

BOLETÍN DE FARMACOVIGILANCIA
DE LA
COMUNIDAD VALENCIANA

NÚMERO 67

AÑO 2005-2º

RESUMEN DE LAS NOTIFICACIONES RECIBIDAS
DURANTE EL AÑO 2005.
HEPATOTOXICIDAD POR
AMOXICILINA-CLAVULÁNICO

 **GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación de reacciones adversas a medicamentos

Edita: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat
 Elabora: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
 Centro de Farmacovigilancia.
 Consejo de Redacción: J.F. Horga, J. Gomar Fayos

Con la supervisión del Comité Evaluador de Reacciones Adversas a Medicamentos, constituida por:

Aliño Pellicer, Salvador
 Alós Albiñana, Manuel
 Benages, Adolfo
 Campos Andreu, Ángel
 Ciérigues Belloch, José E.
 Cuadra Oyanguren, Jesús de la
 Dasí Carpio, M^a Ángeles
 Díaz Mondéjar, M^a Rosa
 Fernández Fabrellas, Estrella
 Giménez Bolós, Amparo
 Gomar Fayos, Josefa
 Gracia, Francisco
 Hernández Sánchez, M^a Magdalena
 Horga de la Parte, José Francisco
 López Briz, Eduardo
 Marco Garbayo, José Luis
 Martínez Dolz, Luis
 Morales Rubio, Celia
 Muelas Tirado, Julio
 Navarro Blasco, Fco. Javier
 Navarro Gosálbez, María
 Pañau Romero, Antonio
 Planells Herrero, Carmen
 Zapater Hernández, Pedro

Boletín de información científica sin finalidad lucrativa
 Depósito Legal: V-1019-1987
 ISSN: 1131-7906

Los textos incluidos en este boletín pueden ser reproducidos citando su procedencia.

RESUMEN DE LAS NOTIFICACIONES RECIBIDAS DURANTE EL AÑO 2005

En el año 2005 se han recibido 624 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana. De ellas 41 han sido anuladas por duplicidad o falta de información y 583 han sido evaluadas y cargadas en la base de datos FEDRA.

La tasa de notificación de la Comunidad ha sido de 12.4 notificaciones por 100.000 habitantes, frente al 11.3 por 100.000 habitantes del año anterior.

En la Tabla 1 se detalla el número de notificaciones recibidas según la procedencia territorial.

TABLA 1. PROCEDENCIA TERRITORIAL DE LAS NOTIFICACIONES.

PROCEDENCIA	% 2003	% 2004	% 2005
ALICANTE	29.2	31.2	38.8
CASTELLON	7.3	7.6	7.4
VALENCIA	62.8	59.8	52.8
OTRAS COMUNIDADES	0.3	1.4	1.0

A) DATOS DE LAS NOTIFICACIONES

1. ORIGEN

En cuanto al origen de las notificaciones distinguimos aquellas que proceden del medio hospitalario y las de procedencia extrahospitalaria que incluyen tanto la atención primaria como la especializada y las oficinas de farmacia.

TABLA 2. ORIGEN DE LAS NOTIFICACIONES

MEDIO	% 2003	% 2004	% 2005
ATENCION EXTRAHOSPITALARIA	59.9	63	50.8
ATENCION HOSPITALARIA	40.1	37	49.2

Cabe destacar que el porcentaje de notificaciones de origen hospitalario va aumentando y tiende a igualarse con el de origen extrahospitalario. En este hecho ha influido la incorporación desde 2003 de las Reacciones Adversas comunicadas por la Industria Farmacéutica mayoritariamente de origen hospitalario.

2. VIA DE NOTIFICACIÓN

Desde el año 2000 funciona en nuestra Comunidad Autónoma el sistema de notificación por correo electrónico. El procedimiento consiste en entrar en la página web de

la Consellería de Sanitat www.san.gva.es y pulsar en *información al profesional/ Farmacia y Productos Sanitarios /Información de medicamentos/ Tarjeta Gropa*.

Se observa un incremento continuado en el número de notificaciones recibidas por vía electrónica desde ese año en detrimento de la notificación mediante la tarjeta amarilla en formato convencional, tal y como se muestra en la tabla 3.

TABLA 3. VIA DE NOTIFICACION

VIA	% 2003	% 2004	% 2005
TARJETA	64.7	55.4	48.9
E-MAIL	9.7	16	19.2
PUBLICACIONES	0.7	1.8	1.9
FAX	24.2	26.9	30.0

En la tabla nº 4 se refleja el número de notificaciones según el tipo de notificación.

