

M. Robles¹
R. J. Andrade^{1,2}

Hepatotoxicidad por antibióticos: actualización en 2008

¹ Servicio de Aparato Digestivo
Unidad de Hepatología
Hospital Universitario Virgen de
la Victoria (Málaga)

² Departamento de Medicina
Universidad de Málaga

Aunque los antibióticos son los fármacos más comúnmente implicados en reacciones hepatotóxicas impredecibles en la bibliografía, el riesgo potencial es bajo teniendo en cuenta su amplísimo uso. No obstante, entre las penicilinas, amoxicilina-ácido clavulánico es la causa más frecuente de hepatotoxicidad en cohortes de pacientes con lesión hepática tóxica no restringida a agentes específicos, constituyendo entre un 12,8 y un 14% de los casos, y la causa más frecuente de hospitalización por reacción adversa hepática. La incidencia de hepatotoxicidad inducida por amoxicilina-ácido clavulánico ha sido calculada en 9,91 por cada 100.000 prescripciones y la presentación clínica es variada, siendo el patrón de lesión influenciado por la edad, predominando el hepatocelular entre sujetos jóvenes y el colestásico/mixto entre sujetos de edad avanzada. Entre los macrólidos, la eritromicina es un ejemplo clásico de fármaco inductor de colestasis tóxica. La telitromicina, un macrólido de nueva generación, ha creado una importante alerta por la descripción de un elevado número de incidencias de hepatotoxicidad en un corto período de tiempo, con una firma característica que incluye fiebre y dolor abdominal de comienzo brusco, ictericia y ascitis en algunos casos. Las tetraciclinas pueden producir esteatosis microvesicular en forma dependiente de la dosis, especialmente cuando son administradas por vía intravenosa, y la minociclina es capaz de provocar una lesión hepática tóxica indistinguible de la hepatitis autoinmune tipo I. Las quinolonas, a pesar de ser extensivamente utilizados en pacientes con cirrosis hepática e infecciones de la vía biliar han sido muy infrecuentemente relacionadas con la producción de lesión hepática tóxica.

Palabras clave:
Hepatotoxicidad. Antibióticos. Fallo hepático fulminante. Amoxicilina-ácido clavulánico. Edad.

Rev Esp Quimioter 2008;21(4):224-233

Correspondencia:
Raúl J. Andrade
Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina
Facultad de Medicina. Universidad de Málaga
Boulevard Louis Pasteur, 32
29071 Málaga
Correo electrónico: andrade@uma.es

Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008

Although antibiotics are the most commonly incriminated drugs in instances of hepatotoxicity in medical literature. However, it is mainly due to its wide prescription and the absolute risk of hepatotoxicity related to antibiotic use is thought to be low. Nevertheless, among the different penicillins, amoxicillin-clavulanate is the single leading drug involved in hepatotoxicity in cohorts of patients with drug-induced liver injury (DILI), representing between 12.8% to 14% of the cases. It is the most frequent cause of hospitalization for DILI. The incidence of amoxicillin-clavulanate induced hepatotoxicity has been estimated to be 9.91 per 100 000 users and its clinical presentation varies, the type of injury strongly influenced by age, with the hepatocellular pattern predominating in younger patients and the cholestatic/mixed ones in older subjects. Among macrolides, erythromycin is a classical example of drug capable of inducing cholestatic injury. Recently, concern has arisen regarding telithromycin, a new generation macrolide, is hepatotoxic came from the identification of several cases of DILI related to this drug, with a typical signature, including abrupt commence of fever, abdominal pain, jaundice and ascites in some cases. Tetracyclines, especially in intravenous high doses, may be associated with dose-dependent microvesicular steatosis, and minocycline has been involved in an autoimmune like type I hepatitis. Quinolones, in spite of their extensive use in patients with cirrhosis and biliary infections, have been very rarely associated with hepatotoxicity.

Keywords:
Hepatotoxicity. Antibiotics. Amoxicillin-clavulanate. Age.

INTRODUCCIÓN

La lesión hepática tóxica es una complicación potencial de muchos tratamientos farmacológicos y la causa más frecuente de advertencias de uso y medidas reguladoras, incluyendo la retirada de fármacos del mercado¹. En este sentido, publicaciones recientes que analizan cohortes de pacientes

con hepatitis tóxica, coinciden en que los antibióticos son los agentes responsables del mayor número de incidentes²⁻⁵. Sin embargo, las reacciones adversas hepáticas inducidas por antibióticos deben ser consideradas como poco frecuentes, dada la amplísima prescripción de este tipo de compuestos, oscilando por lo general entre 1-10 casos por cada 100.000 prescripciones, y en general de escasa entidad clínica, resolviéndose con la supresión del tratamiento⁶. El mecanismo de hepatotoxicidad por antibióticos es habitualmente idiosincrásico con evidencia de alergia en numerosas ocasiones y la expresión clínica, como ocurre con otros grupos terapéuticos, es variada predominando un patrón hepatocelular, pero pudiendo manifestarse igualmente con patrón colestásico y mixto. Esta clasificación, basada en la magnitud relativa del incremento de las transaminasas, respecto de la fosfatasa

alcalinas⁷, tiene valor pronóstico, correspondiendo el mayor riesgo de evolución aguda grave o fulminante al patrón hepatocelular con ictericia asociada^{3,8}, aunque la probabilidad de evolución crónica (ausencia de resolución del cuadro tras la retirada del fármaco) es más acusada con el tipo de lesión colestásica⁹. Algunas lesiones (hepatitis granulomatosas, lesión de ductos biliares, fibrosis hepática) requieren, en todo caso, la realización de una biopsia hepática¹⁰.

