

**CASO CLÍNICO**

Lesión pigmentada en la cavidad oral como resultado de la ingesta de amoxicilina con ácido clavulánico. Reporte de un caso clínico y revisión de literatura científica

Pigmented lesion in the oral cavity as result of amoxicillin and clavulanic acid intake. Clinical case report and scientific literature review

Dolores Patricia Pérez-Ríos,¹ Susana Vanessa García-Benítez,¹ Humberto Cruz-Ortíz.²

Resumen

La lesión pigmentada en dorso de lengua resultado de la ingesta de amoxicilina con ácido clavulánico es una de varias lesiones pigmentadas de la cavidad oral, caracterizadas por alteraciones de color. Estas lesiones tienen diferente patogénesis y etiología, pueden ser desde variaciones raciales a alteraciones asociadas a ingesta de fármacos, infecciones, enfermedades sistémicas y neoplasias. El caso clínico aquí presentado es el de una infante de 10 meses de edad, quien fue tratada por faringitis antes de la aparición de una lesión pigmentada localizada en el dorso de la lengua, en el tercio medio y posterior, con predominio en el lado izquierdo, fue considerado como resultado de siete días de ingesta de amoxicilina con ácido clavulánico. La lesión fue resuelta favorablemente posterior al raspado mecánico con peróxido de hidrógeno.

Palabras clave: Lesión pigmentada, amoxicilina con ácido clavulánico, peróxido de hidrógeno, México.

Abstract

The pigmented lesion in the dorsum of the tongue as result of amoxicillin and clavulanic acid intake is one of several pigmented lesions of the oral cavity characterized by color alterations. These lesions have different pathogenesis and etiologies; they can be from racial variations to alterations associated to drug intake, infections, systemic diseases and neoplasms. The clinical case here presented is that of a 10-month-old infant

1 Departamento de Medicina Bucal, Unidad de Dermatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". México D.F., México.

2 Servicio de Patología Quirúrgica, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Profesor del curso de Patología General, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F., México.

Correspondencia: Dra. Dolores Patricia Pérez Ríos. Departamento de Medicina Bucal, Unidad de Dermatología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P 06720. México D.F., México. Teléfono: 2789 2000, ext. 1052. *Correo electrónico:* dprios@yahoo.com.mx

who was treated for pharyngitis before the onset of a pigmented lesion located at the dorsum of the tongue. The lesion was located at the middle and back third of the tongue, predominantly on the left side and was considered as result of seven days amoxicillin and clavulanic acid intake. The lesion was favorably resolved subsequent to mechanic scraped with hydrogen peroxide.

Keywords: Pigmented lesion, amoxicillin-clavulanic acid, hydrogen peroxide, Mexico.

Introducción

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) son un problema de salud pública importante, al presentar una morbimortalidad considerable.¹ La lesión pigmentada en dorso de la lengua como efecto secundario a la ingesta de amoxicilina con ácido clavulánico es un ejemplo de RAM "A", según la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, al producir una disbacteriosis de la flora de cavidad oral.^{2,3}

La prevalencia de este padecimiento en niños es poco conocida. En un meta-análisis realizado por Impicciatore en el 2001, de 17 estudios prospectivos la incidencia de RAM en niños hospitalizados fue del 9.5% y del 1.46% para los pacientes ambulatorios.^{1,4} La mayoría de las RAM ocurrieron con un grupo limitado de fármacos que corresponden a los más frecuentemente utilizados en pediatría, entre ellos los antibióticos betalactámicos como la penicilina, ampicilina y amoxicilina,^{1,5} predominando las reacciones leves y prevenibles.¹

Además, se identificó que la frecuencia de efectos adversos específicamente de amoxicilina con ácido clavulánico es de un 4% a 14%, de los cuales el 90% son leves a moderados, caracterizados principalmente por náuseas, vómitos, diarreas y reacciones cutáneas.⁶

En el presente caso clínico, la reacción adversa ocurre secundaria a la ingesta de amoxicilina con ácido clavulánico, un antibiótico de amplio espectro de acción activo contra bacterias productoras de betalactamasas como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli* y *Bacteroides*.^{7,8}