TABLA 4. TIPO DE NOTIFICACION

TIPO	Nº	%
1-TARJETA AMARILLA	393	67.4
2-PUBLICACIÓN	65	11.1
3-ESTUDIOS	20	3.4
5-INDUSTRIA (profesional sanitario)	97	16.6
8-DOBLE ORIGEN (industria+tarjeta amarilla)	8	1.4

3. NOTIFICADORES

El número de notificadores registrados en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana es de 1859. Durante el año 2005, 112 nuevos notificadores han enviado por primera vez una notificación al centro de FV, incorporándose a la base de datos de notificadores.

En cuanto a la profesión se observa, se observa un incremento en las notificaciones realizadas por médicos especialistas al igual que en las realizadas por enfermería.

TABLA 5. PROFESION DEL NOTIFICADOR

PROFESIÓN	%2003	%2004	%2005
MÉDICO A.P.	27	28.8	24.0
MÉDICO ESPECIALISTA	34.9	38.6	42.5
FARMACÉUTICO	35.9	25.0	26.8
ENFERMERIA	1.6	6.6	6.3
OTROS	0.6	1.0	0.3

4. PROBABILIDAD

En el caso de la notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos no podemos establecer más que una asociación entre el fármaco y la reacción adversa y este se mide, tras aplicar el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia, en términos de probabilidad. Si la probabilidad es definida o probable, se puede asumir la relación causal entre el fármaco y la reacción. Si es posible la conexión es dudosa. Si la relación es condicional, no se puede valorar la causalidad. En la figura 1 se reflejan las probabilidades obtenidas al evaluar la causalidad de las notificaciones en el año 2005. Como vemos en la mayoría de las notificaciones la relación de causalidad es definida.

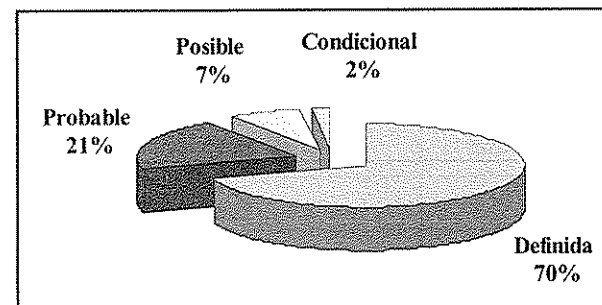


Figura 1

B) DATOS DE LOS PACIENTES QUE HAN SUFRIDO EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

1. EDAD

Se observa un incremento en el grupo de edad de 0 a 17 años en contraposición a la disminución de reacciones en el grupo de 18 a 44 años. Este hecho puede establecerse por un aumento de las notificaciones de RAM a VACUNAS.

TABLA 6. DISTRIBUCION POR EDAD

Grupo de edad	%2003	% 2004	% 2005
0-17	5.9	13.8	14.8
18-44	25	24.6	19.4
45-64	30.7	30.8	31.2
≥ 65	34.3	28.1	31.4
No consta	4	2.7	3.3

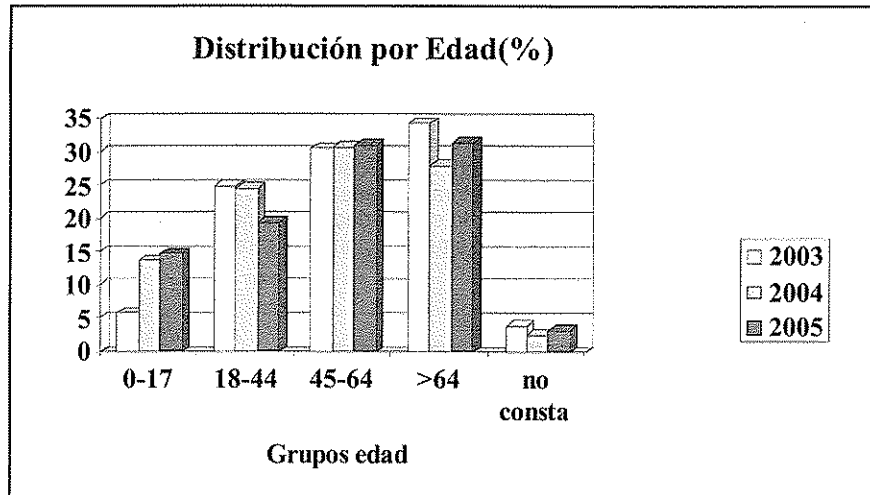


Figura 2

2. DISTRIBUCION POR SEXO

En la distribución por sexo se observa una tendencia en la disminución del porcentaje de RAM en mujeres, tendencia inversa a la observada en el porcentaje de RAM en varones. (tabla 7).

