



Universidad de Granada
Facultad de Medicina

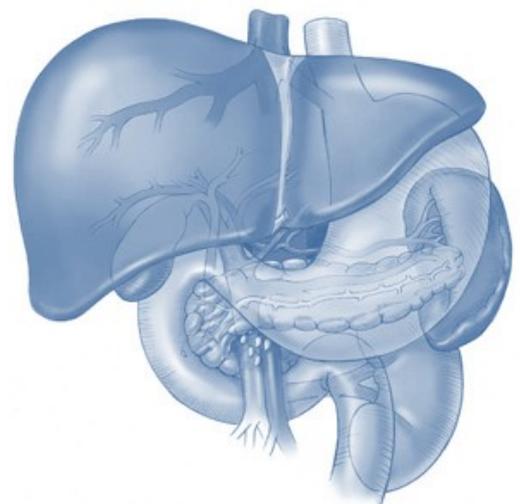
Tesis Doctoral

Hepatotoxicidad en la Infancia

Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

José Antonio Martín García

Granada, 2014



Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: José Antonio Martín García
D.L.: GR 2089-2014
ISBN: 978-84-9083-122-9

HEPATOTOXICIDAD EN LA INFANCIA

Tesis Doctoral presentada por José Antonio Martín García para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada

Tesis realizada en:

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

Servicio de Pediatría HMI del Hospital Virgen de las Nieves de Granada

Servicio de Pediatría del H. Clínico San Cecilio de Granada

Programa Oficial de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública (D12.56.1)
(DOCTORADO DE POSTGRADO)

Directores de Tesis:

Dra. ESTHER OCETE HITTA, Profesora de Pediatría del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Dra. ÁNGELES RUIZ EXTREMERA, Profesora Titular de Pediatría del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Dr. FRANCISCO JAVIER SALMERÓN ESCOBAR, Catedrático del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

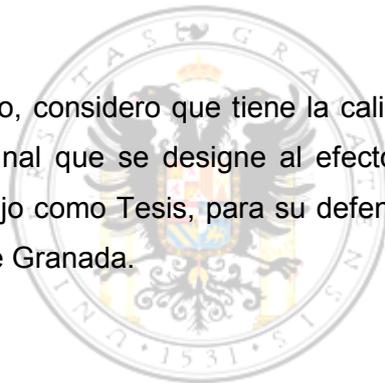
A María

AUTORIZACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS

Dra. ESTHER OCETE HITA, PROFESORA ACREDITADA TITULAR DE PEDIATRÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA: Que D. José Antonio Martín García, licenciado en Medicina y Cirugía ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado "**HEPATOTOXICIDAD EN LA INFANCIA**"

Revisado el presente trabajo, considero que tiene la calidad científica necesaria para ser defendido ante el Tribunal que se designe al efecto, por lo que: AUTORIZO la presentación de dicho trabajo como Tesis, para su defensa y obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Granada.



Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente certificación en Granada a 12 de Mayo de 2014

Fdo. Dra. Esther Ocete Hita

AUTORIZACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS

Dra. ANGELES RUIZ EXTREMERA, PROFESORA TITULAR DE PEDIATRÍA DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA: Que D. José Antonio Martín García, licenciado en Medicina y Cirugía ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado "**HEPATOTOXICIDAD EN LA INFANCIA**"

Revisado el presente trabajo, considero que tiene la calidad científica necesaria para ser defendido ante el Tribunal que se designe al efecto, por lo que: AUTORIZO la presentación de dicho trabajo como Tesis, para su defensa y obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Granada.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente certificación en Granada a 12 de Mayo de 2014

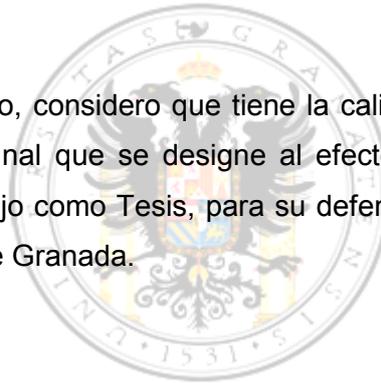
Fdo. Dra. Ángeles Ruiz Extremera

AUTORIZACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS

Dr. FRANCISCO JAVIER SALMERÓN ESCOBAR, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA: Que D. José Antonio Martín García, licenciado en Medicina y Cirugía ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado "**HEPATOTOXICIDAD EN LA INFANCIA**"

Revisado el presente trabajo, considero que tiene la calidad científica necesaria para ser defendido ante el Tribunal que se designe al efecto, por lo que: AUTORIZO la presentación de dicho trabajo como Tesis, para su defensa y obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Granada.



Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente certificación en Granada a 12 de Mayo de 2014

Fdo. Dr. Javier Salmerón Escobar

El doctorando D. José Antonio Martín García y los directores de la tesis, Dra. Esther Ocete Hita, Dra. Ángeles Ruiz Extremera y Dr. Javier Salmerón Escobar.

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a Mayo de 2014

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.: Esther Ocete Hita

Fdo.: José Antonio Martín García

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES CIENTIFICAS RELACIONADAS CON LA SIGUIENTE TESIS:

1. E. Ocete Hita, J.A. Martín García, F. Giménez Sánchez, J.C. Flores González, A. Abril Molina, J. Salmerón Escobar y A. Ruiz Extremera. Hepatotoxicidad por fármacos o productos naturales en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(4): 248-259. ISSN :1695-4033. Factor de impacto 0,867.
2. Esther Ocete Hita, José Antonio Martín García, José Carlos Flores González, Ana Abril Molina, M. José Aguilar Cordero, Javier Salmerón Escobar, and Ángela Ruiz-Extremera. Amoxicilin-Clavulanic Acid Hepatotoxicity in Children. *JPGN*. 2012 December;55 (6): 663-667. ISSN: 0277-2116. Factor impacto 2,196.
3. José Antonio Martín García, Esther Ocete Hita, Ángeles Ruiz Extremera, Rocío Rodríguez Belmonte, Ana Abril Molina y Javier Salmerón Escobar. Toxicidad hepática por Amoxicilina-Clavulánico. Libro de Comunicaciones del 60º Congreso de la Asociación Española de Pediatría. 2011 Junio: p109. ISSN 2171-9405.
4. Esther Ocete Hita, José Antonio Martín García, Mónica Muñoz García, Marina Medina Navarro, Ana Abril Molina, Ángela Ruiz Extremera. Fármacos implicados en las reacciones hepatotóxicas en la infancia. Libro de Comunicaciones del 61º Congreso de la Asociación Española de Pediatría. 2012 Junio: p92
5. Marina Medina Navarro, José Antonio Martín García, Ana Mª Campos Martínez, Esther Ocete Hita, Ana Abril Molina, Ángela Ruiz Extremera. Hepatotoxicidad asociada al consumo de productos naturales en Pediatría. Libro de Comunicaciones del 62º Congreso de la Asociación Española de Pediatría. 2013 Junio: p94.
6. Beatriz Ruiz Cobos, José Antonio Martín García, Ana Mª Campos Martínez, Ana Abril Molina, Esther Ocete Hita, Javier Salmerón Escobar. Reexposición a fármacos o productos de herboristería hepatotóxicos en Pediatría. ¿Podemos evitarlo?. Libro de Comunicaciones del 62º Congreso de la Asociación Española de Pediatría. 2013 Junio: p96.

