

NIH RELAIS Document Delivery

NIH-10140043

NIH -- W1 RE616L

ALEJANDRO SOZA

Building 10, Room 9B16
Bethesda, MD 20892-1800

ATTN:	SUBMITTED:	2002-02-19 10:56:41
PHONE: 301-451-6553	PRINTED:	2002-02-21 12:01:21
FAX: 301-402-0491	REQUEST NO.:	NIH-10140043
E-MAIL:	SENT VIA:	LOAN DOC 5959600

NIH	Fiche to Paper	Journal
TITLE:	REVISTA MEDICA DE CHILE	
PUBLISHER/PLACE:	Sociedad Medica De Santiago	Santiago
VOLUME/ISSUE/PAGES:	1999 Dec;127(12):1487-91	1487-91
DATE:	1999	
AUTHOR OF ARTICLE:	Soza A; Riquelme F; Alvarez M; Duarte I; Glasinovic JC; Arre	
TITLE OF ARTICLE:	[Hepatotoxicity by amoxicillin/clavulanic acid: ca	
ISSN:	0034-9887	
OTHER NOS/LETTERS:	Library does NOT report holding title 0404312 10835757	
SOURCE:	PubMed	
CALL NUMBER:	W1 RE616L	
REQUESTER INFO:	ALSOZA	
DELIVERY:	E-mail: AlejandroS@intra.niddk.nih.gov	
REPLY:	Mail:	

NOTICE: THIS MATERIAL MAY BE PROTECTED BY COPYRIGHT LAW (TITLE 17, U.S. CODE)

-----National-Institutes-of-Health,-Bethesda,-MD-----

CASOS CLÍNICOS

Hepatotoxicidad por amoxicilina/ácido clavulánico: caso clínico

Alejandro Soza R, Fernando Riquelme P, Manuel Alvarez L, Ignacio Duarte G, Juan Carlos Glasinovic R, Marco Arrese J

Hepatotoxicity associated to the use of amoxicillin-clavulanic acid

We report a 72 years old diabetic male that, after the use of combined amoxicillin-clavulanic acid, developed pruritus and jaundice. Liver function tests showed serum total bilirubin of 4.3 mg/dL aspartate aminotransferase 140 U/L (normal <35 U/L), alanine aminotransferase 470 U/L (normal <40) and alkaline phosphatases of 400 U/L (normal <100). Serology for hepatitis A, B and C viruses was negative, ERCP showed a normal biliary tree and liver biopsy disclosed a cholestatic hepatitis. Ursodeoxycholic was started to relieve pruritus. Liver function tests improved shortly thereafter, suggesting that this drug may be useful in the treatment of drug induced cholestasis.

(Key Words: Amoxicillin; Cholestasis, intrahepatic; Clavulanic acids; Hepatitis, toxic; Ursodeoxycholic acid)

Recibido el 2 de septiembre, 1999. Aceptado el 28 de septiembre 1999.
Departamentos de Gastroenterología y Anatomía Patológica, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos de uso más frecuente en la práctica clínica diaria. El fenómeno de resistencia a los agentes antimicrobianos ha determinado que las compañías farmacéuticas concentren fuertemente su investigación biotecnológica en el desarrollo de nuevos fármacos. Antes de ser introducidos al mercado, los nuevos antibióticos son sometidos a rigurosas evaluaciones, generalmente en el marco

de estudios controlados que involucran un número significativo de pacientes, con el propósito de determinar su eficacia y perfil de seguridad. Sin embargo, algunos efectos adversos relacionados a nuevas drogas se hacen aparentes sólo cuando su aplicación es extendida y frecuente.

La combinación de amoxicilina con ácido clavulánico (AM/CL) fue introducida en el mercado norteamericano¹ en 1981. Su amplio espectro antibacteriano (incluyendo gérmenes Gram positivos y negativos) y su eficacia clínica en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior, ha determinado su indicación creciente en el medio nacional donde está disponible

Correspondencia a: Marco Arrese J. Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica. Marcoleta 367, Santiago, Chile. Fono: 6863820. Fax: 6397780. E-mail: marrese@med.puc.cl

desde principios de esta década^{2,3}. La frecuencia de efectos adversos asociados al uso de AM/CL se ha estimado entre 4 a 14%; 90% de ellos se clasifican como leves o moderados. Los cuadros más frecuentemente comunicados corresponden a episodios de diarrea, sensación de náuseas o vómitos y reacciones cutáneas. La hepatotoxicidad asociada a AM/CL es un hecho de observación infrecuente y es objeto del presente informe.

CASO CLÍNICO

Anamnesis: Hombre caucásico, de 72 años, con antecedente de diabetes mellitus no insulino-dependiente en tratamiento dietético. No refiere consumo de alcohol.

