

Mujer joven con cuadro de hepatitis aguda. ¿Pensamos en todas las situaciones clínicas?

M. Sainz-Maza Aparicio^a, C. Sánchez Otero^b, B. Jerez Basurco^c y R. Jerez Basurco^d

^aCentro de Salud Guayaba. EAP Puerta Bonita II. Área 11 de Atención Primaria de Madrid. Madrid. España.

^bCentro de Salud Los Rosales. Área 11 de Atención Primaria de Madrid. Madrid. España.

^cCentro de Salud Alpes. Área 4 de Atención Primaria de Madrid. Madrid. España.

^dCentro de Salud Embajadores. Área 11 de Atención Primaria de Madrid. Madrid. España.

En esta ocasión se sugiere una situación clínica relativamente frecuente, como puede ser un cuadro clínico de hepatitis aguda con un comportamiento enzimático que a todos nos sugeriría un proceso infeccioso o incluso un proceso maligno de la encrucijada bilio-pancreática. A veces nos cuesta pensar en otras situaciones, en este caso un efecto secundario de un fármaco de uso muy común y que se presenta con una frecuencia nada despreciable. Aunque el tratamiento y la evolución del cuadro no van a diferir de otros cuadros de hepatitis aguda, el pronóstico es distinto, por lo que debemos conocerlo.

Palabras clave: reacción adversa medicamentosa, amoxicilina/ácido clavulánico, hepatitis.

In this case, a relatively frequent clinical condition such as a clinical picture of acute hepatitis with an enzymatic evolution would seem possible, and it is possible that this could even suggest an infectious condition or a malignant process of the bilio-pancreatic area. Sometimes it is difficult for us to consider other possibilities, such as an adverse drug reaction from a very commonly used drug which appears with high frequency. Although the treatment and the course of the disease do not differ from other pictures of acute hepatitis, the prognosis is different. This is the main reason why we need to know it.

Key words: adverse drug reaction, amoxicillin/clavulanic acid, hepatitis.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas medicamentosas suponen un problema nada despreciable de salud, tanto por la posible implicación pronóstica a lo largo de la evolución, como por el elevado uso de algunos medicamentos, incluso en forma de automedicación, que hace que un problema que debería ser poco prevalente y de fácil control, a veces tenga una incidencia muy elevada secundaria a la intensidad de uso.

Debemos mantener la actitud de un uso racional de los medicamentos, y emplearlos con rigor en sus indicaciones, eligiendo las alternativas más seguras y con el mejor balance riesgo-beneficio asumible.

Correspondencia: M. Sainz-Maza Aparicio.
Centro de Salud Guayaba. EAP Puerta Bonita II.
C/ Antonia Rodríguez Sacristán 4.
28044 Madrid.

Correo electrónico: msainzmaa@medynet.com

Recibido el 20-01-2009; aceptado para su publicación el 25-05-09.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 43 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Trabaja como auxiliar de odontología. Inmunización antitetánica y de hepatitis B correcta y completa. No es fumadora ni consume ninguna medicación de manera crónica. No está en contacto cercano aparente con ninguna persona con hepatitis aguda, ni mantiene contactos sexuales de riesgo. Tampoco refiere accidentes recientes con agujas en su puesto de trabajo.

Motivo de consulta y enfermedad actual

Acude a consulta por un cuadro constitucional de unas 4 semanas de evolución, con pérdida de unos 8 kg de peso, hiporexia, importante astenia e ictericia progresiva, más marcada en la última semana. Refiere epigastralgia y náuseas como síntomas más marcados. Presenta febrícula de 37,8°, sequedad de la piel, prurito y *rash* cutáneo en tronco, con mínima expresión clínica. El ritmo intestinal es normal, aunque le llama la atención que las deposiciones son algo más claras y pastosas desde hace una semana.

En las últimas semanas presenta una sensación de quemazón en la lengua, con disgeusia. También ha acusado

mínimas molestias al orinar, con leucorrea blanquecina muy escasa que no le parece patológica.

Comenta hace unos días con la odontóloga con la que trabaja el cuadro de orinas "más turbias" de lo normal y las molestias con la micción, y ésta le recomienda un tratamiento con ciprofloxacino, ante la posibilidad de una infección del tracto urinario.

Reinterrogando a la paciente, nos dice que hace unas 6 semanas ha estado en el dentista para comenzar un tratamiento con implantes, por lo que además de pautarle analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (metamizol e ibuprofeno) a demanda, le prescriben un tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 horas, que mantuvo durante 8 días.

En la exploración sólo destaca una ictericia franca de piel y mucosas, y una discreta hepatomegalia de 3 cm bajo reborde costal. Mínimo *rash* inespecífico en la región superior del tronco y las regiones submamarías.

