

Hepatopatía tóxica por amoxicilina/clavulánico

T Vilchez Brodermann¹, C Casal Llorente², M Castro Pazos³, J Grandes Ibáñez⁴, Y Santos⁵

¹y⁵Médicos de Familia. Servicio de atención primaria de Villagarcía de Arosa (Pontevedra)

²Farmacéutica de Atención Primaria. Servicio de atención primaria de Villagarcía de Arosa (Pontevedra)

³Médico de Familia. Jefe de servicio del Servicio de atención primaria de Villagarcía de Arosa (Pontevedra)

⁴Médico especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Provincial de Pontevedra

Resumen

Aproximadamente unos 1.000 medicamentos se asocian con lesión citotóxica hepática y/o colestasis. La relación de causalidad entre la administración de amoxicilina/clavulánico y un cierto tipo de hepatitis colestásica parece bien establecida.

En un corto periodo de tiempo hemos diagnosticado 2 casos de hepatitis colestásica por amoxicilina/clavulánico. Su conocimiento es importante ya que antecedentes de ictericia colestásica y/o disfunción hepática asociada a este medicamento constituyen una contraindicación de utilización¹.

Palabras clave: Amoxicilina/clavulánico, hepatitis colestásica, colestasis.

Summary

Approximately 1000 drugs are associated with cytotoxic liver lesion and/or cholestasis. The causal relationship between the administration of amoxicillin-clavulanic acid and a certain type of cholestatic hepatitis appears to be well established.

In a short period of time, we have diagnosed two cases of cholestatic hepatitis induced by amoxicillin-clavulanic acid. It is important to be familiar with this relationship since a history of cholestatic jaundice and/or liver dysfunction associated with this drug constitutes a contraindication for its use.

Keywords: Amoxicillin-clavulanic acid, cholestatic hepatitis, cholestasis.

Existen múltiples fármacos que se relacionan con la hepatotoxicidad. Es una reacción adversa poco frecuente, con un seguimiento exhaustivo de los nuevos agentes farmacológicos. Aproximadamente 1.000 fármacos documentados están implicados en la producción de hepatopatía. El riesgo de hepatotoxicidad es de 1 cada 10.000-100.000 moléculas. En los países occidentales estos fármacos son los responsables del 2-5% de todas las enfermedades del hígado.

Los mecanismos fisiopatológicos² implicados son:

-La hepatotoxicidad directa, que es predecible y depende de la dosis. Hay un periodo de latencia entre la exposición y la lesión hepática, aunque las manifestaciones clínicas pueden retrasarse de 24 a 48 horas.

-La hepatotoxicidad idiosincrásica o inmunoalérgica o por hipersensibilidad se produce de forma rara e impredecible. La respuesta no depende de la dosis, sucede en cualquier momento durante la administración del fármaco o el periodo inmediatamente posterior.

Se determina la causalidad entre un agente farmacológico y el daño hepático³ cuando se realiza un diagnóstico de exclusión de otras alternativas de causa: enfermedad parenquimatosa hepática, obstructiva extrahepática del árbol biliar u obstructiva intrahepática. Los fármacos van a producir obstrucción intrahepática y/o hepatitis.

El Consenso Internacional sobre criterios de trastornos hepáticos inducidos por fármacos define como lesión hepática **hepatocelular** el incremento aislado por dos veces de la cifra de GPT o cuando la relación

entre el incremento de GPT y la fosfatasa alcalina es igual o mayor a 5. El término **hepatitis colestásica** se emplea con el incremento de dos veces la cifra de fosfatasa alcalina o cuando la relación GPT/fosfatasa alcalina es igual o inferior a 2. Se denomina **lesión hepática mixta** cuando el cociente GPT/fosfatasa alcalina está entre 2 y 5.

La relación de causalidad entre la administración de amoxicilina/clavulánico y un cierto tipo de hepatitis colestásica parece bien establecida. En 1988 se publicó en los Países Bajos el primer caso asociado a este compuesto y se notificaron tres casos en nuestro país. Suelen ser alteraciones benignas y reversibles. Las manifestaciones histopatológicas son colestasis centrizonal, con leve o moderado infiltrado de polimorfonucleares y linfocitos, sobre todo a nivel portal, con escasa necrosis hepatocelular. Los síntomas pueden iniciarse bien unos días tras haber suspendido el tratamiento o incluso hasta 4 semanas después. La recuperación puede necesitar más de dos meses. Las reexposiciones causales o esporádicas con amoxicilina/clavulánico reaparecen, pero parece que esto no ocurre con amoxicilina sola.

