

9. Deibler AR, Kuzo RS, Vohringer M, Page EE, Safford RE, Patron JN, et al. Imaging of congenital coronary anomalies with multislice computed tomography. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1017-23.
10. Gersony WM. Management of anomalous coronary artery from the contralateral coronary sinus. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2083-4.

E. Valero<sup>a,\*</sup>, J. Martín<sup>b</sup> y J.V. Monmeneu<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sagunto, Sagunto, Valencia, España

<sup>c</sup> Unidad de Imagen Cardiovascular, ERESA, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ernestovaleropicher@hotmail.com](mailto:ernestovaleropicher@hotmail.com) (E. Valero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.10.002>

## Posible asociación entre eritromicina y hepatitis colestásica



### Potential association between erythromycin and cholestatic hepatitis

Sr. Director:

La eritromicina es un antibiótico de la familia de los macrólidos que, además de su actividad bactericida, se comporta como un potente agente procinético, actuando como agonista de los receptores de la motilina en la musculatura lisa intestinal, siendo más eficaz por vía endovenosa<sup>1</sup>.

En las unidades de cuidados intensivos (UCI) es frecuente el uso de eritromicina como procinético en pacientes con peristaltismo disminuido y retención gástrica. Aunque es conocida una posible asociación entre la administración de eritromicina y la hepatitis colestásica en adultos<sup>2</sup>, el riesgo es bajo, de 3,6 por cada 100.000 pacientes tratados<sup>3</sup>.

A continuación presentamos el caso de un paciente que desarrolló una hepatitis colestásica, asociada probablemente a la administración de eritromicina como procinético.

Varón de 35 años, sin antecedentes patológicos de interés, que ingresó en la UCI tras presentar un cuadro de amigdalitis por *Streptococcus anginosum* que se complicó con un absceso retrofaríngeo y shock séptico, con progresión de la infección a mediastinitis y empiema pleural izquierdo, requiriendo limpieza quirúrgica del foco en 3 ocasiones.

A los 5 días del ingreso en la UCI, el paciente desarrolló un cuadro de hipomotilidad intestinal y estreñimiento, por lo que se administraron 3 dosis de eritromicina (250 mg/8 h, por vía endovenosa), recuperando el tránsito intestinal. En ese momento, el paciente presentaba una función hepática conservada.

A los 15 días del primer episodio de paresia intestinal, presentó un cuadro de similares características, por lo que se administró de nuevo eritromicina (250 mg/8 h, por vía endovenosa, durante 3 días). A las 24 h de su administración se detecta un cuadro de hepatitis colestásica, con elevación de las enzimas de colestasis hasta un máximo al sexto día de 1.500 U/l de gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) y 1.000 U/l de fosfatasa alcalina (FA), con aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) hasta 600 U/l, y con valores de bilirrubina dentro de la normalidad, 0,8 mg/dl (fig. 1). No fue posible valorar la sintomatología clínica debido a que el paciente estaba con ventilación mecánica y bajo

los efectos de la sedoanalgesia. Hemodinámicamente con noradrenalina entre 0,1-0,2 µg/kg/min. El paciente no presentó ictericia, coluria ni acolia.

Se descartó como primera causa de elevación de enzimas hepáticas la obstrucción de la vía biliar mediante ecografía abdominal, así como también la hepatitis infecciosa (serologías de virus hepatitis A, B, C, virus Epstein-Barr y citomegalovirus negativas). Otros posibles fármacos hepatotóxicos recibidos también se descartaron, bien por no coincidir su administración en el tiempo con el episodio de elevación enzimática (clorazepato dipotásico, paracetamol o amoxicilina-clavulánico), o bien por mantener su administración durante y posteriormente al episodio de colestasis, con normalización enzimática a pesar de continuar con el tratamiento (como en el caso de meropenem y caspofungina) y no establecerse una clara relación de causalidad. Por tanto, consideramos como más probable la asociación entre la eritromicina con la hepatitis colestásica.