De otra parte, la evaluación de causalidad es un problema crítico en hepatotoxicidad debido a la ausencia de marcadores diagnósticos específicos¹⁰, y la adscripción de un problema hepático a un antibiótico se complica por el hecho de que las manifestaciones de la enfermedad subyacente pueden actuar como un factor de confusión. Así, un patrón de colestasis

Tabla 1

Tipos de patrones de lesión hepática producida por antibióticos

Antibiótico	Tipo de daño hepático
Betalactámicos	
Amoxicilina	Hepatocelular, granulomas hepáticos
Ampicilina	Colestásico, síndrome de desaparición de ductos biliares.
Amoxicilina-ácido clavulánico	Colestásico, hepatocelular, mixto, granulomatosa
Cloxacilina	Colestásico
Penicilina G, V	Hepatocelular y granulomatosa
Cefalosporinas	
Ceftriaxona	Colestásico Producción de barro o litos biliares
Tetraciclinas	
Minociclina	Hígado graso, hepatitis colestásica, hepatocelular, fallo hepático fulminante.
Doxiciclina	Hepatitis autoinmune, hepatitis crónica activa, fallo hepático Colestásico
Macrólidos	
Eritromicina	Colestásico, ductopenia, fallo hepático.
Azitromicina	Colestásico
Claritromicina	Colestásico, fallo hepático agudo
Telitromicina	Hepatocelular, fallo hepático fulminante
Sulfonamidas	
Trimetoprim-sulfametoxazol	Colestásico, mixto, granulomatoso, fallo hepático, síndrome de desaparición de ductos biliares Hepatitis colestásica, síndrome de desaparición de ductos biliares.
Fansidar® (sulfadoxina-pirimetamina)	Hepatocelular, granulomatoso, fallo hepático fulminante
Dapsona	Elevación asintomática de las transaminasas.
Quinolonas	
Ciprofloxacino	Colestásico, hepatocelular, fallo hepático fulminante y ductopenia
Norfloxacino	Hepatocelular, colestásico, granulomatoso
Trovafloxacino	Fallo hepático fulminante
Otros antibióticos	
Nitrofurantoína	Hepatocelular, colestásico, granulomatoso y hepatitis crónica
Clindamicina	Mixto (hepatocelular-colestásico), colestásico

es una manifestación típica de la sepsis, reflejando en parte una respuesta adaptativa en las proteínas transportadoras de ácidos biliares, que sirven para proteger al hígado del efecto de la retención de ácidos biliares y favorece la excreción de los mismos a través de rutas extrahepáticas¹¹. Dicho patrón es común a la toxicidad hepática inducida por diversos antibióticos (tabla 1) como se comentará más adelante.

En el presente artículo se efectúa una revisión actualizada de la bibliografía, discutiendo los principales grupos de antibióticos en relación a su potencial de toxicidad hepática. La calidad de la información a este respecto es variada, pero incluye muy pocos estudios poblacionales, particularmente prospectivos, procediendo en general de casos aislados o en series, registros, y estudios retrospectivos de cohorte o de casos y controles (tabla 2).

BETALACTÁMICOS

Penicilinas

El daño hepático inducido por penicilinas como grupo es extremadamente raro, a menudo asintomático y más frecuentemente cursa con daño hepatocelular que colestásico¹², aunque se han descrito ambos patrones. Hay pocos casos publicados de hepatotoxicidad asociada al uso de penicilinas naturales, bencilpenicilina y fenoximetilpenicilina¹²⁻¹⁶. De la misma manera, la ampicilina ha sido anecdóticamente vinculada con daño hepático tóxico. Dos casos publicados describen hepatotoxicidad con patrón colestásico atribuidos a ampicilina; uno de estos pacientes tuvo un curso resultante en ductopenia (síndrome de desaparición de conductos biliares)^{17,18}. La ampicilina asociada a un inhibidor de betalactamasa (sulbactam) también

Tabla 2 Número de casos de hepatotoxicidad por antibióticos en distintas cohortes de pacientes con lesión hepática tóxica

Grupo investigador ^{ref}	Antibiótico	N.º de casos por antibiótico	N.º de casos totales por grupo
Sgro et al., 2002 ²	Amoxicilina-ácido clavulánico	4	34
Abajo et al., 2004 ¹⁰⁸	Amoxicilina-ácido clavulánico	13	128
	Tetraciclinas	6	
	Eritromicina	4	
	Flucloxacilina	4	
Russo et al., 2004 ¹¹⁰	Nitrofurantoina	7	261
Andrade et al., 2005 ³	Amoxicilina-ácido clavulánico	59	446
	Eritromicina	6	
	Trovafloxacino	5	
Galan et al., 2005 ¹¹¹	Amoxicilina-ácido clavulánico	4	32
	Minociclina	4	
	Nitrofurantoina	3	
Bjornsson et al., 2005 ⁸	Flucloxacilina	7	103
	Trimetoprima-Sulfometoxazol	6	
	Ciprofloxacino	3	
	Sulfonamidas	3	
De Valle et al., 2006 ¹¹²	Flucloxacilina	8	77
	Ciprofloxacino	4	
	Macrólidos	3	
	Clindamicina	2	
	Nitrofurantoina	2	

ha sido vinculada con colestasis¹⁹. Si bien hay muy pocos casos en la bibliografía de pacientes con daño hepático atribuido al tratamiento con amoxicilina²⁰, en un estudio de cohortes retrospectivo en Reino Unido, que relaciona incidentes hepáticos con datos de prescripción utilizando el General Practice Research Database (GPRD), la incidencia estimada de hepatotoxicidad por amoxicilina fue de 0,3 (0,02-0,5) casos por cada 10.000 prescripciones²¹.

Con el uso de cloxacilina se ha descrito predominantemente hepatitis colestásica^{22,23}. La flucloxacilina, una penicilina penicilinasasa resistente semisintética utilizada como alternativa a la dicloxacilina para el tratamiento oral de infecciones de tejidos por *Staphylococcus aureus*, es la oxipenicilina con un mayor potencial de causar hepatotoxicidad^{24,25}. Sin embargo, no será analizada en esta revisión por no estar comercializada en nuestro país.

La rápida recurrencia del daño hepático tras la reexposición (inadvertida), la presencia de eosinofilia plasmática y tisular y los resultados de los test inmunoalérgicos sugieren que el mecanismo de daño hepático relacionado con la cloxacilina es inmunoalérgico, idiosincrásico, dada la rareza del daño hepático, la ausencia de dependencia de la dosis y la importante variabilidad en el período de latencia^{22,26}. Sin embargo, también se ha demostrado que cloxacilina inhibe el transporte canalicular de ácidos biliares dependientes de ATP, y este efecto inhibitorio sobre el transporte en la membrana canalicular humana es mayor que el que se produce en la rata²⁷. Estos hallazgos sugieren la posible relación de los transportadores canaliculares de ácidos biliares BSEP (*ABCB11*) en la colestasis asociada a cloxacilina.