En un estudio⁴ de cohortes retrospectivo en el Reino Unido entre 1991-1992, para valorar el riesgo de enfermedad hepática aguda, en 93.433 pacientes tratados con amoxicilina/clavulánico frente a 360.000 sólo con amoxicilina, entre 10 y 79 años, se observaron 35 casos de lesión hepática aguda con amoxicilina/clavulánico, y 14 con amoxicilina sola. Tres cuartas partes de los pacientes presentaron patrón colestásico y el

riesgo era mayor en pacientes ancianos con cursos repetidos de amoxicilina/clavulánico y mayor duración de tratamiento.

Al igual que en el estudio anterior, Caballero Plasencia et al.⁵ en 1997 observaron varios factores que influían en esta enfermedad: la edad (mayor predisposición con más de 50 años), tratamiento de más de 7 días de duración y dosis total superior a 10,5/ 2,6 g (amoxicilina/clavulánico).

Notificamos al Centro de Farmacovigilancia de Galicia dos casos en el año 2003 en el Complejo Hospitalario de Pontevedra de hepatotoxicidad por amoxicilina/clavulánico (Augmentine®): una probable hepatitis medicamentosa colestásica y otra posible hepatitis colestásica.

En enero, un varón de 56 años, sin antecedentes médicos de interés, que recibió tratamiento por infección periodontal con Augmentine® 875/125 mg cuatro días antes de su ingreso hospitalario, con clínica de ictericia, orinas colúricas y heces acólicas, presentaba cifras elevadas de enzimas hepáticas con patrón de daño colestásico (GOT 183, GPT 371, GGT 416, FAL 1440, Bt 9,8). Se suspendió el tratamiento con Augmentine® y se realizó serología viral, con resultado negativo. En la ecografía hepática se observó moderada hepatomegalia. La ictericia y coluria fueron desapareciendo progresivamente en tres días y fue dado de alta a los siete días con una disminución de un 50% de las cifras de GPT y una mejoría notable del patrón colestásico. En el seguimiento mensual, los valores de daño hepático regresaron a la normalidad con una ecografía hepática normal. Se determinó como diagnóstico principal en este caso probable hepatitis colestásica medicamentosa.

El segundo caso, en mayo, fue un paciente varón de 74 años con antecedentes de diabetes mellitus, ACVA isquémico, EPOC, enfermedad de Alzheimer, no hábito enólico, en tratamiento con Adiro®, Daonil®, Ameride® y Tardyferon®. Acudió al hospital por vómitos y dolor abdominal en mesogastrio de 24 horas de evolución. En las pruebas complementarias realizadas se observó sombra no homogénea en base izquierda e hipoxemia, ingresando por neumonía basal izquierda. Se inició tratamiento empírico con Augmentine® (2 g cada 8 horas). A los tres días del tratamiento iniciado, apareció un incremento del perfil bioquímico hepático con patrón colestásico (GOT 135, GPT 441, GGT 920, FA 1045, Bt 1,7, BD 1). Se cambió el tratamiento a una cefalosporina de tercera generación. El estudio ecográfico y las serologías virales fueron negativas. En este contexto, con una analítica previa normal, realizada 15 días antes por su médico de cabecera, se interpretó como neumonía basal izquierda y una posible hepatitis colestásica.

En definitiva, la asociación de amoxicilina/clavulánico puede producir hepatitis colestásica, que sigue un curso benigno tras suspender la medicación. La edad avanzada (> 60 años), el sexo masculino y la duración prolongada del tratamiento son factores de riesgo en

la aparición de hepatotoxicidad. El Comité on Safety of Medicines del RU recomienda que la combinación se reserve para infecciones probablemente causadas por cepas resistentes a amoxicilina y que el tratamiento no supere los 14 días⁶.

Su conocimiento es importante, ya que con ello se evita la reintroducción del fármaco. En algunos casos, para llegar a un diagnóstico de certeza, se realiza una biopsia hepática, que en estos dos casos no fue necesaria, en el primero por la sospecha etiológica, y en el segundo, aunque las posibilidades eran menores, por la avanzada edad y pluripatología del paciente. ■

Bibliografía

1. Physicians' Desk Referente. 54.^a ed. Montvale: Medical Economics, 2000.
2. Meyler's side effects of drugs. Elsevier Science Publishers BU. 12.^a ed. 1992.
3. Rodríguez LAG, et al. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. Arch Intern Med 1996; 156: 1.327-1.332.
4. Stricker BHC, et al. Colestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin). Dig Dis Sci 1989; 34: 1.576-1.580.
5. Caballero Plasencia AM, et al. Hepatotoxicity caused by amoxicillin, clavulanic acid or both? Gastroenterol Hepatol 1997; 20(1): 45-46.
6. Comité on Safety of Medicines/Medicines Control Agency Revised indications for co-amoxiclav (Augmentin). Current Problems 1997; 23-28.

Correspondencia:

Carmen Casal Llorente
Ambulatorio San Roque
Avenida das Carolinas s/n
36600 Villagarcía de Arosa (Pontevedra)
Correos electrónicos: mtvilchez1@yahoo.es, ccasall1@sefap.org