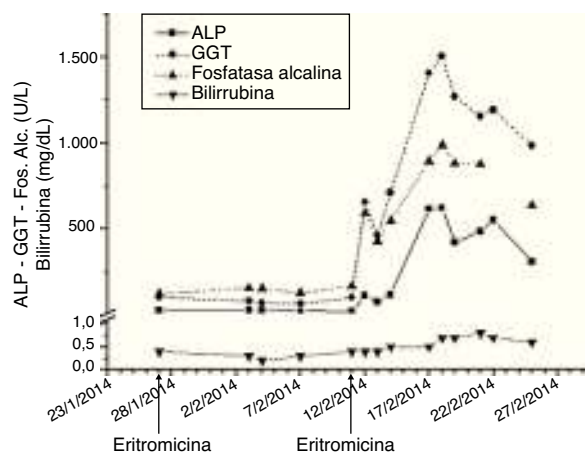
Tras la retirada de la eritromicina al tercer día, y después de presentar valores enzimáticos máximos al sexto día, inició un descenso progresivo hasta la normalización tanto de la GGT como de la FA (fig. 1).

A pesar de una larga estancia en la UCI, la evolución clínica del paciente fue favorable, con control del foco séptico y pudiendo progresar en la desconexión de ventilación mecánica. El paciente no volvió a presentar episodios de colestasis durante el ingreso ni volvió a recibir tratamiento con eritromicina.

El mecanismo exacto de la lesión hepática provocada por la eritromicina no es bien conocido. Se cree que podría deberse bien a una reacción de hipersensibilidad, o bien a toxicidad directa secundaria a un metabolito activo del fármaco que podría desencadenar una respuesta inmunológica, mediante un mecanismo idiosincrático (dosis independiente)<sup>4-7</sup>. Nuestro caso podría corresponder a un mecanismo de hipersensibilidad, ya que tras un periodo de latencia después de la primera exposición al fármaco, el paciente presenta la elevación enzimática tras la segunda exposición al mismo.

Las hepatitis virales (principalmente por el virus de Epstein-Barr) podrían ser causa de hepatitis colestática<sup>8</sup>, pero en nuestro caso la serología resultó negativa; la causada por paracetamol (por mecanismo dosis-dependiente), también la descartamos en nuestro caso al no haber estado expuesto al mismo.

Dado que la administración de eritromicina como procinético en las UCI es frecuente, ante una elevación rápida



**Figura 1** Relación entre la administración de eritromicina y la elevación de enzimas de colestasis.

de los enzimas de colestasis, una vez descartadas las causas más frecuentes y tratables (infección y obstrucción de la vía biliar), debemos sospechar el origen farmacológico<sup>9,10</sup>, teniendo presente que la asociación entre eritromicina y hepatitis colestásica es posible, aunque no se puede afirmar de forma categórica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association

technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127:1592-622.

2. Karthik SV, Casson D. Erythromycin-associated cholestatic hepatitis and dysfunction in children: The British experience. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:743-4.
3. Derby LE, Jick H, Henry DA, Dean AD. Erythromycin-associated cholestatic hepatitis. *Med J*. 1993;158:600-2.
4. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354:731-9.
5. Zafrani ES, Ishak KG, Rudzki C. Cholestatic and hepatocellular injury associated with erythromycin esters: Report of nine cases. *Dig Dis Sci*. 1979;24:385-96.
6. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2010;138:2246-59.
7. Horn S, Aglas F, Horina JH. Cholestasis and liver cell damage due to hypersensitivity to erythromycin stearate recurrence following therapy with erythromycin succinate. *Wien Klin Wochenschr*. 1999;111:76-7.
8. Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, Christofaki M, Mazokopakis E, Papazoglou G, et al. Epstein-Barr virus hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2011;22:73-6.
9. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:489-99.
10. Shirin H, Schapiro JM, Arber N, Pinkhas J, Sidi Y, Salomon F. Erythromycin base-induced rash and liver function disturbances. *Ann Pharmacother*. 1992;26:1522-3.

M. Mondragón-Navarro\*, J.M. Raurich, J.I. Ayestarán, A. Colomar y M. Ferreruela

*Servei de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [m.mondragonnavarro@gmail.com](mailto:m.mondragonnavarro@gmail.com) (M. Mondragón-Navarro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.10.001>