El daño hepático asociado a amoxicilina-ácido clavulánico, oral y parenteral, una penicilina semisintética asociada a un inhibidor de betalactamasa, se ha descrito extensivamente desde el primer caso publicado en 1989²⁸⁻³⁰. La amoxicilina-ácido clavulánico es uno de los antibióticos más frecuentemente prescritos en todo el mundo. En análisis de amplias series de casos recientemente publicadas se ha puesto de manifiesto que la amoxicilina-ácido clavulánico es la causa más frecuente de hepatotoxicidad en cohortes de pacientes con lesión hepática tóxica no restringida a agentes específico, constituyendo entre un 12,8 y un 14% de los casos^{3,31}, y la causa más frecuente de hospitalización por reacción adversa hepática³. La incidencia de hepatotoxicidad inducida por amoxicilina-clavulánico ha sido calculada, en un análisis retrospectivo reciente de 800 pacientes con ictericia debida a múltiples causas, en 9,91 casos por cada 100.000 prescripciones⁵, con un intervalo entre el 1 y 17 por cada 100.000 prescripciones en otros estudios^{32,33}.

Clásicamente se ha considerado que la «firma» de la lesión hepática de este antibiótico es un patrón colestásico o mixto aunque también se han descrito hepatitis hepatocelular y granulomatosa³⁴. Sin embargo, un análisis reciente de 69 pacientes con hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido

clavulánico incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad comparativamente con otras amplias series de casos previamente publicadas encontró que la expresión bioquímica de la lesión por este agente está claramente influenciada por la edad, predominando el tipo hepatocelular en los sujetos más jóvenes y el colestásico/mixto en mayores de 55 años³¹.

Aunque este último estudio no encontró diferencias de prevalencia entre sexos, en otras publicaciones se ha evidenciado un predominio de este efecto adverso en pacientes varones y tras múltiples ciclos de tratamiento³³. El riesgo de desarrollar daño hepático agudo se incrementó también en más de 3 veces tras 2 o más ciclos de prescripciones consecutivas. La combinación de edad mayor a 65 años prescripciones repetidas supone un riesgo de desarrollar hepatotoxicidad mayor de 1 por cada 1.000 sujetos expuestos²¹.

La presentación clínica es variada pudiendo cursar con náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, prurito e ictericia³⁵. La ictericia es la manifestación más frecuente de hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico, descrita entre el 76 y el 100% de los pacientes^{21,30,31,32,33}. Sólo una minoría de pacientes desarrolla síntomas mientras toman el tratamiento³¹, ya que es característico un periodo de latencia entre el cese del fármaco y la aparición de los primeros síntomas de hepatotoxicidad, que ocurre entre un 52 y un 87% de los pacientes en las grandes series publicadas^{31,33,36}. Dicho periodo de latencia suele estar entre 14 y 18 días^{31,33,36}. La resolución del cuadro es la norma, aunque un reciente estudio que analizó la serie más amplia reportada hasta el momento, ha descrito un 7% de probabilidad de desarrollo desfavorable, definido como muerte, trasplante o persistencia del daño hepático³¹.

La ocurrencia de hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico en la infancia es rara, pero se han descrito casos de ductopenia^{37, 38}. El ácido ursodeoxicólico puede ser útil en el tratamiento de colestasis prolongada por amoxicilina-ácido clavulánico^{38, 39}.

Aunque el mecanismo de lesión hepática por amoxicilina-ácido clavulánico se desconoce, el ácido clavulánico parece ser el responsable. Así, en un estudio retrospectivo de cohortes en Reino Unido, la incidencia publicada de daño hepático agudo asociada al uso de amoxicilina-ácido clavulánico fue de 1,7 casos por cada 100.000 (1,1-2,7), frente a 0,3 por 100.000 (0,02-0,5) para amoxicilina²¹. Además, la readministración de amoxicilina en pacientes con una historia previa de hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico, no produce recurrencia del daño hepático^{29,40} mientras que la reexposición a amoxicilina-ácido clavulánico en pacientes con evidencia previa de toxicidad por amoxicilina sí indujo daño hepático^{9,41}.

Por otra parte, dos estudios han identificado una asociación significativa del haplotipo HLA clase II, DRB1*1501-

DRB5*0101-DQB1*0602 con la susceptibilidad a la toxicidad hepática por amoxicilina-ácido clavulánico^{36, 32}. Sin embargo, dada la escasa frecuencia de hepatotoxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico y la prevalencia de dicho haplotipo en controles sanos (12%), otros factores deben estar relacionados. Además, es posible que tal asociación, más que una predisposición a sufrir daño hepático por este antibiótico, represente una tendencia a manifestar lesión hepática colestásica/mixta ya que en ambas series la mayoría de los sujetos afectados tenían ese tipo de expresión bioquímica y en otro amplio estudio se encontró una asociación entre los mismos alelos HLA clase II y la lesión colestásica/mixta frente a la hepatocelular⁴².

Otros betalactámicos

Las cefalosporinas han sido implicadas en acontecimientos adversos hepáticos (hepatitis colestásicas) en contadas ocasiones en la bibliografía^{43,44,45}. El mecanismo parece ser una reacción de hipersensibilidad similar al inducido por penicilinas⁴⁵. Ceftriaxona —una cefalosporina semisintética de 3.ª generación— puede precipitar en forma de una sal cálcica en la vesícula biliar produciendo barro biliar.

