Mex 2011;27(4):406-410.

En la evaluación inicial se corroboró la ictericia 3+ pero no se encontraron adenopatías ni visceromegalias y la exploración abdominal se reportó sin alteraciones.

Por todo lo anterior se inició un protocolo de estudio. La primera sospecha diagnóstica fue de: cuadro de hepatitis viral aguda. Debido a eso se le solicitaron controles séricos de enzimas hepáticas (AST 1330 UI/L, ALT 1897 UI/L, DHL 391 UI/L, FA 148 UI/L), bilirrubinas (BT 22.18 mg/dL, BD 12.34 mg/dL), pruebas de síntesis hepática (Col 182 mg/dL, Alb 2.7 g/dL, TP 14.9/12 seg, TTPa 33.3/29 seg INR 1.35), panel viral para VIH, citomegalovirus, VHB, VHC y VHA, que resultó negativo.

Durante la continuación del protocolo de estudio se solicitó un ultrasonido hepático y de las vías biliares, que reportó dilatación de la vía biliar intrahepática, sin imágenes ecogénicas; por eso se descartó enfermedad litiasica. La TAC de abdomen sólo reportó aumento de las dimensiones hepáticas, sin lesiones aparentes.

Ante la falta de un diagnóstico nosológico se buscaron otras posibles causas mediante el establecimiento de diagnósticos diferenciales. Para esto se solicitaron: un perfil inmunológico (inmunoglobulinas, complemento, anticuerpos anti ADN, anticuerpos antinucleares, p-ANCA, c-ANCA y anticuerpos antimitocondriales) que resultó negativo y un perfil de hierro con ferritina, para descartar hemocromatosis. Para concluir el protocolo de estudio se solicitó la toma de una biopsia hepática, guiada por ultrasonido doppler; se encontraron zonas de colestasis intrahepática, daño hepatocelular con infiltración linfocitaria y zonas con cambios regenerativos (Figura 1).



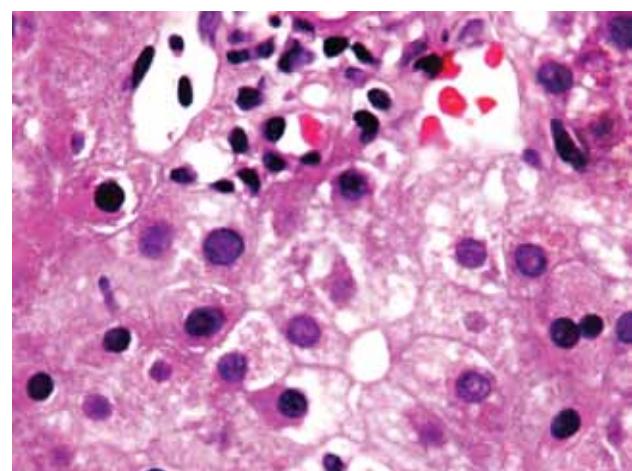
a. Colestasis intrahepática. Hematoxilina eosina

Durante el protocolo de estudio se midieron las concentraciones séricas seriados de enzimas hepáticas y se realizaron pruebas de síntesis hepática, que evolucionaron a la normalización (Cuadro 1). Los síntomas remitieron espontáneamente, sin tratamiento médico. Ante los hallazgos clínicos, histopatológicos, los antecedentes, y haber descartado causas: virales, autoinmunes, enfermedades por depósito se diagnosticó, por exclusión, hepatotoxicidad secundaria a fármacos, en particular relacionada con la administración de amoxicilina-clavulanato.

## REVISIÓN DEL TEMA

### Estadística

La lesión hepática por hepatotoxicidad secundaria a fármacos es frecuente. Su incidencia es de entre 1/10,000 a 1/100,000 recetas,<sup>1</sup> lo que representa 0.1-3% de las admisiones hospitalarias; sin embargo, en los países industrializados aún se trata de un padecimiento subdiagnosticado.<sup>2</sup> Puesto que la mayor parte de los fármacos se metaboliza en el hígado, la inducción de una lesión hepática es una complicación potencial cuando se tratan pacientes con “cualquier medicamento”.<sup>3</sup> Este problema representa la principal causa de retiro del mercado de fármacos por las autoridades de salud. En 50% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda se ha encontrado algún vínculo con la ingestión de fármacos.<sup>4</sup> El 12% de los casos de hepatotoxicidad se requiere tratamiento en una instalación hospitalaria. Entre ellos se registra una morta-



b. Daño hepatocelular con infiltración linfocitaria. Hematoxilina eosina

Figura 1. Biopsia hepática

**Cuadro1.** Pruebas de funcionamiento hepático

LAB	9-12-8	26-1-9	18-2-9	25-2-9	4-3-9	31-3-9
TGO UI/L	1330	125	84	246	164	29
TGP UI/L	1897	153	74	119	182	37
DHL UI/L	391	120	131	147	142	123
GGT UI/L	73	23	35	39	54	35
FA UI/L	148	108	144	119	135	100
BT mg/dL	22.18	49.47	30.12	15.68	9.58	3.09
BD mg/dL	12.34	26.5	15.1	8.02	4.50	1.0
BI mg/dL	9.84	22.97	15.02	7.66	5.08	2.09
COL mg/dL		182	198	302	320	253
ALB g/dL		2.7	2.6	3.27	3.6	4.5
PROT g/dL			6.9			7.8

lidad asociada de 6%.<sup>6</sup> En Estados Unidos es la principal causa de insuficiencia hepática aguda que requiere atención en una unidad de trasplante hepático.<sup>5</sup>