TABLA 7. DISTRIBUCION POR SEXO

Sexo	%2003	%2004	%2005
Femenino	62.8	59.1	53.5
Masculino	36.9	40.0	45.5
Desconocido	0.2	1.9	1.0

En la figura 3 vemos estos datos representados gráficamente.

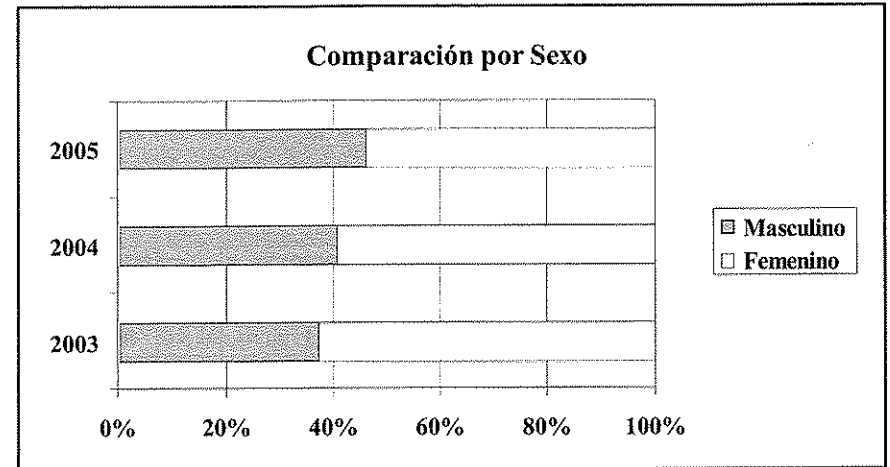


Figura 3

C) DATOS DE LAS REACCIONES

1. ORGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS

Hay 1112 reacciones adversas contenidas en las notificaciones evaluadas. A continuación (tabla 8) se exponen los órganos y sistemas más afectados.

ORGANO/SISTEMA	%2003	%2004	%2005
T. GENERALES	16	14.5	14.7
T. PIEL Y ANEJOS	13	17.4	12.9
T. GASTROINTESTINALES	15	12.0	10.2
S.NERVIOSO	11	10.1	10.5
T.PSIQUIATRICOS.	7	7.7	8.4
T. EN LA ZONA DE APLICACIÓN		3.6	5
T. APARATO URINARIO		2.8	4.7
RESPIRATORIO	6	4.3	4.5
S.MUSCULO ESQUELETICO	4	4.8	3.6

2. GRAVEDAD

La evaluación de la gravedad de las reacciones se realiza según criterios de leve, moderada, grave y mortal definidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia. El porcentaje de estas reacciones y la relación de las graves y mortales con los principios activos supuestamente implicados están expuestos en las tablas nº 9., 10 y 11. Es importante recalcar nuevamente que se trata de **sospechas** de RAM y en ningún caso de causalidad demostrada, para lo cual sería necesario realizar otro tipo de estudios. Lo que se pretende es la generación de alertas o señales que promuevan otro tipo de actuaciones. Cabe destacar el aumento de RAM mortales.

TABLA 9. GRAVEDAD DE LAS RAM

GRAVEDAD	%2003	%2004	%2005
LEVE	41.8	39.8	41.2
MODERADA	45.4	49.1	46.0
GRAVE	9.9	7.8	8.4
MORTAL	2.8	3.3	4.5

A continuación se relacionan las RAM graves en relación con los principios activos implicados.