MACRÓLIDOS

La eritromicina en sus diferentes derivados esteres (estolato, propionato, etilsuccinato y esterato) ha sido incriminada en numerosos casos de hepatotoxicidad. Un estudio retrospectivo de cohortes en Reino Unido utilizando el GRPD estimó el riesgo de daño hepático por eritromicina en 3,6 casos por cada 100.000 sujetos expuestos (IC 95% 1,9-6,1)⁴⁶. En otro estudio utilizando la base de datos Medicaid de Michigan y Florida entre 1980-1987 la incidencia de ingresos hospitalarios por hepatotoxicidad tras un ciclo de tratamiento de 10 días con eritromicina fue de 2,28 casos por millón de sujetos tratados⁴⁷.

El daño hepático inducido por eritromicina es predominantemente colestásico. Las manifestaciones clínicas son variadas pero pueden incluir dolor abdominal, náuseas y fiebre. La frecuente presencia de eosinofilia, *rash*, el corto período de latencia (de 6 a 20 días) y la rápida recurrencia tras la reexposición sugieren un mecanismo inmunológico de hepatotoxicidad. De modo similar a lo que ocurre con amoxicilina-ácido clavulánico, el daño hepático puede presentarse una o dos semanas después de finalizar el tratamiento, especialmente cuando la duración del ciclo terapéutico es inferior a 8 días. En la biopsia hepática es típica la colestasis de predominio centrozonal, con inflamación portal y lobulillar, presencia de eosinófilos y necrosis hepatocelular leve⁴⁸. En la mayoría de los casos la recuperación es completa, aunque se han descrito casos de ductopenia⁴⁹. Aunque se ha publicado un caso con evolución fatal⁵⁰, el pronóstico a corto plazo suele ser bueno. De hecho, en un

estudio reciente que analizó todas las sospechas de hepatotoxicidad reportadas a la Agencia Sueca de Farmacovigilancia durante el período 1970-2004, no hubo ningún fallecimiento entre los 32 pacientes con lesión hepatocelular por eritromicina, a diferencia de lo que ocurrió con el resto de fármacos (incluido antibióticos) que exhibían este patrón de lesión⁸. En raros casos los hallazgos de la biopsia se asemejan a los de la cirrosis biliar primaria, y se ha descrito un caso con anticuerpos antimitocondriales positivos⁵¹.

La azitromicina —un macrólido miembro de un subgrupo denominados azólidos— ha sido imputado en algunas incidencias de hepatotoxicidad en su expresión colestásica^{52,53}.

La claritromicina —ampliamente utilizada en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*— también ha sido incriminada en daño hepático colestásico, sobre todo, en pacientes mayores expuestos a elevadas dosis⁵⁴. Se han descrito casos de muerte⁵⁵ y de fallo hepático agudo⁵⁶.

Especial atención entre este grupo de antibióticos merece telitromicina —un macrólido de la familia de los ketólidos de reciente introducción en el mercado y aprobado por la US Food and Drug Administration [FDA] para el tratamiento de la sinusitis bacteriana aguda, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y neumonías adquiridas en la comunidad—. Durante los estudios de fase III en pacientes con neumonía, las elevaciones de transaminasas de carácter leve y moderado fueron más frecuentes en pacientes recibiendo el antibiótico que en los tratados con placebo, e incluso 2 pacientes manifestaron efectos adversos hepáticos significativos, uno de los casos con eosinofilia y transaminasas muy elevadas 10 días tras completar un ciclo terapéutico de 10 días con telitromicina⁵⁷. Recientemente se han comunicado casos de daño hepático significativo, incluyendo una muerte y un trasplante⁵⁸⁻⁶⁰. Recientemente, el análisis de 42 casos de hepatotoxicidad atribuidos a telitromicina reportados a la FDA ha permitido identificar un patrón típico de hepatotoxicidad por este fármaco que incluye un período de latencia corto (10 días), fiebre de comienzo brusco, dolor abdominal y ascitis, incluso en los casos que se resolvieron⁶¹. Debido a estas evidencias la FDA ha reevaluado recientemente la relación beneficio-riesgo del uso de este antibiótico y ha restringido la indicación de telitromicina a la neumonía adquirida en la comunidad.

El mecanismo de toxicidad hepática por macrólidos podría incluir la unión de nitrosoalkanos producidos por demetilación y oxidación de compuesto nativo a grupos SH de las proteínas y producir de esta forma necrosis hepatocitaria de magnitud suficiente para liberar proteínas alteradas por la unión covalente a metabolitos al torrente circulatorio. Los neoantígenos así liberados serían reconocidos como extraños en pacientes susceptibles⁶².

SULFONAMIDAS

Se ha comunicado frecuentemente en la bibliografía incidencias de hepatotoxicidad asociadas al tratamiento con distintas sulfonamidas, tanto administradas aisladamente (sulfometoxazol, sulfasalacina, sulfametizol y sulfametoxipiridacina) como en combinación [trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) y pirimetamina-sulfadoxina]⁶³. La frecuencia de toxicidad hepática asociada a TMP/SMX es especialmente elevada en pacientes con SIDA⁶⁴. Los patrones más frecuentes de presentación son colestásico y mixto, aunque también se han descrito casos de hepatitis granulomatosa^{65,66}. La sulfonamida se ha asociado ocasionalmente a daño hepático grave con resultado de trasplante o muerte^{3,67,68}. El TMP/SMX ha sido implicado en varios casos de colestasis prolongada con ductopenia y síndrome de desaparición de los ductos biliares^{69,70}. Fansidar® (sulfadoxina-pirimetamina) se usa para la profilaxis y tratamiento de la malaria y se ha asociado a necrosis hepática fatal y formación de granulomas⁷¹.

El mecanismo de daño hepático de las sulfonamidas parece ser inmuoalérgico, ya que suele presentarse con *rash*, eosinofilia y fiebre. La recurrencia es típica tras la reexposición, y se ha descrito sensibilidad cruzada⁷². Se ha propuesto que la susceptibilidad a la reacción de hipersensibilidad pueda estar relacionada con el fenotipo acetilador lento⁷³. Aunque el papel del estatus de acetilador lento para otros, si juega algún papel, es limitado⁷⁴.