Debido a un cuadro clínico caracterizado por congestión nasal y descarga posterior, se hizo el diagnóstico de sinusitis aguda y se le indicó azitromicina 200 mg diarios vo por 6 días. Posteriormente, y con relación al mismo cuadro, recibió AM/CL (500 mg de amoxicilina/125 mg de ácido clavulánico 3 veces al día) durante 20 días. 36 días después de iniciada la AM/CL, el paciente presenta un cuadro de instalación progresiva caracterizado por anorexia y coluria, asociado a ictericia en aumento y prurito importante, motivo por el cual es hospitalizado en nuestro centro.

Examen físico: se encontraba en buen estado general, afebril y con ictericia de piel y escleras. No se apreciaron estigmas de daño hepático crónico. El examen cardíaco y pulmonar era normal. A la palpación, el abdomen era blando depresible e indoloro, sin pesquisar ascitis. El hígado se palpaba bajo el reborde costal, indoloro y sin nódulos. Su proyección era normal a la percusión. El resto del examen físico segmentario era normal.

Exámenes de laboratorio: en el ingreso fue aparente una hiperbilirrubinemia de predominio conjugado (bilirrubinemia total/directa: 4,3/2,8 mg/dl) asociada a una moderada elevación de transaminasas (SGOT/ASAT: 140 U/L, SGPT/ALAT: 470 U/L, valores normales <35 y 40 U/L respectivamente) y fosfatasas alcalinas [400 U/L (normal: <117)]. El antígeno de superficie y los anticuerpos anti-core total del virus de la hepatitis B, la deter-

minación de IgM para virus de hepatitis A y de anticuerpos anti-virus de la hepatitis C (ELISA 2) resultaron negativos. Del mismo modo, la pesquisa de anticuerpos anti-nucleares, anti-músculo liso y anti-mitocondriales resultó negativa. El tiempo de protrombina fue de 12 s (100%, INR:1) y la albuminemia de 4,5 g/l. El hemograma fue normal sin evidencia de eosinofilia y la velocidad de sedimentación globular fue de 32 mm/h. Se realizaron estudios imagenológicos complementarios (ecografía y tomografía axial computada de abdomen) que demostraron una vía biliar fina (5 mm), un páncreas e hígado de aspecto normal y ausencia de líquido libre intrabdominal. Se realizó además una colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada en la cual se representó una vía biliar intra y extrahepática normal.

Posteriormente, se efectuó una biopsia hepática que demostró una hepatitis portal y lobulillar con acentuados signos de colestasia centro y mediolobulillar, sin ductopenia ni granulomas (Figura 1).

Evolución: presentó prurito persistente y tendencia al alza de la bilirrubina sérica, la que alcanzó un valor máximo de 16 mg/dl. Por ello se decidió iniciar tratamiento empírico con ácido ursodeoxicólico en dosis de 15 mg/Kg de peso al día por vía oral. Su evolución posterior fue favorable con rápida atenuación de la intensidad del prurito y progresiva mejoría de las variables de laboratorio (Figura 2). Los valores de fosfatasas alcalinas y bilirrubina se normalizaron completamente a las 11 semanas de iniciados los síntomas. Hasta la fecha de escritura de esta comunicación el paciente ha completado un año de seguimiento durante el cual se ha mantenido asintomático y sin evidencias de enfermedad hepática.

DISCUSIÓN

La hepatotoxicidad asociada al uso de AM/CL es un hecho de rara ocurrencia^{1,4}. Diversas estimaciones realizadas a partir de los datos publicados en la literatura señalan que la frecuencia de hepatotoxicidad por este antibiótico es <1 en 100.000 prescripciones. Es posible que la frecuencia sea algo mayor en pacientes de edad

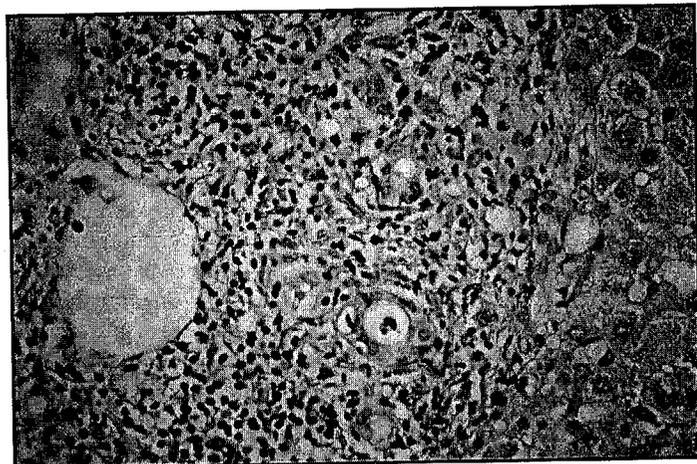


FIGURA 1. Corte histológico de hígado (hematoxilina-eosina, 200X). Se aprecia un espacio porta con moderada infiltración inflamatoria predominantemente linfocitaria. Conductos biliares con epitelio vacuolado e infiltración intraepitelial de linfocitos; en el lumen de un conducto se observan leucocitos. A la izquierda, el límite entre el espacio porta y las trabéculas es neto, sin signos de actividad periportal.