TABLA 10. REACCIONES ADVERSAS GRAVES

TIPO	RAM	PRINCIPIO ACTIVO
INDUSTRIA	NEOPLASIA MAMA MALIGNA	INFLIXIMAB
TARJETA	REACCION ANAFILACTOIDE	AMOXICILINA-CLAVULÁNICO
TARJETA	ANGOR	INTERFERON B-1A
TARJETA	FIBROSIS+INSUF.RENAL AGUDA	DOSULEPINA
TAR+IND	PARESTESIA+CEFALEA+DISPEPSIA	EZETIMIBA+ATORVASTATINA
PUBLICACIÓN	CONVULSIONES DE TIPO GRAN MAL	MEROPENEM+AC. VALPROICO
TARJETA	HEPATITIS	TRAMADOL
PUBLICACIÓN	REACCION ANAFILACTOIDE	CEFAZOLINA+PROPOFOL
PUBLICACIÓN	TRASTORNO DEL HABLA Y DEL PENSAMIENTO +TEMBLOR+ATAXIA	CICLOSPORINA
TARJETA	AGRANULOCITOSIS+LINFOPENIA+NECROLISIS EPIDÉRMICA	METAMIZOL
TARJETA	PARO CARDIACO	PROPOFOL
TARJETA	HEPATITIS	TELITROMICINA+AC. ACETIL SALICILICO
INDUSTRIA	PARO CARDIACO+FIBRILACION VENTRICULAR+SHOCK ANAFILACTICO	
TARJETA	INFECC VIRICA+ENCEFALOMIELITIS	INFLIXIMAB
INDUSTRIA	HEMOLISIS	RITUXIMAB
ESTUDIO	INSUF. CARDIACA	AAS+DOBUTAMINA+LEVOSIMENDAN

.../...

TIPO	RAM	PRINCIPIO ACTIVO
TARJETA	HIPERTENSIO+CONVULSIONES+AGITACION+	ARIPIPIRAZOL
	VOMITOS+INSOMNIO	
TARJETA	DELIRIO+NEUROSIS	CLARITROMICINA
INDUSTRIA	CEGUERA+TRASTORNORETINA+DEGENERACION MACULA LUTEA	GABAPENTINA+TOPIRAMATO
ESTUDIO	NEFROESCLEROSIS	SOMATROPINA
PLUBLICA	TROMBOCITOPENIA	HEPARINA
PLUBLICA	TROMBOCITOPENIA	HEPARINA
PUBLICACIÓN	APLASIA ERITROCITICA+ASTENIA	DAPSONA
PUBLICACIÓN	PARALISIS FLACIDA CONGENITA	MISOPROSTOL
TARJETA	ANSIEDAD+NAUSEAS+TAQUICARDIA+INSUF. CIRCULATORIA+ERUPCION ERITEMATOSA+HEMORRAGIA OCULAR	CARBOPLATINO
TARJETA	AGRANULOCITOSIS	MICOFENOLATO DE MOFETILO+SIRIOLIMUS
PUBLICACIÓN	TROMBOCITOPENIA	HEPARINA SODICA
TARJ+INDUS	INSUF. MITRAL+ESTENOSIS AORTICA+HIPERTENSION PULMONAR	CABERGOLINA
INDUSTRIA	INTENTO SUICIDIO	QUETIAPINA
INDUSTRIA	PERITONITIS	EXTRANEAL(CL NA,CL MG,CLCA,LACTATO SODICO,ICODEXTRINA)
INDUSTRIA	RESPUESTA TERAPEUTICA DISMINUIDA+MENINGITIS	VACUNA NEISSERIA MENINGITIDIS
TARJETA	AGITACION+CONFUSION+AGRESIVIDAD+DELIRIO	TOPIRAMATO
PUBLICACIÓN	INSUF. RENAL +TROMBOFLEBITIS +TROMBOCITOPENIA+EMBOLISMO PULMONAR	HEPARINA SODICA
INDUSTRIA	EDEMA PULMONAR+ DISNEA+DOLOR TORAX	IODIXANOL
INDUSTRIA	TROMBOCITOPENIA+HEMATURIA	AAS+TIROFIBAN+ENOXAPARINA+CLOPIDOG REL
PUBLICACIÓN	TROMBOFLEBITIS PROFUNDA	CIPROTERONA
PUBLICACIÓN	CARDIOMIOPATIA	ADRIAMICINA+CICLOFOSFAMIDA
INDUSTRIA	DEPRESION RESPIRATORIA +COMA +CONVULSIONES+INFARTO MIOCARDIO	TOPIRAMATO

.../...