Ante la sospecha de un cuadro infeccioso agudo frente a un cuadro constitucional con origen en la encrucijada bilio-pancreática, se solicita analítica y ecografía urgentes para iniciar el estudio.

Exploraciones complementarias

La analítica evidencia una alteración marcada del perfil hepático, con un patrón mixto de afectación (citólisis y colestasis) (pico de GOT y GPT de 326 y 836 respectivamente, que fueron descendiendo a lo largo de 4 semanas progresivamente).

Bilirrubina inicial de 8,23, a expensas de la bilirrubina directa (6,29), que también se fue normalizando a lo largo del cuadro clínico, GGT máxima de 313, fosfatasa alcalina 237 y estudio de coagulación normal.

Se observa una moderada leucocitosis (11.000) con eosinofilia (9%), y un mínimo aumento de la velocidad de sedimentación (21), la amilasa es normal.

Las serologías de virus hepatotropos son negativas (inmunizada para hepatitis B [anti-HBs positivo], resto negativas: hepatitis A y C, virus Epstein Barr [VEB] [IgG positivo; IgM negativo], citomegalovirus (CMV), herpes simple, virus de inmunodeficiencia humana [VIH]).

Serologías para brucella, leishmania y leptospira negativas. El estudio de autoinmunidad es negativo (ANA, AMA, anti-LKM, pANCA) y los factores del complemento C3, C4 son normales. Alfetoproteína, proteinograma normales, así como el estudio del metabolismo de hierro y cobre. Hormona tirotrópica (TSH), iones, calcio y fósforo normales.

La ecografía abdominal es totalmente normal, y la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal realizada para visualizar el área pancreática no muestra alteraciones patológicas relevantes.

Impresión diagnóstica

Hepatitis aguda colestásica de posible origen medicamento (amoxicilina-clavulánico y/o ciprofloxacino). Muguet y vaginitis candidiásica secundaria a la antibioterapia.

Evolución

La paciente mantiene la ictericia y la elevación de transaminasas de manera ascendente durante las primeras 4 semanas, a partir de lo cual comienzan a normalizarse las alteraciones analíticas hasta la resolución completa a las 8 semanas. Dos semanas después comienza la mejoría clínica, con disminución de la ictericia, mejoría de la hiporexia y recuperación de 3 de los 8 kg de peso que había perdido. En todo momento se ha mantenido una actitud conservadora, y sólo se han aplicado tratamientos tópicos para la afectación mucosa candidiásica.

Diagnóstico definitivo

Hepatitis aguda colestásica secundaria al uso de amoxicilina-clavulánico.

DISCUSIÓN

Se propone este caso clínico, más frecuente de lo que aparentemente se presenta en nuestras consultas, para incidir en la importancia de una buena anamnesis, una buena historia clínica y una amplia visión de las patologías que normalmente atendemos en Atención Primaria. Ante una paciente como la que presentamos, muchos médicos pensarían en un síndrome constitucional o una hepatitis aguda como primera posibilidad, más aún por el tipo de trabajo que tiene esta paciente (auxiliar de odontología).

Incluso este pensamiento nos hace prescindir de otros posibles diagnósticos, entre los que están las alteraciones hepáticas secundarias a medicamentos, incluso no prescritos por nosotros (automedicación, hierbas medicinales, etc.).

Es una de las posibilidades diagnósticas, en el caso de una hepatitis colestásica, aunque suele ser más frecuente en hombres. Aparece incluso días o semanas después de la retirada del fármaco. Se presenta en uno de cada 100.000 tratamientos con amoxicilina-clavulánico. Menos de un 10% presentan una evolución desfavorable (cirrosis, trasplante, muerte)¹⁻³. El mecanismo fisiopatológico de hepatotoxicidad es desconocido, aunque se cree que está involucrado un mecanismo de hipersensibilidad (*rash*, eosinofilia, autoanticuerpos)⁴. Algunas veces presentan un cuadro aislado de colestasis sin afectación hepática⁵.

Los síntomas más importantes son la ictericia y el prurito, y suelen desaparecer entre 1 y 8 semanas. No se conoce el papel de cada componente del fármaco por separado, pero es excepcional presentar un cuadro de hepatitis con el uso aislado de amoxicilina⁶, por lo que ésta puede usarse sin problema en ocasiones posteriores⁷.

El patrón de afectación hepática es variable según la edad. Los jóvenes presentan daño hepatocelular tras pautas cortas de tratamiento, mientras que los mayores de 55-60 años presentan un patrón colestásico o mixto, con pautas más largas¹. El uso concomitante de amoxicilina-clavulánico y ciprofloxacino puede provocar el mismo cuadro de hepatotoxicidad, aunque en nuestro caso parece más relacionado con el primero de los antimicrobianos⁸.