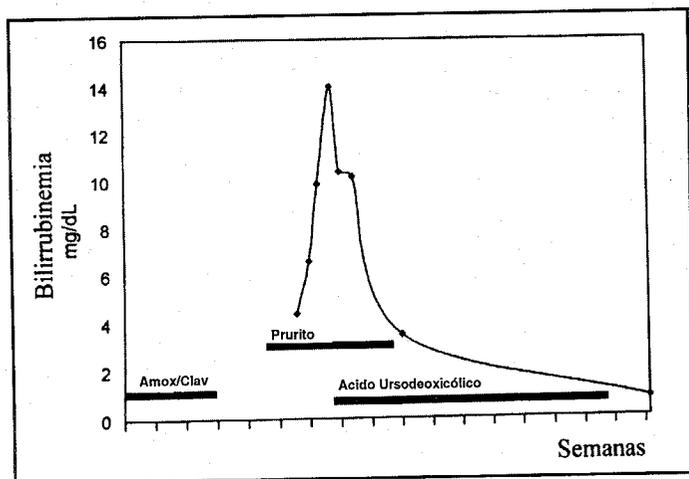


FIGURA 2. Evolución temporal de los niveles plasmáticos de bilirrubina total y el prurito luego de la exposición a amoxicilina/ácido clavulánico y durante la terapia con ácido ursodeoxicólico (750 mg/día).

avanzada y cuando la exposición al fármaco es prolongada⁴. Tomando en cuenta el creciente uso clínico de AM/CL en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior consideramos importante llamar la atención sobre esta particular forma de reacción adversa, que en el paciente presentado determinó la ocurrencia de un cuadro clínico complejo y requirió un exhaustivo estudio de laboratorio.

Existen aproximadamente 100 casos de hepatotoxicidad por AM/CL comunicados en la literatura internacional⁴⁻¹⁰. La forma clínica más frecuente (75% de los casos) corresponde a la aparición de un síndrome colestásico con marcada elevación de los niveles de bilirrubina sérica y de la actividad de las enzimas fosfatasa alcalinas y gamma-glutamyl-transpeptidasa⁴. Aunque se han

comunicado casos de hepatitis por AM/CL, con una elevación predominante de los niveles séricos de transaminasas, esta forma de presentación se considera rara⁴⁻¹⁰. La edad promedio de los pacientes comunicados en la literatura es de 60 años, con predominio del sexo masculino. El inicio de los síntomas es de alrededor de 1 mes después de la exposición a la droga (rango 2-45 días). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son ictericia y prurito. Este último puede ser marcado y no guarda relación directa con el grado de colestasia bioquímica. Otros hallazgos clínicos reportados, menos frecuentemente, son náuseas y vómitos, fatiga, dolor abdominal, fiebre y eosinofilia. En aquellos casos en los que se ha efectuado un estudio histológico del hígado, los hallazgos morfológicos más frecuentemente observados

corresponden a colestasia centrizonal con escasa necrosis e infiltrado inflamatorio portal. Este último puede incluir polimorfonucleares y eosinófilos. La evolución clínica es usualmente benigna, aunque existe un caso comunicado cuyo curso fue fatal⁶ y algunos casos de evolución crónica⁷.

El paciente descrito en esta comunicación se presentó con la forma clínica y las alteraciones de laboratorio características de la hepatotoxicidad por AM/CL. La relación entre la exposición al fármaco y el desarrollo de la colestasia nos parece suficiente y elemental sostenida por el tiempo de latencia, los síntomas, la histología hepática, enteramente similar a lo descrito para esta condición en la literatura, y por el descarte de otras etiologías que pueden simular el cuadro, así como también por la evolución del paciente luego de la suspensión del fármaco.

La patogenia de las lesiones y de las manifestaciones clínicas de la hepatotoxicidad por AM/CL no está aclarada, sin embargo, la asociación de hepatitis con evidencias de hipersensibilidad sugieren un mecanismo inmunoalérgico. La presentación predominantemente colestásica y la existencia de casos de evanescencia o desaparición de conductos biliares ("ductopenia") apoyan la participación de dicho mecanismo en la génesis del daño hepático^{7,9}. No es claro si la toxicidad hepática se debe exclusivamente al ácido clavulánico o a la interacción entre éste y la amoxicilina, ya que la frecuencia de reacciones adversas es claramente mayor con la combinación que con la amoxicilina sola⁴.