TIPO	RAM	PRINCIPIO ACTIVO
PUBLICACIÓN	TROMBOFLEBITIS PROFUNDA	CIPROTERONA
PUBLICACIÓN	CARDIOMIOPATIA	ADRIAMICINA+CICLOFOSFAMIDA
INDUSTRIA	DEPRESION RESPIRATORIA +COMA +CONVULSIONES+INFARTO MIOCARDIO	TOPIRAMATO
PUBLICACIÓN	INSUF.RENAL AGUDA+ VOMITOS+ DIARREA+ TROMBOCITOPENIA+LEUCOPENIA+ENZIMAS HEPATICAS AUMENTADAS	ALOPURINOL+COLCHICINA+ENALAPRIL+ INDOMETACINA
INDUSTRIA	INFECCION TUBERCU+ABDOMEN DISTENDIDO	INFLIXIMAB
PUBLICACIÓN	ACIDOSIS LACTICA+INSUF HEPATICA	DIDANOSINA+TENOFIVIR
INDUSTRIA	BRONQUITIS+NEUMONIA	BICALUTAMIDA+GOSERELINA
INDUSTRIA	PARO CARDIACO	OXITOCINA
PUBLICACIÓN	PANCREATITIS	RITONAVIR+LOPINAVIR+DIDANOSINA+
INDUSTRIA	ANGOR	ERLOTINIB
INDUSTRIA	LEUCOPENIA + TROMBOCITOPENIA+ MENINGITIS+INSUF. RENAL AGUDA	COLCHICINA
INDUSTRIA	REACCION ALERGICA+ERUPCION ERITEMATOSA+ GRANULOCITOPENIA	DOXORRUBICINA

La tabla siguiente muestra los principios activos implicados en las RAM mortales descritas.

TABLA 11. REACCIONES ADVERSAS MORTALES

TIPO	RAM	PRINCIPIO ACTIVO
PUBLICACIÓN	PANCITOPENIA	CARBOPLATINO+GEMCITABINA
ESTUDIO	INSUF. CIRCULATORIA	LEVOSIMENDAN
ESTUDIO	INFARTO MIOCARDIO	LEVOSIMENDAN
ESTUDIO	CARDIOMIOPATIA	RITONAVIR+LOPINAVIR
INDUSTRIA	HIPOTENSION	LEVOSIMENDAN
INDUSTRIA	TRASTORNO CEREBROVASCULAR	AGASIDASA BETA
TARJETA	HIPOTENSION	INTERFERON ALFA
ESTUDIO	NEUMONIA	SIROLIMUS
ESTUDIO	INSUF. RENAL AGUDA	FLUOROURACILO+OXALIPLATINO
INDUSTRIA	ENCEFALOPATIA	INTERFERON B-1+ AC. VALPROICO
PUBLICACIÓN	ENCEFALOPATIA	METOTREXATO+INFLIXIMAB

.../...

.../...

TIPO	RAM	PRINCIPIO ACTIVO
TAR+IND	NECROLISIS EPIDERMICA	LAMOTRIGINA+REBOXETINA+ CLONAZEPAN
ESTUDIO	TROMBOCITOPENIA	HEPARINA SODICO
ESTUDIO	INSUF. CARDIACA	DONEPEZILO
ESTUDIO	NEOPLASIA PANCREAS MALIGNA	ADALIMUMAB
PUBLICACIÓN	EMBOLISMO PULMONAR	HEPARINA SODICA
INDUSTRIA	HIDROCEFALIA	CARMUSTINA
INDUSTRIA	HIDROCEFALIA	CARMUSTINA
INDUSTRIA	HIDROCEFALIA	CARMUSTINA
TARJETA	EDEMA DE PULMON	FILGASTRIN
ESTUDIO	NECROSIS HEPATICA	CASPOFUNGINA+CEFEPIMA+ TRACROLIMUS+ METILPREDNISOLONA
INDUSTRIA	EOSINOFILIA PULMONAR + INSUF. RESPIRATORIA	ETANERCEPT
PUBLICACIÓN	ACIDOSIS LACTICA	DIDANOSINA+ESTAVUDINA
PUBLICACIÓN	ACIDOSIS LACTICA	AMPRENAVIR+ DIDANOSINA+ESTAVUDINA
TARJETA	HEPATITIS COLESTATICA	MEGESTROL+AMLODIPINO+ OMEPRAZOL+FUROSEMIDA
INDUSTRIA	SEPSIS+COAGULACION INTRAVASC. DISEMINADA	ADALIMUMAB

3. DESENLACE

De las 583 notificaciones evaluadas en 428 casos consta que el paciente se ha recuperado de su reacción adversa. En 56 casos se desconoce el desenlace, en 27 casos han quedado secuelas y 46 pacientes no se habían recuperado en el momento de efectuar la notificación. En 26 casos el desenlace fue mortal. Todo ello se representa gráficamente en la figura 4.