Muchos de los tratamientos que empleamos habitualmente son potenciamente hepatotóxicos (amoxicilina-clavulánico, ibuprofeno, flutamida, diclofenaco, isoniazida, hierbas medicinales, carbamacepina, eritromicina, paroxetina, quinolonas, benzodiacepinas, etc.). Aunque la prevalencia de estas reacciones adversas es pequeña, no son tan excepcionales si tenemos en cuenta que el uso de estos fármacos es muy elevado. Muchos de los casos pasan inadvertidos tanto por la falta de registro o notificación, como por la levedad de los síntomas⁹.

En algunos estudios se muestra cómo la amoxicilina asociada al ácido clavulánico constituye la causa más frecuente de hepatotoxicidad previsible en adultos españoles (hasta un 14%)¹⁰. Hay que tener en cuenta este dato, y pensar que en muchos casos existe automedicación o prescripción inducida de otros especialistas como los odontólogos.

Ante un cuadro clínico que sugiera afectación hepática, lo primero que hay que hacer es una correcta anamnesis y una exhaustiva exploración clínica, iniciando secuencialmente el estudio de despistaje de las posibles causas, en especial las potencialmente graves o potencialmente tratables. Esto requiere, al menos, una analítica completa que incluya serologías de hepatitis (A,B,C), CMV, VEB. Si todo esto es negativo, completar estudios con salmonella, marcadores de autoinmunidad (ANA, AMA, etc.), alfafetoproteína, alfa-1-antitripsina, descartar hepatitis isquémica, obstrucción de vía biliar, enfermedad pancreática (ecografía, resonancia magnética, colangiografía endoscópica), enfermedad metabólica (Wilson, hemocromatosis), hepatitis alcohólica, esteatosis hepática, enfermedades sistémicas que puedan afectar al hígado.

Antes de iniciar el estudio de todas estas patologías, debemos tener en cuenta la medicación que toma o ha tomado el paciente, para descartar que ésta pudiera ser la responsable de la patología aguda que presenta. Hay que considerar que casi todos los grupos medicamentosos son potencialmente hepatotóxicos. Por orden de importancia se pueden mencionar: 32% (antiinfecciosos), 17% (medicación para el sistema nervioso central) y 10% (gastrointestinal). En general, los grupos mayoritarios son los

antibióticos, AINE, antagonistas H2, analgésicos, antiagregantes, antituberculosos, hipolipemiantes, ansiolíticos y las hierbas medicinales¹⁰.

En conclusión, debemos tener en cuenta los efectos secundarios potencialmente graves de los medicamentos de uso más frecuente, ya que pueden presentarse con mayor frecuencia debido a la intensidad de uso de estos fármacos. Deberíamos disponer de un registro y notificar estas reacciones por los conductos reglamentarios habituales (tarjeta amarilla), para conocer con más exactitud la incidencia de este tipo de reacciones.

No debemos olvidar el aumento de automedicación en nuestros pacientes, y la prescripción inducida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucena M, Andrade RJ, Fernández MC, Pachkoria K, Peláez G, Durán JA, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology*. 2006;44(4):850-6.
2. Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK, Boyd I, Lee WM. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci*. 2005;50(10):1785-90.
3. Jordan T, González M, Casado M, Suárez JF, Pulido F, Guerrero E. Amoxicillin-clavulanic acid induced hepatotoxicity with progression to cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25(4):240-3.
4. Uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Nota informativa de la Agencia española del Medicamento. Marzo 2006.
5. Pedro-Botet J, Supervia A, Barranco C, Solá R, Bruguera M. Intrahepatic cholestasis without hepatitis induced by amoxicillin/clavulanic acid. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(2):137-8.
6. Larrey D, Vial T, Micaleff G, Morichau-Beauchant M, Michel H, Benhamou J. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut*. 1992; 3: 368-71.
7. Cundiff J, Joe S. Amoxicillin-clavulanic acid-induced hepatitis. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery*. 2007;28:28-30.
8. Zaidi SA. Hepatitis associated with amoxicillin/clavulanic acid and/or ciprofloxacin. *Am J Med Sci*. 2003;325(1):31-3.
9. Andrade R, Lucena MI, Fernández MC, Peláez 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.
10. Domínguez Jiménez JL, Marín Moreno M, Bernal Blanco E, Puente Gutiérrez JJ, Guiote Malpartida S, de la Mata García M. Hepatitis aguda colestásica inducida por amoxicilina-clavulánico. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(1): 46-51.