Nuestro paciente tenía el antecedente de haber recibido azitromicina. No es infrecuente que los pacientes sometidos a tratamientos antimicrobianos reciban terapia combinada. La azitromicina es un macrólido de uso creciente y con un buen perfil toxicológico. La frecuencia de

reacciones adversas hepáticas es extremadamente rara, existiendo sólo un caso descrito en la literatura (sin histología hepática) asociando su uso con colestasia¹². Consideramos que ello hace muy improbable que el cuadro de colestasia del paciente descrito tenga relación con el consumo de azitromicina. Además, la exposición a azitromicina fue breve y el tiempo entre el inicio de la misma y la aparición del cuadro clínico fue prolongado para una reacción adversa de este tipo. Se debe mencionar que en la mayoría de los casos reportados de hepatotoxicidad por AM/CL hay también uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo antibióticos.

En el paciente descrito se utilizó ácido ursodeoxicólico como terapia empírica del síndrome colestásico. Este ácido biliar posee propiedades hepato-protectoras debido a sus particulares propiedades fisicoquímicas (hidrofilico, atóxico, colerético) y su mecanismo de acción parece involucrar varios efectos, entre los cuales el más relevante parece ser el desplazamiento de ácidos biliares hidrofóbicos, disminuyendo la acción tóxica de estos compuestos sobre el hígado colestásico^{13,14}. El ácido ursodeoxicólico tiene eficacia demostrada en la terapia de algunas enfermedades colestásicas como la cirrosis biliar primaria y la colestasia del embarazo¹⁴. Además, es particularmente útil en el control sintomático del prurito de los cuadros colestásicos en general. En nuestro caso clínico, el empleo de ácido ursodeoxicólico se asoció a una mejoría rápida y progresiva de los síntomas y de las variables bioquímicas, lo que sugiere un efecto benéfico de este ácido biliar sobre la velocidad de recuperación del fenómeno colestásico. Ello ha sido comunicado previamente en la literatura en pacientes con reacciones adversas a varias drogas incluyendo la combinación de AM/CL¹⁵⁻¹⁷.

REFERENCIAS

1. TODD PA, BENFIELD P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1990; 39: 264-307.
2. BELTRÁN C. Nuevos antimicrobianos. *Rev Chile Infect* 1995; 12: 67-71.
3. VERGARA J, PRADO V. Nuevas opciones terapéuticas en infecciones respiratorias del tracto superior: Utilidad de los diferentes antimicrobianos disponibles. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66: 329-34.
4. 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.

5. NEU HC, WILSON AP, GRUNEBERG RN. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its efficacy in over 38,500 patients from 1979 to 1992. *J Chemother* 1993; 5: 67-93.
6. HEBBARD GS, SMITH KG, GIBSON PR, BHATHAL PS. Augmentin-induced jaundice with a fatal outcome. *Med J Aust* 1992; 156: 285-6.
7. RYLEY NG, FLEMING KA, CHAPMAN RW. Focal destructive cholangiopathy associated with amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin). *J Hepatol* 1995; 23: 278-82.
8. LARREY D, VIAL T, MICALLEFF A. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992; 33: 368-71.
9. HAUTEKEETE ML, BRÉNARD R, HORSMANS Y ET AL. Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 1995; 22: 71-7.
10. DOWSETT JF, GILLOW T, HEAGERTY A ET AL. Amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin)-induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1290-3.
11. STRICKER BH, VAN DEN BROEK JW, KEUNING J. Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1576-80.
12. LONGO G, VALENTI C, GANDINI G ET AL. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Am J Med* 1997; 102: 217-8.
13. ARRESE M, ACCATINO L. Acido ursodeoxicólico en el tratamiento de enfermedades hepáticas colestásicas. *Rev Méd Chil* 1993; 121: 439-46.
14. BEUERS U, BOYER JL, PAUMGARTNER G. Ursodeoxycholic Acid in Cholestasis: Potential Mechanisms of Action and Therapeutic Applications. *Hepatology* 1998; 28: 1449-53.
15. ERLINGER S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl) 1: 1-4.
16. CICOGNANI C, MALAVOLTI M, MORSELLI-LABATE AM, SAMA C, BARBARA L. Flutamide-induced toxic hepatitis. Potential utility of ursodeoxycholic acid administration in toxic hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2219-21.
17. BARRIO J, CASTIELLA A, LOBO C ET AL. Hepatitis colestásica aguda secundaria a amoxicilina-ácido clavulánico. Papel del ácido ursodesoxicólico en la colestasis inducida por drogas. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 523-6.