TETRACICLINAS

Es un hecho conocido desde hace décadas que las tetraciclinas administradas por vía intravenosa son capaces de provocar de manera predecible daño hepático grave, caracterizado por esteatosis microvesicular con escasa o ninguna necrosis en la biopsia hepática. Con dosis elevadas (mayores de 2 g/día) tanto orales como intravenosas es frecuente la aparición de náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia leve y elevaciones de la AST (típicamente inferiores a 500 UI/l) y amilasa plasmática y, ocasionalmente en casos graves, fallo hepático fulminante, insuficiencia renal, hipoglucemia, acidosis láctica y pancreatitis⁷⁵. El embarazo, el tratamiento estrogénico para el cáncer de próstata y la insuficiencia renal parecen aumentar la susceptibilidad a la hepatotoxicidad por tetraciclinas⁷⁶. Por el contrario, las bajas dosis por vía oral rara vez inducen daño hepático, con patrón tanto colestásico como hepatocelular⁷⁷. El mecanismo del daño hepático por tetraciclinas parece estar relacionado con la capacidad de este compuesto de inhibir la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos⁷⁸.

Los derivados semisintéticos de la tetraciclina, doxiciclina y minociclina, usados en el tratamiento del acné, han sido implicados en incidencias de hepatotoxicidad de características distintas a la esteatosis microvesicular inducida

por tetraciclinas intravenosas. Así, se ha descrito daño hepático colestásico por doxiciclina⁷⁹, en muy raras ocasiones de carácter grave⁷⁷. La toxicidad hepática típicamente debida a la minociclina es la hepatitis aguda y crónica con positividad de autoanticuerpos antinucleares y síndrome *lupus-like*, fatiga, *rash* y altralgia⁸⁰. Este cuadro se caracteriza por un largo periodo de latencia (media de 365 días en mujeres y 730 días en hombres)⁸¹. El pronóstico es variable, pero puede ser grave, con casos de muerte debido al lupus eritematoso sistémico desencadenado por el fármaco, y otros por fallo hepático o necesidad de trasplante^{80,82}. Las manifestaciones de hepatitis autoinmune asociadas al uso de la minociclina son indistinguibles de las de la hepatitis autoinmune tipo I. Sin embargo, a diferencia de ésta la retirada del medicamento conduce a la resolución del cuadro, sin necesidad de usar corticoides⁸³.

Un reciente trabajo de la FDA estudió la asociación entre tetraciclina y doxiciclina y hepatotoxicidad. Realizaron un estudio de casos-control en pacientes que tenían, al menos, un diagnóstico de hepatotoxicidad entre julio de 1999 y enero de 2001. Los pacientes que tomaban o habían tomado tetraciclinas tenían un riesgo estadísticamente significativo por regresión logística de desarrollar hepatotoxicidad en comparación con los pacientes que tomaban o habían tomado doxiciclina. Basado en estos hallazgos se concluyó que la doxiciclina es un sustituto seguro de las tetraciclinas cuando sea clínicamente apropiado⁸⁴.

QUINOLONAS

Las quinolonas son antibióticos muy activos frente a gérmenes Gram positivos y Gram negativos, y se concentran en la bilis, debido a lo cual son extensivamente utilizados tanto en la profilaxis y tratamiento de infecciones en el contexto de la cirrosis hepática, como en infecciones de la vía biliar. A pesar de ello, se han descrito relativamente pocos casos de hepatotoxicidad por quinolonas⁸⁵. La lesión hepática inducida por quinolonas habitualmente cursa con elevaciones asintomáticas de las transaminasas, pero se han publicado incidencias de daño hepático hepatocelular⁸⁶, colestásico^{87,88}, casos de ductopenia⁸⁹, y de fallo hepático agudo y muerte implicando a ciprofloxacino⁹⁰. Con las quinolonas también se ha documentado en muchos casos un periodo de hasta varias semanas entre el final del tratamiento y el inicio de la ictericia que puede dificultar la imputación del fármaco^{10,88}. En una carta de Lucena et al.⁸⁸ se analizan 14 casos de hepatotoxicidad publicados hasta 1998 atribuidos a ciprofloxacino, norfloxacino, enoxacino y ofloxacino. Los hallazgos de la biopsia en casos de hepatotoxicidad por quinolonas característicamente revelan necrosis centrozonal e infiltrado inflamatorio mixto con abundantes eosinófilos⁹¹, lo que sugiere un mecanismo inmuoalérgico.

Una excepción del favorable perfil de seguridad de las quinolonas en cuanto a los efectos adversos hepáticos, es el

caso del trovafloxacin, el cual en 1999, poco tiempo después de su introducción en el mercado (1997), fue imputado en 140 de hepatotoxicidad reportados a la FDA, 14 de ellos de fallo hepático agudo, 4 que requirieron trasplante y 5 muertes, lo que llevó a restricciones de su uso en EE.UU. y a su retirada en Europa⁹². La incidencia de hepatotoxicidad significativa fue calculada en 0,006% de los sujetos expuestos⁹². La hepatotoxicidad por trovafloxacin es de carácter impredecible, y puede ocurrir con períodos de latencia tan cortos como 2 días tras el inicio del tratamiento o la reexposición, aunque un retraso en el inicio de los síntomas tras la interrupción del tratamiento también es común⁹³. El mayor potencial tóxico del trovafloxacin frente a otras quinolonas podría atribuirse a la presencia en su cadena lateral de un anillo difluorinado que compartía con temafloxacin, otra quinolona retirada del mercado por efectos adversos hepáticos y anemia hemolítica⁹³.

Para las quinolonas de última generación —levofloxacin y moxifloxacin— la existencia de casos de hepatotoxicidad publicados es anecdótica^{94,95}. Sin embargo, la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas hepáticas graves vinculadas al uso de ambos antibióticos, ha devenido en cambios en la ficha técnica de estas dos quinolonas en noviembre de 2007 (www.agemed.es), especificándose la necesidad de advertir a los pacientes sobre la posible aparición de síntomas de hepatitis emergente tales como astenia, prurito, orinas oscuras, ictericia y sensibilidad abdominal, para proceder en este caso a la supresión inmediata del tratamiento.