La hepatotoxicidad relacionada con la administración de amoxicilina sola tiene una incidencia de 0.3/10,000 recetas; sin embargo, al combinarla con clavulanato aumenta a 1.7/10,000 recetas,<sup>6</sup> por lo que se ha establecido que la toxicidad la confiere el clavulanato. Si a los pacientes con antecedentes de algún cuadro de toxicidad debida a esta combinación de antibióticos, se les vuelve a administrar amoxicilina sola no experimentan una nueva reacción; sin embargo, si se administra junto con clavulanato, sí sobreviene un nuevo evento de hepatotoxicidad, generalmente con mayor intensidad al previo.<sup>7,8,9</sup> La incidencia es mayor en hombres, con una relación 3:1.<sup>10</sup> La mayoría de los casos se han reportado en población de 60 años de edad o más.<sup>11</sup>

### Fisiopatología

Existen dos tipos de reacciones relacionadas con toxicidad hepática originada por medicamentos: la debida a dosis de los fármacos, que representa sólo un pequeño porcentaje y la de tipo idiosincrático, que es la que sucede a dosis terapéuticas.<sup>12</sup>

Existen seis mecanismos principales causantes de lesión hepatocelular:

La alteración de la homeostasis del calcio intracelular conduce al desarreglo de las fibrillas de actina existentes en la superficie del hepatocito, que resulta en formación

de bulas en la membrana celular, con posterior rotura y lisis celular.

La “interrupción” de los filamentos puede ocurrir cerca de los canalículos, con la rotura de éstos. Esto hace que se reduzca la excreción biliar. También se asocia con la interrupción del transporte de bilis por las bombas proteicas.

Varias reacciones hepatocelulares implican al sistema del citocromo P-450 al generar reacciones de alta energía que producen enlaces covalentes entre fármaco-enzima, creando complejos proteicos no funcionales denominados aductos.

Los aductos migran hacia la superficie de la célula y son inmunogénicos y blanco de las células T citolíticas y de las citocinas.

La activación del receptor del FNT- alfa, por fármacos, a su vez inicia la vía de las caspasas e induce apoptosis.

Algunos fármacos inhiben la función mitocondrial por efecto en la beta-oxidación de las grasas y en la cadena de enzimas respiratorias para degradación de la glucosa, lo que genera acumulación de lactato y formas reactivas de oxígeno.<sup>12</sup>

En el caso de la toxicidad secundaria a amoxicilina-clavulanato, el mecanismo más identificado es el desarreglo de las fibrillas de actina; sin embargo, la formación de complejos proteicos inactivos y la inducción de inmunidad, también se ha identificado en algunos casos.<sup>13</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de este padecimiento requiere un alto índice de sospecha clínica. Puesto que su identificación es difícil

debería sospecharse en cualquier paciente con disfunción hepática y antecedente de ingestión de medicamentos.<sup>12</sup> Es decisivo realizar un buen interrogatorio en el que se indague acerca de la ingestión de medicamentos de prescripción, drogas ilícitas, autoprescripción, medicamentos naturistas o alternativos.

Luego de la primera dosis del medicamento existe un periodo de latencia que varía entre 5 y 90 días. El cuadro clínico suele incluir: astenia, hipodinamia, anorexia, náusea, fiebre, ictericia y prurito que, a su vez, pueden asociarse con dolor abdominal, pérdida de peso y migas.<sup>4,10,12,13</sup> La ictericia se inicia, en la mayoría de los casos, de cinco días a dos meses posteriores a la exposición al medicamento.<sup>14</sup> Esos síntomas suelen desaparecer en 1 a 8 semanas. Del 30 al 60% de los pacientes tiene fiebre<sup>13</sup> y prurito intenso 23% de los casos.<sup>2</sup>

Cuando el cuadro clínico ya se ha iniciado deben solicitarse: cuantificación de las concentraciones séricas de aminotrasferasas y pruebas de síntesis hepática. Con base en los resultados de esas primeras pruebas de laboratorio debe establecerse el patrón de manifestación: colestásico, daño hepatocelular a mixto y descartar todas las posibles causas vinculadas con estos.<sup>4</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad es por exclusión; por eso deben descartarse: hepatitis virales, enfermedad secundaria a la ingestión crónica de alcohol, enfermedades: autoinmunes, de la vía biliar, metabólicas o por depósito, genéticas y alteraciones hemodinámicas.<sup>15</sup> Por todo esto es necesario realizar estudios virales para: virus hepatitis A, B y C, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, que serían las causas más comunes. Además, solicitar un estudio de imagenología para valorar el hígado y la vía biliar, como: ultrasonido, TAC, resonancia magnética y CPRE. Para descartar una causa autoinmune se solicitan ANA, anticuerpos anti-músculo liso y globulinas. Además, concentraciones séricas de: ferritina, hierro sérico y capacidad fijadora de hierro para descartar hemocromatosis, ceruloplasmina para descartar enfermedad de Wilson y alfa-1-antitripsina para descartar su deficiencia.<sup>12,16,17</sup>