Siendo la amoxicilina por un lado, un antibiótico del grupo de los betalactámicos (aminopenicilinas), bactericida, no estable a las betalactamasas⁹ y por otro lado, el ácido clavulánico un inhibidor de betalactamasa producido por *Streptomyces clavuligerus*.¹⁰⁻¹²

En general la microflora de la cavidad oral es compleja, comprende de 500 a 700 especies.^{13,14} Entre los microorganismos presentes son: bacterias aerobias como *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Corynebacterium*; bacterias anaerobias: *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* y *Bacteroides*; hongos: *Candida sp*, *Histoplasma capsulatum*; y parásitos: *Entamoeba gingivalis* y *Trichomona*.¹⁵

En relación a los agentes antisépticos eficaces para microorganismos anaerobios, se encuentra el peróxido de hidrógeno (agua oxigenada), cuya acción se debe principalmente a la liberación del radical hidroxilo y de moléculas de oxígeno.¹⁶

Presentación del caso

Lactante del sexo femenino de 10 meses de edad, originaria y residente del Estado de México enviada al Servicio de Medicina Bucal, Dermatología, del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", por presentar una placa de color pardo localizada en el dorso de lengua en tercio medio y posterior con predominio del lado izquierdo.

La estomatosis está constituida por una placa de 3 cm de diámetro aproximadamente, de color pardo, superficie áspera, bordes irregulares, consistencia igual al resto de la lengua, asintomática, de tres meses de evolución (**Figura 1**).

La madre refiere que la lesión fue creciendo de manera progresiva, y apareció posterior a la ingesta de amoxicilina con ácido clavulánico suspensión 5 mL dos veces al día durante siete días, el cual había sido indicado junto con paracetamol gotas 1mL dos veces al día por tres días, a consecuencia de un cuadro de faringitis; multitratada con nistatina suspensión 1 mL tres veces al día por 10 días, y fosfomicina suspensión 2.2 mL tres veces al día durante diez días sin resultados satisfactorios. Cuenta con dos cultivos previos

» **Figura 1.** Reacción adversa de amoxicilina con ácido clavulánico caracterizada por una placa de color pardo, localizada en dorso de lengua.



que reportaron lo siguiente: presencia de cocos (+), *Streptococcus pneumoniae* en abundante desarrollo y biota oportunistas en el primero, y biota no patógena en el segundo, por lo que la paciente es referida a este Hospital.

En el resto de la exploración no se encontraron datos patológicos.

Antecedentes heredofamiliares, personales y no patológicos sin importancia para el padecimiento. Aunque destaca que era la primera vez que la paciente ingirió amoxicilina con ácido clavulánico.

Se establece el diagnóstico presuntivo de pigmentación de lengua, se inicia protocolo de estudio, se raspa el dorso de la lengua con gasa seca no obteniéndose desprendimiento de pigmento. Posteriormente, se toma una citología del dorso de la lengua que reportó alteraciones inflamatorias inespecíficas. Por lo que a partir de la historia clínica, estudios previos, pruebas clínicas y de laboratorio, se establece el diagnóstico de lesión pigmentada en dorso de lengua como reacción adversa de amoxicilina con ácido clavulánico.

Se le indica a la madre de la paciente el no ingerir este medicamento nuevamente, iniciar limpieza del dorso de la lengua con una gasa humedecida en agua oxigenada dos veces al día por ocho días e higiene oral, de acuerdo a su edad. Una semana después

acude la paciente a consulta, apreciándose lengua rosada con desaparición de la placa. Cinco meses después la paciente regresa para valoración sin recurrencia de la lesión (**Figura 2**).

» Discusión

Desafortunadamente no hay estudios específicos acerca de lesión pigmentada en dorso de lengua como reacción adversa de amoxicilina con ácido clavulánico, tanto en niños como en adultos. En la literatura médica sólo se menciona la participación de la amoxicilina, como uno de los factores contribuyentes en la pigmentación de la lengua negra vellosa. La cual es una estomatosis que se diferencia de la lesión pigmentada como reacción adversa de amoxicilina con ácido clavulánico en su fisiopatología y características clínicas, al presentar además de la pigmentación en el dorso de la lengua el aspecto vellosa caracterizado por la elongación de las papilas filiformes queratinizadas.¹⁷⁻¹⁹