OTROS ANTIBIÓTICOS

La incidencia de hepatotoxicidad asociada a la nitrofurantoina —usada desde hace décadas fundamentalmente para la profilaxis y tratamiento de infecciones del tracto urinario— se estima en el 0,0003%^{96,97}. La nitrofurantoina ha sido imputada en un amplio espectro de reacciones adversas hepáticas incluyendo hepatitis aguda colestásica, hepatocelular, granulomatosa y hepatitis crónica con y sin cirrosis⁹⁷⁻¹⁰². La enfermedad hepática crónica por nitrofurantoina se observa típicamente en mujeres que toman el fármaco durante largos períodos de tiempo. En estos casos, las manifestaciones clínicas recuerdan a una hepatitis autoinmune con hipergammaglobulinemia y anticuerpos antinucleares y antimúsculo-liso positivos^{98,99,101}. El riesgo de desarrollar daño hepático por nitrofurantoina aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres¹⁰³. El mecanismo de hepatotoxicidad parece ser inmunoalérgico. Se ha descrito un caso de daño hepático tras reexposición al fármaco 17 años más tarde¹⁰⁴. También se ha descrito un caso de reactividad cruzada a la furazolidina¹⁰⁵.

Las incidencias de hepatotoxicidad con clindamicina son excepcionalmente raras. En un paciente con una sepsis grave, se presentó un daño hepático con patrón mixto (hepatocelular-

colestásico), lo que supuso un factor de confusión¹⁰⁶. Se ha descrito también un patrón colestásico en un paciente que tomaba concomitantemente TMP/SMX⁶⁹.

Daptomicina

La daptomicina se ha aprobado, para el tratamiento de infecciones de piel por grampositivos, incluido *Streptococcus aureus* resistentes a metilina. Se ha descrito elevación asintomática de las transaminasas¹⁰⁷. También se ha descrito un caso de elevación de la AST junto con miopatía, un efecto adverso reconocido de este fármaco¹⁰⁸.

CONCLUSIONES

Los antibióticos ocasionan hepatotoxicidad idiosincrásica con una frecuencia muy baja, aunque ocasionalmente la lesión hepática resultante puede ser grave e incluso fulminante. Como ocurre con otros fármacos, los factores de susceptibilidad individual, genéticos y ambientales al desarrollo de toxicidad hepática con los diferentes compuestos permanecen mayoritariamente sin identificar, siendo este el principal desafío de la investigación en dicha materia en los próximos años. Entretanto, la minimización del riesgo de aparición de esta importante reacción adversa se sustenta en una adecuada selección del antibiótico, siguiendo las indicaciones recogidas en la ficha técnica del producto, un mejor conocimiento de la relación beneficio/riesgo inherente a cada antibiótico y la educación sanitaria pertinente a los pacientes para que cuando utilicen agentes involucrados con frecuencia en reacciones hepatotóxicas sean capaces de detectar los síntomas emergentes de afectación hepática, interrumpiendo de inmediato el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM, Senior J. Recognizing Drug-Induced Liver Injury: Current Problems, Possible Solutions. *Toxicol Pathol* 2005;33:155-64.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
3. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-Induced Liver Injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.
4. Chalasani N, Fontana R, Watkins PB; Drug induced liver injury network (DILIN). Prospective study: initial results. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S168.
5. Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, Dalton HR. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:15-20.
6. Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis* 2003;7:381-99.
7. Bénichou C. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990;11:272-6.

8. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005;42:481-489.
9. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-8.
10. Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, González-Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:329-44.
11. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:83-94.
12. Parry MF. The penicillins. *Med Clin North Am* 1987;71:1093-112.
13. Goldstein LI, Ishak KG. Hepatic injury associated with penicillin therapy. *Arch Pathol* 1974;98:114-7.
14. Williams CN, Malatjalian DA. Severe penicillin-induced cholestasis in a 91-year-old woman. *Dig Dis Sci* 1981;26:470-3.
15. Onate J, Montejo M, Aguirrebengoa K, Ruiz-Irastorza G, Gonzalez de Zarate P, Aguirre C. Hepatotoxicity associated with penicillin V therapy. *Clin Infect Dis* 1995;20:474-5.
16. Andrade RJ, Guilarte J, Salmeron FJ, Lucena MI, Bellot V. Benzylpenicillin-induced prolonged cholestasis. *Ann Pharmacother* 2001;35:783-4.
17. Cavanzo FJ, Garcia CF, Botero RC. Chronic cholestasis, paucity of bile ducts, red cell aplasia, and the Stevens-Johnson syndrome: an ampicillin-associated case report. *Gastroenterology* 1990;99:854-6.
18. Koklu S, Yuksel O, Filik L, Uskudar O, Altundag K, Altiparmak E. Recurrent cholestasis due to ampicillin. *Ann Pharmacother* 2003;37:395-7.
19. Koklu S, Koksas AS, Asil M, Kiyici H, Coban S, Arhan M. Probable Sulbactam/ampicillin-associated prolonged cholestasis. *Ann Pharmacother* 2004;38:2055-8.
20. Davies MH, Harrison RF, Elias E, Hubscher SG. Antibiotic-associated acute vanishing bile duct syndrome: a pattern associated with severe, prolonged, intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 1994;20:112-6.
21. Garcia Rodriguez 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.
22. Konikoff F, Alcalay J, Halevy J. Cloxacillin-induced cholestatic jaundice. *Am J Gastroenterol* 1986;81:1082-3.
23. Lotric S, Lejko-Zupanc T, Jereb M. Cloxacillin-induced cholestasis. *Clin Infect Dis* 1994;19:981-2.
24. Turner IB, Eckstein RP, Riley JW, Lunzer MR. Prolonged hepatic cholestasis after flucloxacillin therapy. *Med J Aust* 1989;151:701-5.
25. Fairley CK, McNeil JJ, Desmond P, Smallwood R, Young H, Forbes A, et al. Risk factors for development of flucloxacillin associated jaundiced. *BMJ* 1993;306:233-5.
26. Anderka D, Livni E, Salamon F, Weinberger A, Pinkhas J. Use of macrophage inhibition factor and mast-cell degranulation test for diagnosis of cloxacillin induced-cholestasis. *Am J Gastroenterol* 1986;81:1084-6.
27. Horikawa M, Kato Y, Tyson CA, Sugiyama Y. Potencial cholestasis activity of various therapeutic agents assessed by bile canalicular membrane vesicles isolated from rats and humans. *Drug Metab Pharmacokin* 2003;18:16-22.
28. Dowsett JF, Gillow T, Heagerty A, Radcliffe M, Toadi R, Isle I, et al. Amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin)-induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1290-3.
29. Stricker BH, Van den Broek JW, Keuning J, Eberhardt W, Houben HG, Johnson M, et al. Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (augmentin). *Dig Dis Sci* 1989;34:1576-80.
30. Reddy KR, Brilliant P, Schiff ER. Amoxicillin-clavulanate potassium-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1989;96:1135-41.
31. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, Pachkoria K, Pelaez G, Duran JA, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology* 2006;44:850-6.
32. O'Donohue JA, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RNM, et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut* 2000;47:717-720.
33. Larrey 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.
34. Silvain C, Fort E, Levillain P, Labat-Labourdette J, Beauchant M. Granulomatous hepatitis due to combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 1992;37:150-2.
35. Cundiff J, Joe S. Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. *Am J Otolaryngol* 2007;28:28-30.
36. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, Demanet C, Henrion J, Verbist L, et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology* 1999;117:1181-6.
37. Chawla A, Kahn E Yunis EJ, Daum F. Rapidly progressive cholestasis. An unusual reaction to amoxicillin/clavulanic acid therapy in a child. *J Pediatr* 2000;136:121-3.
38. Smith LA, Ignacio JR, Winesett MP, Kaiser GC, Lacson AG, Gilbert-Barnes E, et al. Vanishing bile duct syndrome: amoxicillin-clavulanic acid associated intrahepatic cholestasis responsive to ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:469-73.
39. Katsinelos P, Vasiliadis T, Xiarchos P, Patakiouta F, Christodoulou K, Pilpilidis I, et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intrahepatic cholestasis: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:365-8.
40. Ryley NG, Fleming KA, Chapman RW. Focal destructive cholangiopathy associated with amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin). *J Hepatol* 1995;23:278-82.
41. Nathani MG, Mutchnick MG, Tynes DJ, Ehrinpreis MN. An unusual case of amoxicillin/clavulanic acid-related hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1363-5.
42. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, Garcia-Cortes M, Garcia-Ruiz E, Benítez R, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology* 2004;39:1603-12.
43. Ammann R, Neftel K, Hardmeier T, Reinhardt M. Cephalosporin-induced cholestasis jaundice. *Lancet* 1982;2:336-7.
44. Skoog SM, Smyrk TC, Talwalkar JA. Cephalixin-induced cholestasis hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:833.
45. Eggleston SM, Belandres MM. Jaundice associated with cephalosporin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:553-5.
46. Derby LE, Jick H, Henry DA, Dean AD. Erythromycin-associated cholestatic hepatitis. *Med J Aust* 1993;158:600-2.
47. Carson JL, Strom BL, Duff A, Gupta A, Shaw M, Lundin FE, et al. Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides and tetracyclines. *Ann Intern Med* 1993;119:576-83.

48. Zafrani ES, Ishak KG, Rudeki C. Cholestatic and hepatocellular injury associated with erythromycin esters. *Dig Dis* 1979;24:385-96.
49. Degott C, Feldmann G, Larrey D. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992;15:244-51.
50. Gholson CF, Warren GH. Fulminant hepatic failure associated with intravenous erythromycin lactobionate. *Arch Intern Med* 1990;150:215-6.
51. Lazarczyk DA, Duffy MC. Erythromycin-induced primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1115-8.
52. Cascaval RI, Lancaster DJ. Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin. [letter] *Am J Med* 2001;110:330-1.
53. Chandrupatla S, Demetrio AJ, Rabinovitz M. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2186-8.
54. Yew WW, Chau CH, Lee J, Leung CW. Cholestatic hepatitis in a patient who received clarithromycin therapy for a *Mycobacterium chelonae* lung infection. [letter] *Clin Infect Dis* 1994;18:1025-6.
55. Fox JC, Szykowski RS, Sanderson SO, Levine RA. Progressive cholestasis liver disease associated with clarithromycin treatment. *J Clin Pharmacol* 2002;42:676-80.
56. Masiá M, Gutiérrez F, Jimeno A, Navarro A, Borrás J, Matarredona J, et al. Fulminant hepatitis and fatal toxic epidermal necrolysis (Lyell disease) coincident with clarithromycin administration in an alcoholic patient receiving disulfiram therapy. *Arch Intern Med* 2002;162:474-6.
57. Nguyen M, Chung EP. Telithromycin: the first ketolide antimicrobial. *Clin Ther* 2005;27:1144-63.
58. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP III, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006;144:415-20.
59. Onur O, Guneyel O, Denizbasi A, Celikel C. Acute hepatitis attack after exposure to telithromycin. *Clin Therap* 2007;29:1725-29.
60. Bolesta S, Roslund BP. Elevated hepatic transaminases associated with telithromycin therapy: a case report and literature review. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65:37-41.
61. Brinker A, Wassel R, Lyndly J, Serrano J, Avigan M, Lee WM, et al. Telithromycin-associated hepatotoxicity: clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. *Hepatology* 2008; in press.
62. Pessayre D, Larrey D, Funck-Brentano C, Benhamou JP. Drug interactions and hepatitis produced by some macrolide antibiotics. *Antimicrob Chemother* 1985;16(Suppl A):181-94.
63. Dujovne CA, Chan CH, Zimmerman HJ. Sulfonamide hepatic injury: Review of the literature and report of a case due to sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1967;277:785-8.
64. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;100:495-9.
65. Espiritu CR, Kim TS, Levine RA. Granulomatous hepatitis associated with sulfadimethoxine hypersensitivity. *JAMA* 1967;202:985-8.
66. Lazar HP, Murphy RL, Phair JP. Fansidar and hepatic granulomas. [letter] *Ann Intern Med* 1985;102:722.
67. Alberti-Flor JJ, Hernandez ME, Ferrer JP, Howell S, Jeffers L. Fulminant liver failure and pancreatitis associated with the use of sulfamethoxazole-trimethoprim. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1577-9.
68. Ransohoff DF, Jacobs G. Terminal hepatic failure following a small dose of sulfamethoxazole-trimethoprim. *Gastroenterology* 1981;80:816-9.
69. Altraif I, Lilly L, Wanless IR, Heathcote J. Cholestatic liver disease with ductopenia (vanishing bile duct syndrome) after administration of clindamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1230-4.
70. Yao F, Behling CA, Saab S, Hatr M, Lyche KD. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced vanishing bile duct syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997;92:167-9.
71. Zitelli BJ, Alexander J, Taylor S, Miller KD, Howrie DL, Kuritsky JN, et al. Fatal hepatic necrosis due to pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar). *Ann Intern Med* 1987;106:393-5.
72. Kontinen A, Perasalo JO, Eisalo A. Sulfonamide hepatitis. *Acta Med Scand* 1972;191:389-91.
73. Wolkenstein P, Carrière V, Charue D, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC, et al. A slow acetylador genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 1995;5:255-8.
74. Alfirevic A, Stalford AC, Vilar FJ, Wilkins EG, Park BK, Pirmohamed M. Slow acetylador phenotype and genotype in HIV-positive patients with sulphamethoxazol hypersensitivity. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:158-65.
75. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
76. Whalley PJ, Adams RH, Combes B. Tetracycline toxicity in pregnancy. *JAMA* 1964;189:357-62.
77. Bjornsson E, Lindberg J, Olsson R. Liver reactions to oral low-dose tetracyclines. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:390-5.
78. Fréneaux E, Labbe G, Letteron P, The Le Dinh, Degott C, Genève J, et al. Inhibition of the mitochondrial oxidation of fatty acids by tetracycline in mice and in man: Possible role in microvesicular steatosis induced by this antibiotic. *Hepatology* 1988;8: 1056-62.
79. Westermann GW, Bohm M, Bonsmann G, Rahn KH, Kisters K. Chronic intoxication by doxycycline use for more than 12 years. *J Intern Med* 1999;246:591-2.
80. Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *BJM* 1996;312:169-72.
81. Lawrenson RA, Seaman HE, Sundstrom A, Williams TJ, Farmer RD. Liver damage associated with minocycline use in acne: a systematic review of the published literature and pharmacovigilance data. *Drug Staf* 2000;23:333-49.
82. Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996;132:934-9.
83. Liu ZX, Kaplowitz N. Immuned-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002;6:755-74.
84. Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: a population based case-control study. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:483-7.
85. Owen RC, Jr., Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl.2):S144-57.
86. Lopez-Navidad A, Domingo P, Cadafalch J, Farrerons J. Norfloxacin-induced hepatotoxicity. *J Hepatol* 1990;11:277-8.
87. Hautekeete ML, Kockx MM, Naegels S, Holvoet JK, Hubens H, Kloppel G. Cholestatic hepatitis related to quinolones: a report of two cases. *J Hepatol* 1995;23:759-60.