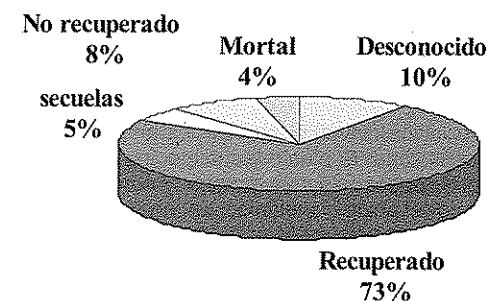


Figura 4

D) DATOS DE LOS FÁRMACOS:

GRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS

Las notificaciones recibidas en 2005 contienen referencias de 900 especialidades farmacéuticas. Se observa una tendencia negativa en el porcentaje de reacciones adversas en las que están implicados los psicofármacos y antiinfecciosos, por el contrario se detecta un incremento en el número de reacciones por antineoplásicos. En la tabla 12 se relacionan los principales grupos afectados por orden de frecuencia.

TABLA 12. DIVISIÓN POR GRUPOS TERAPÉUTICOS

GRUPO TERAPÉUTICO	%2003	%2004	%2005
Vacunas		9.4	10.5
Psicofármacos	15.7	9.2	7.9
Antineoplásicos		5.6	7.6
Antiinfecciosos	16.3	15.00	12.3
Cardioterápicos	3	2.4	5.1
Antiinflamatorios	6	5.6	4.9
Analgésicos	3.9	3.7	4.3
Inmunosupresores		3.7	4.2
Antihipertensivos	6.2	4.6	3.4
Hipolipemiantes	3.4	1.4	2.8
Antiasmáticos	3.2	2.9	1.3

HEPATOTOXICIDAD POR AMOXICILINA-CLAVULÁNICO

María Magdalena Hernández, José Francisco Horga, Rocío Moreu y Pedro Zapater

Se ha definido la hepatotoxicidad como una lesión hepática que cursa con disfunción hepática, y que se produce como resultado de la exposición a un medicamento o a otro agente no infeccioso. Se acepta que existe lesión hepática cuando se produce un incremento en los niveles de aminotransferasas circulantes. Revisamos aquí algunos aspectos de interés clínico relacionado con la hepatotoxicidad producida por la asociación amoxicilina-clavulánico.

La asociación amoxicilina-clavulánico se utiliza ampliamente en la práctica asistencial intra y extra hospitalaria. El efecto y el espectro antibacteriano de amoxicilina, una penicilina de amplio espectro eficaz y potente y con buena biodisponibilidad oral, se ven incrementados por el ácido clavulánico, un inhibidor de beta-lactamasas bacterianas. Su facilidad de uso y su bajo riesgo de toxicidad han contribuido a que desde su introducción en 1981 su empleo se haya extendido y consolidado.

En las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas que contienen amoxicilina-clavulánico se indica que los principales efectos adversos asociados al empleo de

este medicamento son reacciones de hipersensibilidad bien conocidas, reacciones gastrointestinales inespecíficas (que incluyen colitis pseudomembranosa y hemorrágica), citopenias hematológicas y algunas reacciones neurológicas (hiperactividad reversible, mareos, dolor de cabeza, y casos muy aislados de convulsiones en pacientes con insuficiencia renal o en tratados con dosis altas).

También se incluye en las fichas técnicas información referente al riesgo de hepatotoxicidad: se indica, de un modo muy impreciso, que se han comunicado aumentos moderados de aspartato transaminasa (AST) y/o alanina transaminasa (ALT) en pacientes tratados con antibióticos del tipo de los beta-lactámicos, sobre todo en varones, en mayores de 65 años y en tratamientos prolongados (superiores a 14 días), pero se desconoce la significación de estos hallazgos. Se señala que raramente se ha comunicado hepatitis e ictericia colestásica, y que por otra parte estos acontecimientos también se han descrito con otras penicilinas y cefalosporinas, aunque se reconoce que los efectos hepáticos son usualmente reversibles pero pueden ser graves y, muy raramente, se han comunicado muertes, aunque estas reacciones graves casi siempre ocurren en pacientes con graves enfermedades subyacentes o que toman concomitantemente otra medicación que pueda potenciar la aparición de efectos hepáticos. Respecto a la relación temporal con la toma del medicamento, se señala que los signos y síntomas tienen lugar usualmente durante o poco después del tratamiento pero en algunos casos no se producen hasta varias semanas después de finalizado éste.