En el presente artículo se reporta un caso clínico de una lactante de 10 meses de edad, que presentó una estomatosis posterior a la ingesta de amoxicilina con ácido clavulánico, localizada en dorso de lengua y caracterizada por una placa de color pardo, la cual se originó a partir de un desequilibrio de la microflora oral, al establecerse cambios cualitativos y cuantitativos en la misma por acción del antibiótico de amplio espectro, amoxicilina con ácido clavulánico, que actuó sobre bacterias localizadas en cavidad oral como: *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Fusobacterium spp*, *Neisseria spp*, y sólo algunas cepas de *Porphyromonas spp*, *Prevotellas spp* y *Bacteroides spp*.^{8,10,15} Siendo estas tres últimas de tipo anaerobias estrictas y productoras de pigmento; localizándose las especies de *Bacteroides* en dorso de lengua, el órgano afectado en nuestro caso clínico y en el cual predomina el ambiente aerobio;¹⁴ ocasionando por lo tanto un sobrecrecimiento de bacterias anaerobias estrictas productoras de pigmento.

En este caso el tratamiento con agua oxigenada contribuyó en la eliminación de la lesión pigmentada, al considerar que las bacterias anaerobias estrictas carecen de catalasa, una exoenzima capaz de degradar el peróxido de hidrógeno y contrarrestar el efecto tóxico de los radicales de oxígeno.¹⁶ Por lo que este tratamiento no sólo es sencillo de llevar a cabo sino también es de bajo costo.

El diagnóstico diferencial de esta entidad incluye: la lengua negra vellosa, una condición benigna que suele estar limitada al dorso de la lengua en su

Figura 2. Una semana posterior al tratamiento con agua oxigenada, se aprecia lengua rosada con desaparición de la placa en dorso de la lengua.



mitad posterior, caracterizada por la elongación de las papilas filiformes queratinizadas que le da el aspecto veloso con diferentes tonos que varían del amarillo, café al negro dependiendo de factores extrínsecos e intrínsecos como los alimentos y bebidas, el tabaco,²⁰ antibióticos, antipsicóticos, astringentes bucales y el sobrecrecimiento de bacterias cromógenas.¹⁷⁻¹⁹ Esta es causada por un incremento de acumulación de queratina de las papilas filiformes o disminución de la descamación normal de queratina.^{17,18}

Por otro lado, la pigmentación fisiológica racial es una variación de la normalidad, originada por una gran actividad melanocítica.^{21,22} Se desarrolla durante las dos primeras décadas de vida, apreciándose comúnmente en razas fuertemente pigmentadas como la población africana, mediterránea y latina (mexicana).²³ Es caracterizada por afectar principalmente la encía (margen gingival), donde se aprecia como una cinta bien delimitada o máculas de color café claro a oscuro, que se disponen bilateralmente y son asintomáticas. También puede afectar mucosa oral, paladar duro, labios y lengua,²¹ en este último se identifican como placas en la superficie dorsal y bordes laterales de la lengua, de color café-negro, de varios centímetros de diámetro y asimétricas.²⁴

La pigmentación posinflamatoria es aquella que surge como reacción a una lesión, por ejemplo, de

enfermedades inflamatorias crónicas de la mucosa como liquen plano. Clínicamente se aprecian múltiples áreas pigmentadas de color café-negro, adyacente a lesiones reticulares o erosivas de liquen plano. Se identifica en individuos de piel oscura.^{21,25}

Es importante considerar al melanoma maligno como diagnóstico diferencial por ciertas similitudes en sus características clínicas, sin embargo, se debe tener presente que no es propio de la edad de la paciente. Hay autores tales como Rapidis AD y colaboradores (2003),²⁶ que han establecido que esta lesión se puede presentar en cualquier grupo etario, siendo muy infrecuente por debajo de los 30 años. Por otra parte, Neville y colaboradores (2002)²⁷ consideran que el promedio de edad de pacientes afectados es de 50 a 55 años.