88. Lucena MI, Andrade RJ, Sánchez-Martínez H, Pérez-Serrano JM, Gómez-Outes A. Norfloxacin induced cholestatic jaundice. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2309-11.
89. Bataille L, Rahier J, Geubel A. Delayed and prolonged cholestatic hepatitis with ductopenia after long-term ciprofloxacin therapy for Crohn's Disease. *J Hepatol* 2002;37:696-9.
90. Grassmick BK, Lehr VT, Sundareson AS. Fulminant hepatic failure possibly related to ciprofloxacin. *Ann Pharmacother* 1992; 26:636-9.
91. Zimpfer A, Propst A, Mikuz G, Vogel W, Terracciano L, Stadlmann S. Ciprofloxacin-induced acute liver injury: case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2004;444:87-9.
92. Bertino J, Jr., Fish D, Bertino J, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin Ther* 2000;22:798-817.
93. Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, Salmerón J, Álvarez A, López-Garrido MJ, et al. Trovafloxacin-induced acute hepatitis. *Clin Infect Dis* 2000;30:401-2.
94. Coban S, Ceydilek B, Ekiz F, Erden E, Soykan I. Levofloxacin-induced acute fulminant hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B infection. *Ann Pharmacother* 2005;39:1737-40.
95. Soto S, López-Rosés L, Avila S, Lancho A, González A, Santos E, Urraca B. Moxifloxacin-induced acute liver injury. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1853-4.
96. D'Arcy PF. Nitrofurantoin. *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:540-7.
97. Goldstein LI, Ishak KG, Burns W. Hepatic injury associated with nitrofurantoin therapy. *Am J Dig Dis* 1974;19:987-98.
98. Black M, Rabin L, Schatz N. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Ann Intern Med* 1980;92:62-4.
99. Klemola H, Penttila O, Runeberg L, Tallqvist G. Anicteric liver damage during nitrofurantoin medication. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:501-5.
100. Sharp JR, Ishak KG, Zimmerman HJ. Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. *Ann Intern Med* 1980;92:14-9.
101. Stricker BH, Blok AP, Claas FH, Van Parys GE, Desmet VJ. Hepatic injury associated with the use of nitrofurantoin: A clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology* 1988;8:599-606.
102. Sippel PJ, Agger WA. Nitrofurantoin-induced granulomatous hepatitis. *Urology* 1981;18:177-8.
103. Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980;69:733-8.
104. Paiva LA, Wright PJ, Koff RS. Long-term hepatic memory for hypersensitivity to nitrofurantoin. *Am J Gastroenterol* 1992;87:891-3.
105. Engel JJ, Vogt TR, Wilson DE. Cholestasis hepatitis after administration of furan derivatives. *Arch Intern Med* 1975;135:733-5.
106. Elmore M, Rissing JP, Rink L, Brooks GF. Clindamycin-associated hepatotoxicity. *Am J Med* 1974;57:627-30.
107. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
108. Echevarria K, Datta P, Cadena J, Lewis JS. Severe Myopathy and possible hepatotoxicity related to daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:599-600.
109. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:71-80.
110. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10:1018-23.
111. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center [corrected]. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:64-7.
112. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital outpatient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24: 1187-95.