No hemos podido encontrar en la literatura consultada algún ensayo clínico comparativo con placebo en el que se aporte una detallada descripción de pacientes tratados con amoxicilina-clavulánico que desarrollen hepatotoxicidad, por lo que no se dispone de datos obtenidos en condiciones experimentales controladas que indiquen cuál es el incremento del riesgo de hepatotoxicidad asociado al uso de este medicamento. El grupo español para el estudio de patologías hepáticas inducidas por medicamentos ha recogido 570 casos de sospecha de hepatotoxicidad desde abril de 1994 hasta agosto de 2004, de los que 461 fueron considerados admisibles por el grupo. Los medicamentos más frecuentemente implicados como sospechosos de hepatotoxicidad fueron los antiinfecciosos, estando amoxicilina-clavulánico implicado en el 12.8% del total de casos. En un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido por García Rodríguez y colaboradores se concluye que la incidencia de hepatotoxicidad en pacientes tratados con amoxicilina-clavulánico es de 23 por cada 100.000 personas expuestas durante un período estandarizado de exposición, con un intervalo de confianza del 95% entre 15 y 34. Los sujetos con historia de colestitis, neoplasias, hepatitis vírica, hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, alcoholismo u otras patologías hepáticas definidas no fueron evaluados en este estudio. Otros estudios poblacionales concluyen que, excluidos estos grupos de enfermos con afectación hepática, el riesgo basal de que una persona presente trastornos de la función hepática es de 8 casos por un equivalente de 100.000 personas durante el período de tiempo estandarizado. En base a estos datos, podemos estimar que:

- Amoxicilina-clavulánico es la causa del 58% de todos los trastornos de función hepática detectados en pacientes tratados con este medicamento, y que no presentan otras enfermedades hepáticas como las señaladas antes.
- El riesgo de desarrollar un cuadro hepatotóxico de estas características entre los pacientes tratados con amoxicilina-clavulánico es más de un 30% superior al de los pacientes no tratados, si bien tanto en uno como en otro caso este riesgo es bajo.

- Este riesgo puede llegar a ser de más de 1 por cada 1000 pacientes entre las personas de edad avanzada tratadas con esa asociación de modo repetido.

Para establecer con más seguridad una relación de causalidad entre la administración de amoxicilina-clavulánico y la aparición de hepatotoxicidad, es importante tener en cuenta otros aspectos del paciente o del cuadro clínico que permiten apoyar más firmemente la implicación del antibiótico como agente inductor del proceso. El cuadro suele presentarse:

- En mayores de 40 años.
- En tratamientos prolongados.
- Con un periodo de latencia inferior a 60 días desde el comienzo del tratamiento, y con un periodo de remisión por lo general inferior a los 90 días tras la supresión del tratamiento. El proceso es por lo general reversible tras la supresión del tratamiento, aunque se han descrito varios casos de fallecimiento por insuficiencia hepática aguda, o la evolución del cuadro a cirrosis hepática.
- Un último dato relevante en la práctica es que la exposición repetida a amoxicilina-clavulánico incrementa varias veces el riesgo de aparición de hepatotoxicidad.

Un elemento de enorme trascendencia práctica es el patrón analítico que muestran estos pacientes: No hemos encontrado casos descritos de hepatotoxicidad atribuible a amoxicilina-clavulánico con valores de ALT en el rango de la normalidad, y es muy raro que los valores de bilirrubina total y de fosfatasa alcalina sean normales. El nivel de bilirrubina total en sangre es la variable analítica mejor relacionada en términos de proporcionalidad lineal con la probabilidad de que el cuadro hepatotóxico haya sido producido por amoxicilina-clavulánico. Lo más frecuente es que los valores de bilirrubina total sean superiores a 6 mg/dl, y no es infrecuente que se alcancen valores superiores a 30 mg/dl. En más del 50% de los casos (el estudio británico indica que en el 75% de los casos) el cuadro hepatotóxico es de hepatitis colestásica, y se acepta que ésta es la forma clínica representativa de la hepatotoxicidad producida por amoxicilina-clavulánico.

El mecanismo de producción de hepatotoxicidad por amoxicilina no está bien clarificado. Diversos datos respaldan la posibilidad de que se trate de un cuadro de hipersensibilidad, dada la frecuente presencia de fiebre, exantema cutáneo y eosinofilia en sangre y en hígado, y el incremento de riesgo con exposiciones repetidas. Algunos autores sostienen que existe un fundamento genético para esta reacción, ya que la presencia de determinados haplotipos HLA es más frecuente en pacientes con hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico.