Existen puntos clave para sospechar el diagnóstico, como: inicio de los síntomas entre 5 y 90 días posteriores a la exposición al medicamento,<sup>12</sup> mejoría paulatina después de haber suspendido el fármaco, utilización concomitante de varios medicamentos, antecedentes de toxicidad relacionada con la ingestión previa del mismo medicamento; inicio de la ictericia entre 1 a 8 semanas posteriores a la

exposición, normalización de los valores de las enzimas hepáticas en 1 a 4 meses y ausencia de relación con otras causas.

El diagnóstico definitivo, luego de excluir las causas diferenciales, es mediante la realización de una biopsia hepática. Existen diferencias histopatológicas entre los distintos patrones de afectación hepática; el colestásico se caracteriza<sup>18</sup> por abundantes pigmentos biliares en los conductos biliares intrahepáticos, con aumento de su diámetro. También puede existir extravasación de estos pigmentos fuera del sistema biliar.<sup>19-21</sup> En el patrón de lesión hepatocelular se observa infiltración linfocítica y células de aspecto apoptósico, necróticas. También existe un patrón mixto en el que se observan cambios relacionados con ambos. En la hepatotoxicidad secundaria a amoxicilina-clavulanato predomina el patrón colestásico y, en menor porcentaje, el mixto.<sup>19,20</sup>

### Tratamiento

El tratamiento radica, principalmente, en la suspensión del fármaco además del tratamiento sintomático.<sup>1,4,6,12,13</sup> En casos de reacción alérgica pueden administrarse corticosteroides. El ácido ursodesoxicólico se indica ante casos de patrones colestásicos; sin embargo, no existe evidencia que apoye su eficacia.<sup>22</sup> En caso de alguna complicación, como una coagulopatía con INR  $\geq$  igual a 1.5 o datos de encefalopatía el paciente debe referirse a un centro de trasplante hepático.<sup>12</sup>

### Evolución

En la mayoría de los casos, la hepatotoxicidad se alivia espontáneamente al suspender el fármaco que la provocó, con disminución de la ictericia en las siguientes 1 a 8 semanas; sin embargo, las concentraciones de enzimas hepáticas regresan a valores normales en un periodo de 1 a 4 meses.<sup>20</sup> Existe un pequeño grupo de pacientes que evoluciona como si tuvieran colangitis destructiva, con disminución del número de ductos biliares interlobulares que producen la colestasis crónica.<sup>2</sup>

### REFERENCIAS

1. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-55.

2. Hartleb M, Biernat L, Kochel A. Drug-induced liver damage a three-year study of patients from one gastroenterological department. *Med Sci Monit* 2002;8:CR292-296.
3. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol* 2001;14:611-650.
4. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-485.
5. Lee WM. Drug-induced acute liver failure in the United States 2005: results from the U.S. Acute Liver Failure Study Group. FDA-PhRMA-AASLD Hepatotoxicity Steering Committee meeting 28 January 2005. [www.fda.gov/cder/livertox/presentations2005/William\\_Lee.ppt](http://www.fda.gov/cder/livertox/presentations2005/William_Lee.ppt)
6. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects: review of the literature. *Eur J Med Res* 2001;6:139-149.
7. 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.
8. Ryley NG, Fleming KA, Chapman RW. Focal destructive cholangiopathy associated with amoxycillin/clavulanic acid (Augmentin). *J Hepatol* 1995;23:278-282.
9. Larrey D, Vial T, Micaleff A, et al. Hepatitis associated with amoxycillin-clavulanic acid combination: report of 15 cases. *Gut* 1992;33:368-371.
10. Garcia LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996;156:1327-1332.
11. Fontana RS, Greenson JB, Lee W. Acute Liver Failure Due To Amoxicillin and Amoxicillin/Clavulanate. *Digestive Diseases & Sciences* 2005; 50(10):1785-1790.
12. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-485.
13. Murray KF, Hadzic N, Wirth Z, et al. Drug-related Hepatotoxicity and Acute Liver Failure. *JPGN* 2008;47:395-405.
14. Chawla A, Kahn E, Yunis EJ, et al. Rapidly progressive cholestasis: an unusual reaction to amoxicillin-clavulanic acid therapy in a child. *J Pediatr* 2000;136:121-123.
15. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.
16. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:992-998.
17. Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:308-310.
18. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123-130.
19. Hautekeete ML, Brenard R, Horsmans Y, et al. Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 1995;22:71-77.
20. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology* 2006;44:850-856.
21. Trauner M, Boyer JL. Cholestatic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:216-231.
22. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525-531.