El melanoma primario de cavidad oral es una neoplasia muy agresiva que se presenta como máculas ulceradas o con nódulos, de bordes irregulares, de diferentes tonalidades en la misma lesión, que van desde el rosado, café, pardo, azul o negro. Las formas amelánicas tienen una coloración rojiza igual al de la mucosa. En el melanoma primario, el 80% de los casos está localizado en el maxilar con prevalencia en el paladar duro, encía o hueso alveolar. Cuando el melanoma es secundario o metástasis la localización más frecuente es la lengua.^{28,29}

Referencias

- Calderón CA. Ocurrencia de efectos adversos a medicamentos entre el 20 de septiembre y el 2 de octubre de 2004 en el Centro de Atención Ambulatoria Central de la ESE Luis Carlos Sarmiento de Bogotá, Colombia. *MedUis* 2009;22:127-136.
- Speranza N, Lucas L, Telechea H, et al. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Med Urug* 2008;24:161-166.
- Ocampo JM, ArnobyChacon J, Gómez JM, et al. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Colomb Med* 2008;39:135-146.
- Giner-Muñoz MT. Hipersensibilidad a medicamentos. *Pediatr Integral* 2005;IX:623-641.
- Arriba-Méndez S. Novedades en el diagnóstico y tratamiento de la alergia a los medicamentos en niños. *Bol Pediatr* 2010;50:87-92.
- Ponce-García I, Arraez-Ruiz N, Hermida-Lazcano I. Paciente con fracaso hepático agudo tras toma de Amoxicilina-Acido Clavulánico. *Rev Clin Med Fam* 2007;2:92-96.
- Gresser U. Amoxicillin-Clavulanic Acid therapy may be associated with severe side effects. Review of the literature. *Eur J Med Res* 2001;6:139-149.
- Arteta-Jiménez M, Rosado M, Puig Rullan A, et al. Hepatitis colestásica aguda secundaria a amoxicilina ácido clavulánico. *Farmacía Hosp* 2001;25:306-309.
- Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, et al. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico visión actual. *Rev Chil Pediatr* 2008;79:249-258.
- Barcelona L, Marin M, Stamboulian D. Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. *Medicina* 2008;68:65-74.
- Berkovich M, DiavCitrin O, Greenberg R, et al. First- trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:298-302.
- González-de Olano D, Losada-Peña A, De la Hoz-Caballer B, et al. Selective sensitization to clavulanic acid and penicillin v. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:119-121.
- Perea EJ. La flora de la boca en la era de la biología molecular. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;Suppl 9:S1-10.

14. Rodríguez-Alonso E, Rodríguez-Monje MT. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009;33:67-79.
15. Prieto-Prieto J. Bases microbiológicas y antibióticos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;Suppl 9:S11-18.
16. Torres-Borrego J, Pérez-Navero P, Ibarra-de la Rosa I, et al. Ingestión letal de peróxido de hidrógeno. *An Esp Pediatr* 1998;48:647-649.
17. Sarti GM, Haddy RI, Schaffer D, et al. Black hairy tongue. *Am Fam Physician* 1990;41:1751-1755.
18. Farman AG. Hairy tongue (lingua villosa). *J Oral Med* 1977;32:85-91.
19. Cheshire WP. Unilateral black hairy tongue in trigeminal neuralgia. *Headache* 2004;44:908-910.
20. Taybos G. Oral changes associated with tobacco use. *Am J Med Sci* 2003;326:179-182.
21. Eisen D. Disorders of pigmentation in the oral cavity. *Clin Dermatol* 2000;18(5):579-587.
22. Regezi JA, Sciubba JJ. *Oral pathology: clinical pathologic correlations*. México. Ed. McGraw Hill Interamericana. 1995. 150.
23. Gaeta GM, Satriano RA, Baroni A. Oral pigmented lesions. *Clin Dermatol* 2002;20(3):286-288.
24. Anavi Y, Mintz S. Unusual physiologic melanin pigmentation of the tongue. *Pediatric Dermatology* 1992;9(2):123-125.
25. Halder RM, Nootheti PK. Ethnic skin disorders overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(Suppl 6):S143-148.
26. Rapis AD, Apostolidis C, Vilos G, et al. Primary malignant melanoma of the oral mucosa. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1132-1139.
27. Neville BW, Damm DD, Allen CM, et al. *Oral Maxillofacial Pathology*. China. Ed. W.B. Saunders Company. 2002. 376.
28. Aguas SC, Quarracino MC, Lence AN, et al. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:E265-E271.
29. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Onco* 2000;36:152-169.