Aunque existen también casos de hepatotoxicidad en pacientes tratados con amoxicilina sola, la asociación de ésta con clavulánico incrementa notablemente el riesgo de hepatotoxicidad. Muchos autores aceptan que este incremento del riesgo se debe sobre todo a la molécula de clavulánico. En varios pacientes diagnosticados de hepatotoxicidad atribuida al tratamiento con amoxicilina-clavulánico, la administración de amoxicilina sin clavulánico no produjo alteraciones hepáticas ni antes ni después del episodio de hepatotoxicidad, pero la reexposición a amoxicilina-clavulánico generó de nuevo el cuadro de lesión y disfunción hepática.

No existe un tratamiento específico para los pacientes con hepatotoxicidad inducida por amoxicilina-clavulánico. Debe suspenderse de modo inmediato la administración de esta asociación, aplicar un tratamiento conservador y evitar la reexposición al

medicamento. Se ha sugerido la utilización de ácido urodesoxicólico para controlar mejor las cifras elevadas de bilirrubina en casos especiales, y de glucocorticoides si el cuadro es clínicamente relevante, es probablemente de tipo alérgico, y no mejora en 90 días.

Dado que el análisis de las características de este cuadro de hepatotoxicidad inducido por amoxicilina-clavulánico se basa en los casos clínicos aislados notificados por médicos que los diagnostican fuera de estudios farmacoepidemiológicos, y que estas notificaciones no son abundantes, es de gran importancia que continúen comunicándose mediante la Tarjeta Amarilla al programa de farmacovigilancia las sospechas de hepatotoxicidad por este medicamento detectadas en el transcurso de la práctica asistencial diaria.

Bibliografía consultada

- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, Garcia-Munoz B, Gonzalez-Grande R, Pizarro A, Duran JA, Jimenez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmeron J, Martin-Vivaldi R; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21
- Barrio J, Castiella A, Lobo C, Indart A, Lopez P, Garcia-Bengoechea M, Cosme A, Arenas JI. Cholestatic acute hepatitis induced by amoxicillin-clavulanic acid combination. Role of ursodeoxycholic acid in drug-induced cholestasis. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998;90:523-6
- Cleau D, Jobard JM, Alves T, Gury S, Rey B, Vuilleumard M, Noirot A, Floriot C, Wagschal G, Vieille J, et al. Cholestatic hepatitis induced by the amoxicillin-clavulanic acid combination. A case and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:1007-9
- Dowsett JF, Gillow T, Heagerty A, Radcliffe M, Toadi R, Isie I, Russell RC. Amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin)-induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1290-3
- Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK, Boyd I, Lee WM. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci* 2005;50:1785-90.
- 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
- Jordan T, Gonzalez M, Casado M, Suarez JF, Pulido F, Guerrero E, Esteban J. Amoxicillin-clavulanic acid induced hepatotoxicity with progression to cirrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:240-3
- Larrey D, Vial T, Micaleff A, Babany G, Morichau-Beauchant M, Michel H, Benhamou JP. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992;33:368-71
- 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
- Michielsen PP, Van Outryve MJ, Van Marck EA, De Maeyer MH, Pelckmans PA, Van Maercke YM. Amoxicillin/clavulanic acid induced cholestasis. *J Hepatol* 1990;11:392
- Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9
- O'Doohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN, Mills PR. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut* 2000;47:717-20
- Pelletier G, Ink O, Fabre M, Hagege H. Hepatic cholestasis probably due to the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:601
- Reddy KR, Brilliant P, Schiff ER. Amoxicillin-clavulanate potassium-associated cholestasis. *Gastroenterology.* 1989;96:1135-41
- Reddy KR, Schiff ER. Hepatitis and augmentin. *Dig Dis Sci* 1990;35:1045-6
- Zapater P, Moreu R, Horga JF. The diagnosis of drug-induced liver disease. *Curr Clin Pharmacol* 2006 (en prensa).

Toda correspondencia del Boletín de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana se dirigirá a:

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana
Tel. 96 386 80 65 - Fax 96 386 80 13
C/ Micer Mascó, 31 - 46010 VALENCIA



agencia española de medicamentos
y productos sanitarios
Ministerio de Sanidad y Consumo

Sistema Español de Farmacovigilancia



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT