Cartas al Director

Toxicidad hepática inducida por amoxicilina

Palabras clave: Amoxicilina. Hepatotoxicidad.

Key words: Amoxicillin. Hepatotoxicity.

Sr. Director:

La amoxicilina es una penicilina semisintética que pertenece a la familia de las aminopenicilinas. Cuando se administra sola rara vez produce hepatotoxicidad, pero si se combina con ácido clavulánico el riesgo estimado de lesión hepática se incrementa de un 3 a un 17 por 100.000 casos tratados (1). Existen escasas referencias en la bibliografía médica sobre hepatotoxicidad por amoxicilina (Medline: 1983-2006; palabras clave: *amoxicillin, hepatotoxicity, acute liver injury*), por lo que hemos considerado de interés la comunicación del siguiente caso.

Una mujer de 76 años consultó por ictericia, coluria, acolia y prurito de 9 días de evolución, sin fiebre ni dolor abdominal. Dos semanas antes recibió tratamiento con acetil-cisteína, deflazacort y 1.500 mg diarios de amoxicilina durante 6 días por un cuadro seudogripal. Excepto el enalapril que tomaba desde hacía 2 años por su hipertensión arterial, no usó ningún otro fármaco ni productos de herboristería, drogas o alcohol. No refería antecedentes personales ni familiares de enfermedad hepatobiliar. En la exploración física destacaba una temperatura de 36,8 °C, ictericia y lesiones de rascado, sin evidencia de organomegalias. La analítica mostró: leucocitos $7.600 \times 10^9/L$ sin eosinofilia, bilirrubina total 9,39 mg/dL, bilirrubina directa 6,29 mg/dL, AST 54 U/L, ALT 54 U/L, fosfatasa alcalina 339 U/L, GGT 116 U/L, INR 0,77. Las serologías de los virus de la hepatitis A, B y C, virus de Epstein Barr, citomegalovirus y virus del herpes simple, así como los anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antimúsculo liso fueron negativos. Una ecografía abdominal no mostró alteraciones. Con la sospecha

de colestasis aguda por amoxicilina se inició tratamiento sintomático del prurito con resinas de intercambio aniónico. La ictericia desapareció progresivamente y en una analítica realizada al cabo de un mes se constató la completa normalización de la función hepática. El cálculo del índice CIOMS resultó en una puntuación total de 10 lo que permitió apoyar la causalidad farmacológica del daño hepático inducido por la amoxicilina.

Establecer el diagnóstico de toxicidad hepática inducida por fármacos requiere una cuidadosa exclusión de otras causas y un conocimiento del perfil de hepatotoxicidad del agente sospechoso (2). En este sentido, se han desarrollado diferentes escalas para aumentar el grado de certeza en la imputabilidad de una lesión hepática a un fármaco, entre las cuales la más utilizada es la escala diagnóstica de CIOMS (3). La amoxicilina rara vez resulta hepatotóxica, pero su asociación con ácido clavulánico favorece este efecto adverso, como reflejan diversas publicaciones (4,5). De este modo, en un amplio estudio realizado en Reino Unido se describen sólo 14 casos de hepatotoxicidad por amoxicilina entre 360.333 pacientes que tomaron dicho fármaco (1). Maggini y cols. (6) describen 3 casos de insuficiencia hepática aguda por amoxicilina entre 72.868 prescripciones realizadas en una región italiana durante un periodo de 2 años. La rareza de esta entidad ha motivado también la comunicación de casos aislados en la bibliografía médica (7-9). El mecanismo de la hepatotoxicidad por amoxicilina es desconocido y se ha sugerido que podría tratarse de una reacción idiosincrásica inmunoalérgica (2) y, por consiguiente dosis-independiente, como ocurre con muchos otros fármacos (10). Aunque en estos casos es común la existencia de fiebre, exantema cutáneo y eosinofilia, estos datos, como sucedió en la paciente descrita, pueden estar ausentes (10). El tratamiento consiste en la retirada del agente causal (10).

A. B. Madroñero, J. M. Porcel y S. Bielsa

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida

Bibliografía

1. 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.
2. García M, Andrade RJ, Lucena MI, González R, Camargo R, Fernández A, et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 461-72.
3. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1331-6.
4. Larrey D, Vial T, Micallef 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.
5. Solano M, Velilla JP, Álvarez M. Hepatitis aguda asociada a la combinación de amoxicilina-ácido clavulánico. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 350-1.
6. Maggini M, Raschetti R, Agostinis L, Cattaruzzi C, Troncon MG, Simon G. Use of amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid and hospitalization for acute liver injury. *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35: 429-33.
7. Bolzan H, Spatola J, Castelletto R, Curciarello J. Colestasis intrahepática inducida por amoxicilina sola. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 237-9.
8. Fontana RJ, Shakil AO, Greeson JK, Boyd I, Lee WM. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1785-90.
9. Romney R, Biour M, Belloula D, Elbaz D, Carriere J, Cadranet JF. Amoxicillin induced acute hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 505-6.
10. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731-9.