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a los directores de esta tesis: Esther, Ángela y Fco Javier su ayuda y estímulo continuo. En especial a Esther Ocete, eje y motor de este proyecto y a Ángeles Ruiz por su apoyo y especialmente por su amistad

A nuestros pequeños pacientes y sus cuidadores, que nos permiten compartir sus dolencias y a los que no siempre sabemos ayudar

A mis amigos y compañeros en esta maravillosa profesión que nos impulsa cada día a crecer, en conocimientos y como seres humanos

A mi familia, a mi padre cuya ausencia siempre me acompaña, mi madre por sus esfuerzos durante tantos años, a mi mujer por soportarme e incluso quererme, a Silvia Marta y Jose por los ratos que les he robado y muy especialmente a María, ese nuevo e inesperado brote de alegría que nos ha sido concedido

Índice

1. Introducción	25
1.1 Generalidades y conceptos	27
1.1.1 Hepatotoxicidad	27
1.1.2 Tipos de Hepatotoxicidad	28
1.1.3 Recuerdo anatómico-clínico	28
1.2 Epidemiología	33
1.3 Biotransformación hepática	37
1.4 Mecanismos de hepatotoxicidad	39
1.4.1 Colestasis	39
1.4.2 Apoptosis por ácido biliar	41
1.4.3 Neutrófilos y macrófagos en hepatotoxicidad	42
1.4.4 Toxicidad mitocondrial	43
1.4.5 Mecanismos inmunológicos	44
1.4.6 Modelo DILI por Acetaminofen	47
1.5 Tipos clínicos	49
1.6 Diagnóstico y tratamiento	53
1.6.1 Escalas de causalidad	53
1.6.2 Tratamiento	54
1.7 Sistemas de detección y registro	55
1.8 Hepatotoxicidad en la infancia	59
2. Hipótesis y Objetivos	65
2.1 Hipótesis	67
2.2 Objetivos	69
3. Pacientes y Método	71
4. Resultados	83
4.1 Hepatotoxicidad por fármacos o productos naturales	85
4.2 Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico	91
5. Discusión	95
6. Perspectivas	107
7. Conclusiones	111
8. Bibliografía	115
9. Anexos	127
9.1 Hepatotoxicidad por fármacos o productos naturales	129
9.2 Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico	149

ABREVIATURAS

ABC: ATP binding cassette

AAS: Ácido acetil salicílico

AC: Amoxicilina-clavulánico

ALT: Alanina aminotransferasa

APAP: Acetil Para Aminophenol. Paracetamol

AST: Aspartato aminotransferasa

ATP: Adenosin Trifosfato

BD: Bilirrubina directa

BT: Bilirrubina total

CIOMS: Council for International Organizations Of Medical Sciences

DILI: Drug-Induced Liver Injury

FA: Fosfatasa Alcalina

FHA: Fallo hepático agudo

GCDC: Acido glicoquenodesoxicólico

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

HLA: Antígeno leucocitario humano

LSN: Límite Superior de la Normalidad

NAPQI: N-acetil-p-iminobenzoquinona, metabolito activo paracetamol

PPTM: Poro de permeabilidad transitoria mitocondrial

RAF: Reacción Adversa a Fármacos

ROS: Especies reactivas de oxígeno

Índice de Tablas y Figuras

Figura 1 Hepatocito

Figura 2 Acino hepático

Figura 3 Mecanismos de hepatotoxicidad

Figura 4 Transportadores hepatobiliares

Figura 5 Apoptosis inducida por ácidos biliares

Figura 6 Respuesta inmune y su importancia en hepatotoxicidad

Figura 7 Factores de riesgo y mecanismos de hepatotoxicidad

Figura 8 Valores máximos de ALT

Figura 9 Valores máximos de FA

Figura 10 Días transcurridos hasta que se detecta aumento de enzimas hepáticas

Figura 11 Días de elevación de enzimas hepáticas

Tabla 1 Tipos de lesión hepatotóxica

Tabla 2 Sustancias implicadas en hepatotoxicidad menores de 18 años

Tabla 3 Casos de hepatotoxicidad infantil en Vigibase

Tabla 4 Protocolo de estudio

Tabla 5 Escala de causabilidad CIOMS/RUCAM

Tabla 6 Clasificación ATC de fármacos

Tabla 7 Consentimiento informado

Tabla 8 Información del estudio para padres y pacientes

Tabla 9 Características generales de la población de estudio

Tabla 10 Características clínicas de los pacientes con hepatotoxicidad por AC

Tabla 11 Datos analíticos de los pacientes con hepatotoxicidad por AC

1. Introducción

1.1 Conceptos y Generalidades

Desde tiempos remotos, el ser humano ha utilizado e intentado conocer todas las sustancias de su entorno para obtener de ellos determinados efectos beneficiosos, a ellos atribuibles según el acervo cultural de cada época y comunidad.

La OMS denomina *Droga* a "cualquier sustancia o producto que es usado con la intención de modificar o explorar el funcionamiento fisiológico o cambiar el estado patológico del receptor". Podemos, por tanto, incluir en esta definición todos los fármacos existentes así como los remedios naturales.

Reacción adversa a drogas se considera a toda reacción detectada, peligrosa o no placentera, que resulta de una intervención relacionada con el uso de productos medicinales, estas reacciones predicen riesgos para una administración futura y hacen necesaria su prevención o un tratamiento específico, una alteración de la dosis e incluso la retirada definitiva del producto ¹.

1.1.1 Hepatotoxicidad

Se considera como reacción adversa hepática o hepatotóxica, toda lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos, a las dosis habitualmente empleadas para el tratamiento profiláctico o terapéutico.

La hepatotoxicidad, así definida, tiene especial transcendencia por su potencial gravedad, constituyendo una de las causas más frecuentes de retirada de medicamentos en Europa y Estados Unidos ^{2,3}.

El hígado tiene como funciones principales la síntesis de proteínas, regulación de la glucosa circulante y la desintoxicación, tanto de los subproductos tóxicos del metabolismo endógeno, como de las toxinas ingeridas. No es de extrañar que, al jugar un papel clave en el proceso de metabolización de los fármacos, sea con frecuencia un órgano diana de las posibles reacciones adversas que estos pueden causar ⁴.

1.1.2 Tipos de hepatotoxicidad

La reacción hepatotóxica por fármacos puede ser de tipo intrínseco o predecible (por ejemplo el paracetamol a dosis supraterapéuticas) o idiosincrática o inesperada, esta última puede ser a su vez metabólica o debida a un mecanismo inmunoalérgico de hipersensibilidad. La hepatotoxicidad idiosincrática suele manifestarse tras la comercialización del medicamento, cuando se ha administrado a un amplio sector de pacientes ⁵. Seguidamente comentaremos las características de los dos tipos de hepatotoxicidad:

- Hepatotoxicidad Intrínseca

Las drogas con hepatotoxicidad intrínseca producen lesión hepática de forma previsible, dependiente de la dosis. Salvo el paracetamol o acetil para aminofenol (APAP), hay pocas sustancias, de uso habitual en la clínica, con estas características. La administración de 4 gr/día de APAP, dosis máxima recomendada, produce una elevación de la alanino-aminotransferasa (ALT) tres veces mayor del nivel superior de la normalidad (LSN) en el 44 % de voluntarios sanos ⁵. Sin embargo a dosis bajas se ha demostrado seguro y no relacionado con daño hepático clínicamente relevante.

- Hepatotoxicidad Idiosincrática

La mayoría de las lesiones hepáticas producidas por drogas (DILI) corresponden a las llamadas idiosincráticas, debidas a unas características determinadas, en un individuo particular, no relacionadas con las dosis recibida, ruta de administración ni duración del tratamiento. Sin embargo no siempre es fácil distinguir y separar estos dos conceptos.

1.1.3 Recuerdo anatómico-fisiológico

El hígado realiza muchas funciones esenciales incluyendo la producción de bilis, la regulación de las proteínas y la glucosa plasmáticas, y la biotransformación de fármacos y todas las toxinas en general. El hígado es el órgano que primero se pone en contacto con los nutrientes y xenobioticos absorbidos por vía enteral, a través de la vena porta. Otros productos del metabolismo y las sustancias que entran en el organismo por una vía distinta a la enteral, llegan al hígado por la arteria hepática.

En el hígado distinguimos 4 tipos principales de células:

- **Hepatocitos**

Verdaderos motores de la biosíntesis hepática y reacciones de biotransformación de las sustancias externas, por ello disponen de un prominente sistema de Golgi, Retículo endoplásmico rugoso y un número suficiente de mitocondrias para aportar las altas demandas energéticas que tiene el hepatocito.

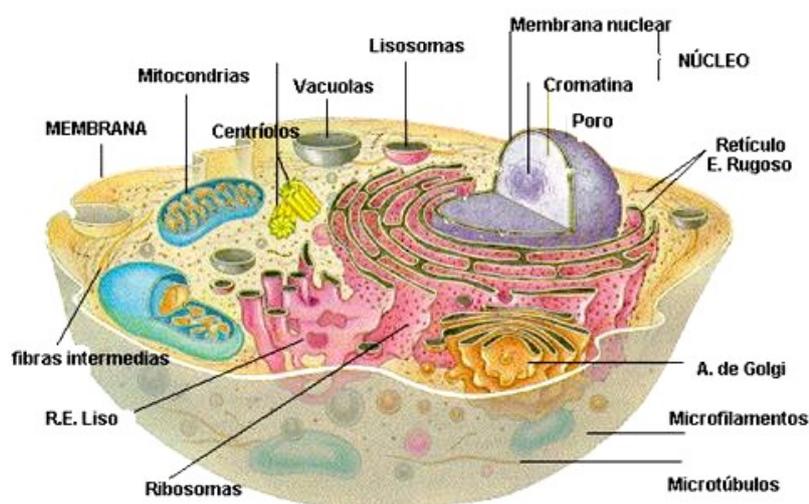


Figura 1 Hepatocito

- **Células endoteliales**

Recubren los sinusoides y tienen como función principal la de establecer una barrera entre la sangre circulante y los hepatocitos

- **Células de Kupffer**

Representantes de los macrófagos con un papel primordial en el inicio de la respuesta inmune inicial frente a bacterias, virus y toxinas. También son los encargados de eliminar los productos derivados de la citólisis y de los eritrocitos envejecidos, recuperando el grupo Hem que posteriormente se transformará en bilirrubina.

- **Celulas de Ito o estrelladas**

Situadas en los espacios de Disse, acumulan grasas y vit. A. También están relacionadas con la producción de colágeno y la evolución a fibrosis o cirrosis hepática ⁶.

Desde un punto de vista funcional el hígado se define como un conjunto de acinos que se desarrollan desde el tercer mes de gestación. El acino es la unidad anatómo-funcional, comprende el tejido irrigado por las ramas terminales de la arteria hepática y vena porta que se mezclan a través de una anastomosis senocapilar, garantizando así una irrigación uniforme desde toda la periferia del lobulillo hepático clásico hacia la vena central. El parénquima se divide en tres zonas en función de la proximidad a las triadas portales ⁴.

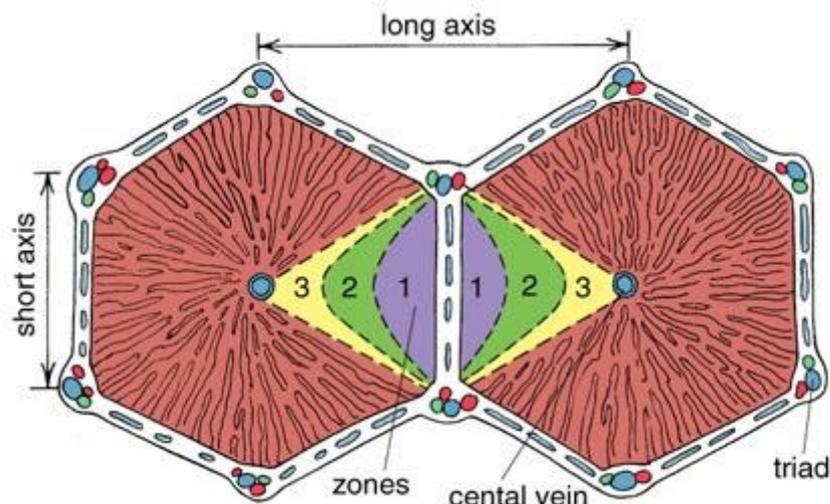


Figura 2 Acino hepático

Los hepatocitos de la zona 1 reciben un aporte más rico de oxígeno y nutrientes y disponen de una alta concentración de enzimas que intervienen en la respiración celular, por lo que se encargan principalmente de la síntesis de glucógeno y proteínas. Los hepatocitos de la zona 3, los más próximos a las venas centrolobulillares, reciben poco oxígeno, la producción energética se realiza predominantemente por vía glicolítica y contienen una mayor concentración de enzimas del sistema Citocromo P450 (CYP). Los hepatocitos de la zona 3 están más especializados en las reacciones de biotransformación y por tanto expuestos a la acción de los xenobióticos.

En resumen, las células alejadas de la fuente portal, zonas acinares 2 y 3 tienen un fenotipo enzimático específico que condiciona una respuesta diferente a la hipoxia y a la exposición a tóxicos.

1.2 Epidemiología

Reacciones adversas a fármacos (RAF) de carácter grave se han descrito en el 6,7 % de los pacientes ingresados en USA, con consecuencias letales en el 0,32%, siendo la causa de más de 100.000 muertes/año. Estas cifras dan una idea de su importancia como causa de mortalidad ⁷.

Con respecto a las reacciones hepatotóxicas, lesiones hepáticas inducidas por drogas (DILI), son consideradas entre las más frecuentes y graves, siendo un motivo creciente de interés su detección y reconocimiento ⁸.

El único estudio prospectivo poblacional de incidencia, realizado en Francia, arroja una tasa bruta anual de $13,9 \pm 2,4$ por 100.000 habitantes, lo que representaría una incidencia de hepatotoxicidad 16 veces mayor que la notificada a las autoridades reguladoras ⁹.

En España, desde 1983 existe el "Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas" denominado la tarjeta amarilla, dentro del Sistema Español de Farmacovigilancia. A pesar de que el sistema de declaración de una RAF es relativamente sencillo, las cifras recogidas no alcanzan el 10 % de las RAF graves reales, incluida las DILI ⁷. Las cifras de incidencia de hepatotoxicidad obtenidas en el Centro Coordinador del Registro Español de Hepatotoxicidad, que opera desde 1994, durante el periodo de 1998 a 2003 fueron de $34,2 \pm 10,7$ casos por 10^6 habitantes por año, siendo la tasa de reacciones que requirieron hospitalización aproximadamente la mitad ¹⁰.

Algunas estimaciones afirman que el 40-50% de los casos de enfermedad hepática se deben a reacciones a drogas, el 5-10 % de los casos de hepatitis severa que precisan ingreso hospitalario y más de 40% de las hepatitis severas en mayores de 50 años. El 4-10% de los casos de ictericia ingresados en un hospital general son producidos por el uso de fármacos, aunque la mayoría de los datos provienen de estudios de adultos e incluyen las intoxicaciones por paracetamol. Si nos centramos solo en las DILI idiosincráticas, correspondientes a pacientes que han realizado tratamientos a dosis adecuadas y con sustancias sin efecto hepatotóxico directo, el porcentaje estimado de las ictericias de reciente aparición es menor del 1% (0.7%) ¹¹.

Un estudio multicéntrico, prospectivo, realizado por grupo de trabajo "Acute Liver Failure Study Group", con el objetivo de conocer la etiología del fallo hepático agudo (FHA), muestra que actualmente la toxicidad hepática es la causa más frecuente de FHA, si se suman los casos relacionados con intoxicación por paracetamol (39%), con los de las reacciones de naturaleza idiosincrásica (13%). No obstante, todavía una proporción substancial de casos de insuficiencia hepática aguda grave permanece sin etiología conocida tras una evaluación diagnóstica exhaustiva ¹².

1.2.1 Epidemiología en Pediatría

La escasez de estudios fiables acerca de la verdadera incidencia de RAF en la población general, se hace aun más evidente en el niño. El vacío existente sobre los datos de eficacia y seguridad de muchos fármacos, en el paciente pediátrico, es causa de preocupación y fuente de serias dificultades para el establecimiento de las posibles indicaciones en pediatría de los nuevos fármacos. Además, las decisiones sobre el registro de medicamentos, a pesar de tendencia a la armonización, difieren de un país a otro, tanto para medicamentos en uso como para la inclusión de nuevas moléculas ^{13, 14}.

Los pediatras, farmacólogos clínicos, agencias reguladoras e industria farmacéutica, reconocen la necesidad de evaluar adecuadamente los medicamentos que pueden ser utilizados en la infancia para controlar la seguridad, eficacia y calidad de los mismos. Precisamente los pediatras, necesitan en su ejercicio diario estar seguros de que la toxicidad por fármacos sea la mínima posible, sin que ello suponga una disminución de los beneficios que para el niño puede ofrecer la farmacopea actual ¹⁵.

Estudios recientes, realizados con el objetivo de analizar las prescripciones realizadas en centros hospitalarios, ponen de manifiesto la magnitud del empleo de fármacos en pediatría sin indicación en ficha técnica para este grupo de edad, a dosis diferentes de las autorizadas, vías de administración distintas o para indicaciones no contempladas en la licencia de comercialización. Estas circunstancias, uso *off-label* de medicamentos en pediatría, llega a alcanzar cifras del 90% en unidades de cuidados intensivos neonatales ¹⁶.

Con respecto a la incidencia en pediatría, algunas citas bibliográficas recientes, refieren cifras de 15,1 por 1000 reacciones adversas a fármacos en niños, representando hasta un 2% de los pacientes pediátricos ingresados, valores similares a los observados en adultos. Del total de RAF observadas en niños, un porcentaje pequeño, inferior al 8 %, cursan con afectación hepática de gravedad variable, desde leve aumento de transaminasas hasta fracaso hepático agudo ^{13, 17}.

El análisis etiológico de los casos de fallo hepático agudo en niños, realizado mediante un estudio prospectivo multicéntrico por el Pediatric Acute Liver Failure Study Group (PALF), encontró la lesión hepatotóxica como responsable del 5% de los casos (cifra similar al FHA hepático de causa infecciosa). Hay que destacar un alto porcentaje de causa indeterminada, hasta el 49 % de los casos y en menores de 3 años del 54 % ¹⁸.

1.3 Biotransformación hepática

Todos los medicamentos y remedios naturales que consumimos de forma habitual se comportan como sustancias extrañas a nuestro organismo, xenobioticos, y precisan de metabolización por el huésped, tanto para conseguir su efecto farmacológico como para su posterior eliminación.

Este proceso llamado biotransformación tiene lugar en diferentes etapas, clásicamente agrupadas en:

1. Reacciones de fase 1

En esta fase se transforma el sustrato, mediante oxidación o demetilación, por acción de las enzimas que componen el sistema P450 o citocromo P450 (CYP). Las enzimas del sistema CYP están compuestas por una apoproteína y un grupo hemo. Están presentes en el hígado y también en el tracto gastrointestinal, riñón, cerebro y otros tejidos. Dentro del hígado se encuentran en la membrana citoplasmática, mitocondrial y en el retículo endoplasmático del hepatocito ¹⁹. La reacción más común catalizada por el CYP es una mono-oxigenación del sustrato. Previa transferencia de electrones de NADPH, el grupo Hem se une a un átomo de oxígeno, que posteriormente transfiere a la molécula metabolizada en forma de grupo hidroxilo. Otras reacciones posibles en esta fase son O-, N- o S-desalquilación o deshalogenación. El resultado de las reacciones en esta fase es la generación de un grupo hidroxilo, que permite posteriormente a la sustancia en cuestión participar en las reacciones de Fase 2.

Cada enzima está codificada por un gen que recibe la misma denominación, escrita en cursiva. Se conocen más de 300 componentes de esta superfamilia de genes. Cada grupo de genes que comparten más de 40% de AA iguales forman una familia, cuyos genes producen un grupo de isoenzimas que funcionan de forma similar. Cuando comparten más del 55% de AA se agrupan en subfamilias. De importancia conocida en el ser humano y a modo de ejemplo, debemos mencionar las familias *CYP1,2* y *3* relacionadas con el metabolismo de las drogas y hormonas, de forma más específica el gen *CYP3A4* relacionado con el metabolismo en humanos de la eritromicina y el *CP2E1* que codifica la enzima CP2E1 relacionada con el metabolismo del APAP.

2. Reacciones de Fase 2

Tras la fase 1 muchos xenobioticos no son lo suficientemente hidrófilos y requieren completar su biotransformación. En las reacciones de conjugación, los productos metabólicos de la transformación de los xenobióticos en la fase I (compuestos polares) son combinados con compuestos endógenos muy hidrosolubles (agentes conjugantes), mediante reacciones de glucuronidación o sulfatación, formando derivados éter o ester ⁴. Estas reacciones son catalizadas por transferasas o conjugasas.

Esta puede ser la única etapa requerida en el metabolismo hepático para algunas sustancias, pero la mayoría precisan que las reacciones de Fase 2 estén precedidas o seguidas por la oxidación de Fase 1. Compuestos que precisan glucuronidación son por ejemplo: APAP, morfina, furosemida y bilirrubina.

Las reacciones de sulfatación son tan importantes como las de glucuronidación, en especial para el metabolismo de esteroides y ácidos biliares ¹⁹.

De efector protector antioxidante e incluida en las reacciones de Fase 2, para la detoxificación de algunas moléculas, se incluye la acción del Glutathion, tripeptido con grupo tiol, capaz de unirse a los componentes peligrosos electrofílicos mediante la Glutathion S- Transferasa.

Finalmente las drogas y toxinas utilizan vías dependientes de energía para la excreción de sus metabolitos y sus conjugados. Estas vías se las denomina recientemente Fase III del metabolismo hepático e incluyen la proteína resistente a múltiples drogas (MDR1) y las proteínas relacionadas con la resistencia a múltiples fármacos (MRP), que transportan las drogas y productos químicos en la bilis y circulación sinusoidal ^{4,20}.

1.4 Mecanismos de Hepatotoxicidad

Los medicamentos y remedios naturales, como sustancias extrañas a nuestro organismo que precisan una transformación para su posterior eliminación, son capaces de producir efecto tóxico en cada una de las etapas de su metabolismo y sus efectos patológicos posibles abarcan un amplio abanico de posibilidades, descartados aquellos con efecto tóxico directo responsables de hepatotoxicidad directa y por tanto de uso muy restringido en la práctica clínica.

Siguiendo el esquema de la figura 3, vamos a comentar de forma somera sin entrar en profundidades que excedan los objetivos del presente trabajo, los mecanismos etiopatogénicos propuestos para explicar los distintos tipos de alteración hepática como: colestasis, citolisis hepática debida a mediadores inflamatorios o por toxicidad mitocondrial y mecanismos inmunológicos.

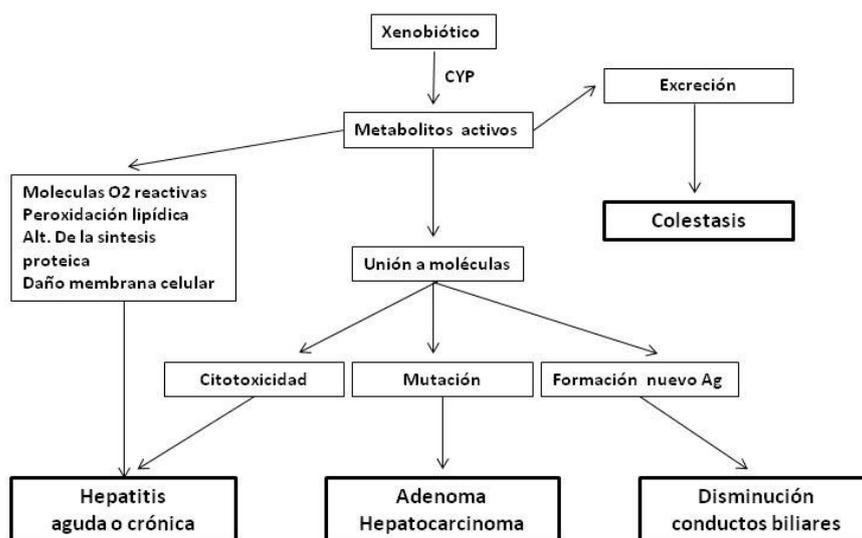


Figura 3 Mecanismos de hepatotoxicidad. Adaptado de Piñeiro-Carreiro et al ⁴

1.4.1 Colestasis

La colestasis inducida por fármacos se caracteriza por la alteración del flujo biliar y retención de ácidos biliares con efecto citotóxico, responsables de daño hepático agudo y crónico, con resultado final de fibrosis biliar y cirrosis ²⁰.

En algunos casos la colestasis resulta de la inhibición del transporte de la bilirrubina o sales biliares sin datos de inflamación o necrosis, denominada en este

caso colestasis simple. Más frecuentemente, la colestasis está asociada a lesión de colangiocitos en mayor o menor grado, provocada por la excreción en la bilis de metabolitos tóxicos resultantes de la biotransformación hepática ²¹. Sin embargo la lesión idiosincrática de tipo colestático se ha relacionado de forma más generalizada con mecanismos inmunoalérgicos, causantes del daño en el epitelio biliar y asociados a síntomas de alergia como rash, eosinofilia ²².

Los síntomas asociados a colestasis son: ictericia, prurito y elevación de FA. El aumento de FA consume grupos fosfato con la consiguiente disminución de la concentración de ATP. Una disminución prolongada de ATP en los colangiocitos puede producir una ductopenia progresiva o "*Vanishing bile duct syndrome*" que aparecen el 1% de los pacientes con DILI con colestasis.

La mayoría de las drogas que causan colestasis son sustrato de varios polipeptidos pertenecientes a ABC (abreviaturas de ATP binding cassette) una familia de transportadores existentes en la superficie canalicular del hepatocito. Un ejemplo conocido es BSEP (bile salt export pump) también denominada ABCB11, que puede ser inhibida directa o indirectamente por ciclosporina, rifampicina y estradiol ^{20,23}. Pertenecen a este grupo de transportadores las proteínas asociadas a resistencia múltiple a drogas 2 y 3 (ABCC2 y ABCB4) que tienen un papel importante en la excreción ductal de varias sustancias. Figura 4.

Variaciones en los genes que codifican estas proteínas transportadoras pueden ser responsables, no solo de enfermedad hepática progresiva, sino también de la susceptibilidad de algunos individuos a presentar un transporte alterado de determinadas drogas y por ello una mayor predisposición a sufrir daño hepático progresivo relacionado con el uso frecuente de estas sustancias.

En un estudio reciente de Lang et al, realizado en 23 pacientes con colestasis inducida por fármacos y 13 de DILI con afectación hepatocelular, se han identificado cuatro mutaciones diferentes en genes codificantes de la familia de transportadores, una de ellas asociada con expresión reducida de BSEP (bile salt export pump) ²⁴. También se han encontrado variaciones en los niveles de expresión, del orden de 20-100 veces, del transportador catiónico hepático ^{25, 26}. Estos datos sugieren que la presencia de determinados polimorfismos en los péptidos transportadores puede tener efectos farmacodinámicos en las sustancias que son sustratos de ellos y favorecer la aparición de DILI de tipo colestático, tras

la exposición a dichas sustancias, aunque se necesitan más datos que confirmen estos supuestos.

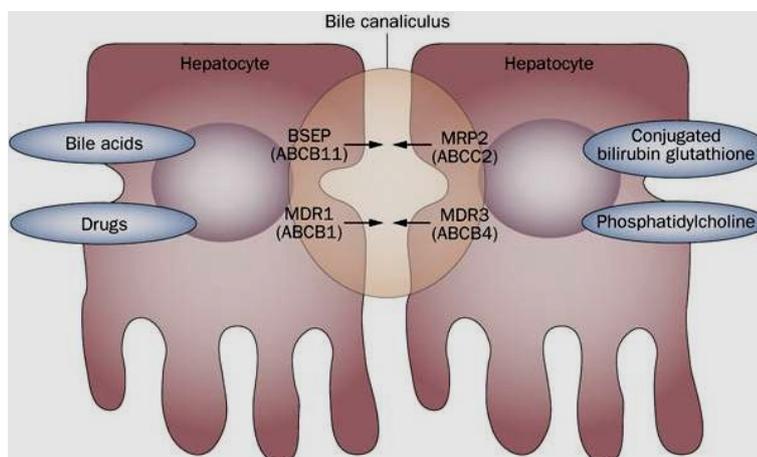


Figura 4. Transportadores hepatobiliares (20)

Otro hecho a considerar es la posible interacción entre distintos fármacos que comparten la misma proteína transportadora, siendo probable que al unirse uno al receptor proteico, modifique la capacidad de excreción del otro aumentando su capacidad de producir lesión hepática.

1.4.2 Apoptosis inducida por ácido biliar

La retención de los componentes de la bilis dentro del hepatocito durante la colestasis está asociada con apoptosis celular ²⁷. Entre los complejos y multifactoriales mecanismos de apoptosis hepatocítica relacionada con colestasis, es conocida la especial hepatotoxicidad de los ácidos biliares hidrofóbicos, como los ácidos glico-quenodesoxicólico (GCDC) y desoxicólico, y como estos se acumulan en el hígado en enfermedades hepáticas colestáticas.

La hepatotoxicidad intrínseca de moléculas hidrofóbicas es evidente en los niños que tienen una mutación en BSEP de la membrana canalicular. La incapacidad para secretar ácidos biliares en la bilis provoca, en estos pacientes, lesión hepática, cirrosis y muerte por insuficiencia hepática ²⁸.

La apoptosis ocurre por dos posibles vías, mediante la activación del receptor de muerte celular *Fas* o por alteración mitocondrial que comentaremos más adelante.

A nivel experimental, se ha demostrado una mayor capacidad de resistencia a la hepatotoxicidad inducida por GCDC en hepatocitos extraídos de ratones Fas-deficientes. El mecanismo por el que los ácidos biliares pueden activar Fas no está del todo claro. Se sabe que no producen un aumento en la síntesis de Fas y si en cambio una translocación del Fas intravesicular citoplasmático hacia la membrana plasmática del hepatocito donde se auto-agrega en ausencia de ligando y dispara la muerte celular por apoptosis como se resume en la Figura 5 ²⁹.

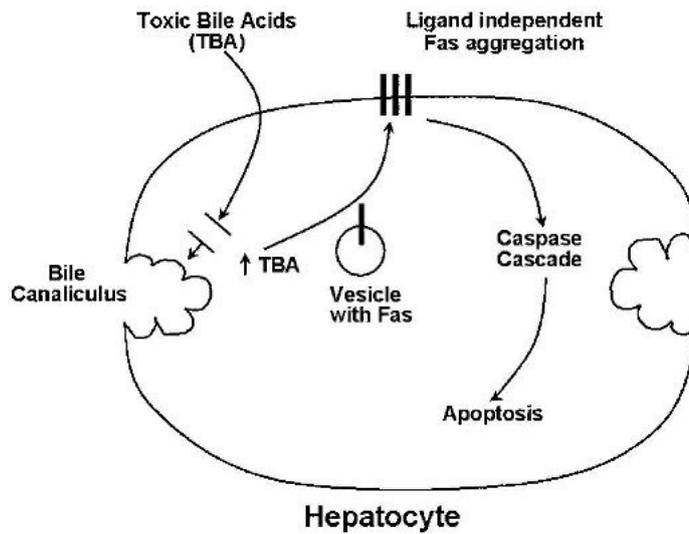


Figura 5 Apoptosis inducida por ácidos biliares

1.4.3 Neutrófilos y Macrófagos en Hepatotoxicidad

En algunos eventos fisiopatológicos como toxicidad por fármacos, sepsis con liberación de endotoxinas, trauma tisular, isquemia-reperfusión, se produce inflamación tanto a nivel local como sistémico con reclutamiento de macrófagos y neutrófilos en los sinusoides hepáticos ³⁰. La función principal de los neutrófilos y macrófagos es la de destruir los microorganismos invasores, así como fagocitar las células muertas y restos celulares, sin embargo dada la naturaleza tóxica de los mediadores por ellos liberados, pueden verse afectadas células no dañadas y agravar la lesión hepática inicial.

Cultivos in vitro de hepatocitos y neutrófilos han identificado las proteasas como los mediadores críticos de daño celular y en apoyo de este concepto, se ha demostrado el papel protector de los inhibidores de proteasas frente a la hepatotoxicidad provocada por neutrófilos ³¹.

La toxicidad por fármacos, como el resto de desencadenantes fisiopatológicos mencionados, es capaz de activar los neutrófilos y células de Kupffer, de forma directa o mediante la activación del complemento. Las células de Kupffer liberan mediadores citotóxicos como sustancias reactivas del oxígeno (ROS) y proinflamatorios como citocinas y quimiocinas. El factor C5a y algunas citoquinas preparan y activan los neutrófilos para su reclutamiento a nivel vascular intrahepático. Si son estimulados quimiotacticamente, los neutrófilos se extravasan y adhieren a los hepatocitos e inducen muerte celular necrótica mediante la liberación de ROS y proteasas. Las moléculas de adhesión de neutrófilos (integrinas $\beta 2$, especialmente CD11b/CD18) y ICAM-1 en las células endoteliales y hepatocitos son esenciales para la migración de los neutrófilos desde el sinusoides, extravasación y para la producción de ROS.

Las citoquinas pueden inducir la formación de moléculas de adhesión hepática y quimioquinas, que a su vez están también moduladas por el estrés oxidativo.

1.4.4 Toxicidad mitocondrial

Una forma poco frecuente pero característica de DILI es la esteatosis hepática microvesicular que puede aparecer asociada al tratamiento con VPA, tetraciclinas, amiodarona y varios antivirales análogos de nucleósidos ³². Se caracteriza por el acumulo de microvesículas de grasa en el hepatocito y reducción en el número de mitocondrias. Este tipo de lesión puede evolucionar a esteatosis macrovesicular con necrosis focal, fibrosis y proliferación de conductos biliares.

Mecanismos conocidos de toxicidad mitocondrial son: Depleción de DNA mitocondrial, inhibición de la β -oxidación de ácidos grasos e inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial.

Un ejemplo de depleción de DNA mitocondrial y de forma indirecta de las funciones mitocondriales, es el producido por la fialuridina, un análogo de nucleósido propuesto para el tratamiento de la hepatitis B crónica, que causa esteatosis microvesicular y fallo hepático agudo ³³. La mayoría de los análogos de nucleósido inhibidores de la transcriptasa inversa han demostrado su capacidad para inhibir la DNA polimerasa gamma, enzima encargada de la replicación y reparación del DNA mitocondrial.

El VPA ha demostrado su capacidad para producir lesión hepatotóxica en pacientes portadores de mutaciones en el gen *POLG*, que codifica la DNA polimerasa γ , y por tanto, su probable capacidad de disminuir el DNA mitocondrial. Sin embargo, este no es el único mecanismo de toxicidad asociado al VPA, que también es capaz de inhibir de forma directa tanto la oxidación de ácidos grasos, relacionada con esteatosis microvesicular, como la cadena respiratoria con la consiguiente reducción de la fosforilación oxidativa. La disminución de ATP intracelular puede ser causa de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) responsables de daño y muerte celular²⁰.

La mitocondria tiene también un importante papel en la muerte programada celular hepática o apoptosis celular. La apertura del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial (PPTM), permite la liberación de citocromo c que a su vez puede activar a otros factores proapoptóticos³⁴. Este mismo mecanismo puede causar muerte celular directa, dependiendo del número de mitocondrias afectadas. Si la apertura del poro transicional ocurre en la totalidad, o la mayoría, de las mitocondrias del hepatocito, se produce una depleción de ATP suficiente para causar muerte celular; en cambio, si solo son algunas mitocondrias las afectadas, las restantes conservan su capacidad para producir energía y así evitar la muerte celular aguda, aunque las afectadas desencadenen el mecanismo de apoptosis descrito anteriormente²⁹.

En un estudio realizado en pacientes españoles se ha encontrado asociación entre polimorfismos de los genes *SOD2* y *GPX1* que codifican la enzima superóxido dismutasa 2 y 1glutacion peroxidasa respectivamente, ambas con papel protector frente al estrés oxidativo mitocondrial y la susceptibilidad a desarrollar DILI³⁵.

1.4.5 Mecanismos inmunológicos

Una respuesta inmune anómala por parte de huésped frente a fármacos o xenobioticos en general, está implicada en la etiopatogénesis de DILI y en otras RAF. Los mecanismos inmunes implicados en la producción de hepatotoxicidad incluyen de forma resumida los siguientes:

- **Hipótesis del hapteno** Los fármacos, habitualmente moléculas de tamaño insuficiente para actuar como antígenos, se comportan como haptenos que al unirse a proteínas hepáticas, como las enzimas del sistema CYP, forman aductos Xe-CYP con capacidad para desencadenar una respuesta del sistema inmunológico. Estos aductos pueden ser fagocitados por los macrófagos (APC) que posteriormente presentan la molécula externa, o fragmentos de esta, a las células T helper mediante las moléculas de clase II del complejo mayor de compatibilidad (MHC II). Dependiendo del genotipo HLA del huésped se puede producir una activación intensa de células T que condiciona un daño del hepatocito (ver figura 6), o la no activación del sistema adaptivo inmune que permite una adecuada tolerancia al fármaco.

La haptización aislada de una proteína puede ser insuficiente para desencadenar una respuesta inmune, siendo necesaria la coexistencia de una infección o proceso inflamatorio hepático concomitante. En este sentido es conocida la mayor susceptibilidad para desarrollar DILI, y otras reacciones adversas a varios fármacos, de los pacientes con inmunodeficiencia adquirida por VIH. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no es posible demostrar una situación de base predisponente, ni en muchos pacientes con tratamientos prolongados, durante los que presentan infecciones intercurrentes y diversas condiciones que cambian su situación inmune, desarrollan DILI. Son necesarios más estudios que incluyan los conocimientos existentes sobre todas las circunstancias metabólicas, expresión del genoma y del microbioma humano, para obtener más información ³⁶.

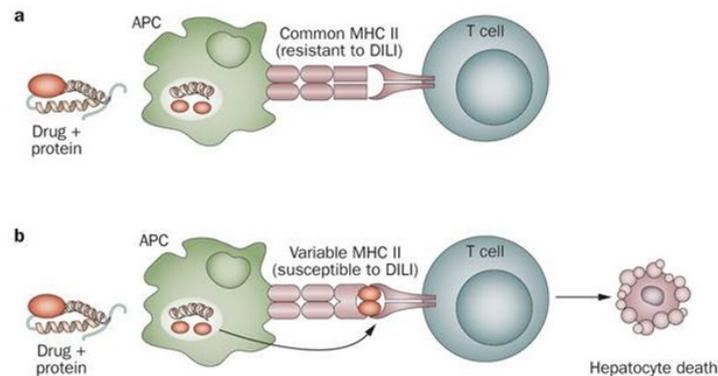


Figura 6 Respuesta inmune y su importancia en hepatotoxicidad

- **Variaciones genéticas de la inmunidad del huésped**

La asociación entre DILI y determinados genotipos HLA se ha establecido para varias sustancias por mecanismos diferentes a los descritos en el apartado anterior. EL alelo *HLA-DRB1*1501* se relaciona con una mayor susceptibilidad a DILI de tipo colestático causada por amoxicilina-clavulánico (AC), aunque el mecanismo por el que se produce no se conoce actualmente ^{37,38}.

Otras asociaciones reportadas incluyen: *HLA-DRB1*1501* y susceptibilidad a lumiracoxib (COX-2); mayor riesgo, hasta 80 veces mayor, de DILI asociado al uso de flucloxacilina en portadores *HLA-B*5701* ³⁹.

De forma general y teniendo en cuenta los datos conocidos, las variaciones genéticas en la inmunidad del huésped pueden jugar un papel crítico en la patogénesis de DILI ²⁰.

- **Autoimmune like DILI**

Algunas moléculas como metildopa, nitrofurantoina y minociclina, pueden causar una lesión hepática de tipo autoinmune. Los hallazgos en esta forma de DILI son indistinguibles de la hepatitis autoinmune espontánea e incluyen: infiltración de células plasmáticas, aumento de inmunoglobulinas y presencia de autoanticuerpos, ANA y ASMA ⁴⁰.

1.4.6 Modelo de DILI por APAP

El acetaminofen (APAP) es el fármaco probablemente más estudiado, por su hepatotoxicidad intrínseca a partir de determinadas dosis, y por ser la principal causa conocida de fracaso hepático agudo ^{5,12}. Sin embargo a dosis bajas su uso se ha demostrado seguro. A modo de resumen la hepatotoxicidad por APAP nos puede servir para comprender mejor los mecanismos conocidos de hepatotoxicidad.

La biotransformación hepática del APAP se realiza principalmente mediante reacciones de Fase II, glucuronidación y sulfatación. Solo una pequeña proporción de la dosis administrada es metabolizada por reacciones de Fase I, con oxidación mediada por isoenzimas CYP2E1 y CYP3A4, con la consiguiente formación de una cantidad variable de N-acetil-p-iminobenzoquinona (NAPQI) o N-acetil iminoquinona. Este metabolito activo y con efectos tóxico directos, tiene capacidad para unirse a las proteínas del hepatocito y formar aductos que pueden desencadenar una respuesta del sistema inmunológico. También puede producir disfunción mitocondrial y finalmente causar, por los dos mecanismos comentados, muerte y apoptosis celular y necrosis centrolobulillar hepática.

El NAPQI puede ser conjugado con Glutación mediante la Glutathion transferasa y así el hígado queda protegido de sus efectos. El ayuno prolongado, desnutrición, ingesta frecuente de alcohol, que producen una depleción de las reservas hepáticas de glutatión, disminuyen la capacidad de protección del hígado ^{19,20}. El alcohol además, aumenta la susceptibilidad a desarrollar DILI por APAP al inducir una mayor expresión de CYP2E1, que a su vez incrementa la concentración de NAPQI ^{41,42}.

En la figura 7, siguiendo el esquema propuesto por Russman, se exponen los mecanismos conocidos de hepatotoxicidad, con los factores de riesgo, ambientales y genéticos, divididos en tres etapas: eventos previos o desencadenantes, eventos subsiguientes con intervención del sistema inmune innato encargado de establecer el balance entre respuesta pro y antiinflamatoria determinando la evolución final hacia la recuperación o lesión severa ⁴³.

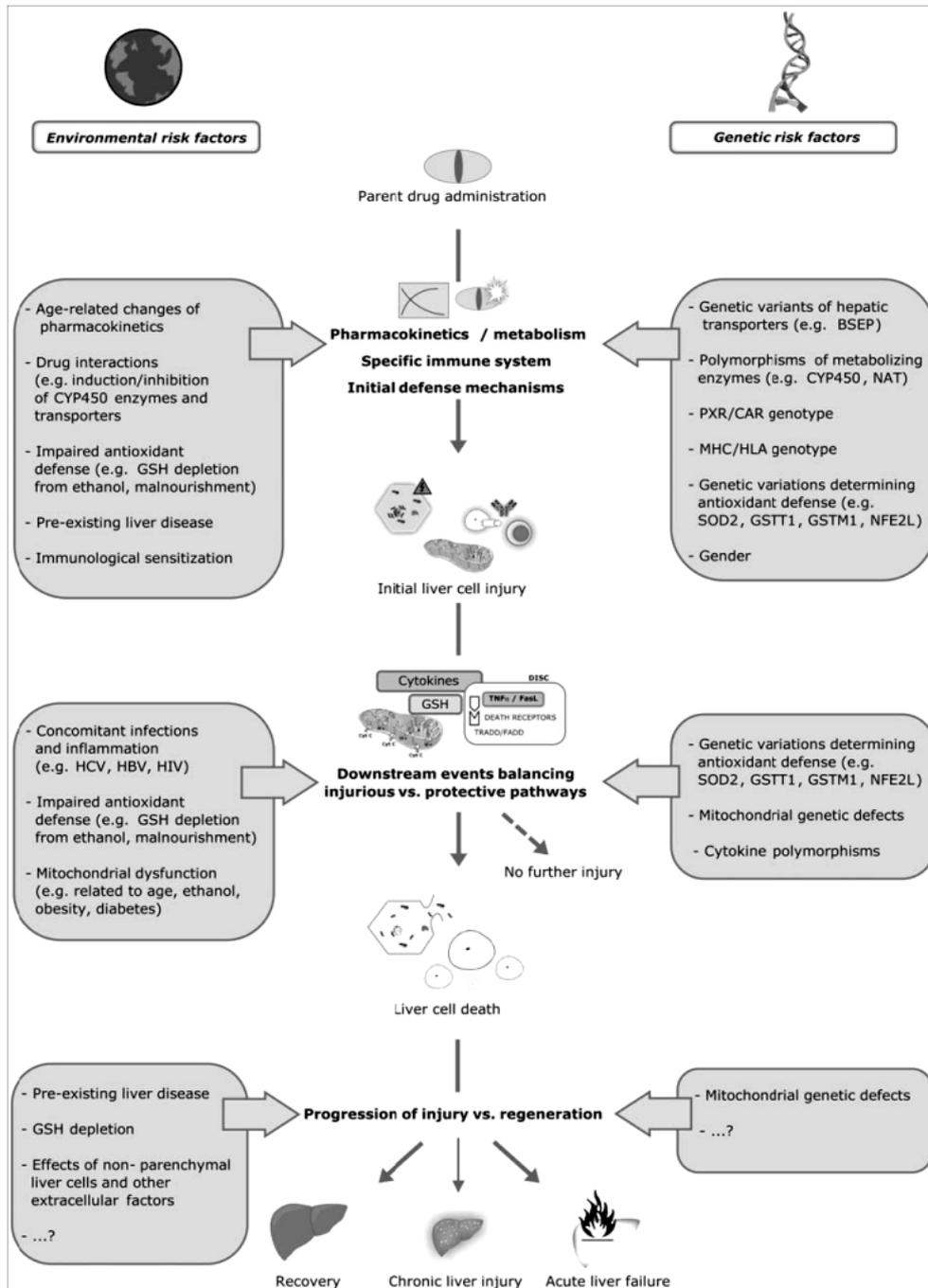


Figura 7 Factores de riesgo y mecanismos de hepatotoxicidad

1.5 Tipos clínicos

Las manifestaciones clínicas asociadas a DILI no son específicas, remediando prácticamente todas las enfermedades hepáticas debidas a otras etiologías. No hay un patrón clínico, ni histopatológico o analítico, que nos ayude para establecer el diagnóstico etiológico.

Como ya hemos comentado, las células parenquimatosas hepáticas son la diana principal hacia la que se dirigen los mecanismos fisiopatogénicos de las reacciones hepatotóxicas, sin embargo, otras células también se pueden ver afectadas: las células endoteliales, produciendo enfermedad venooclusiva hepática con síntomas de hipertensión portal sin signos de hepatopatía crónica; las células ductales y manifestarse como una colangitis o las células estrelladas cuya estimulación prolongada se relaciona con el desarrollo de fibrosis hepática.

Los síntomas clínicos que a menudo presenta el paciente con DILI son, en la mayoría de los casos, inespecíficos e incluyen malestar general, anorexia, náuseas y vómitos. En algunas ocasiones el paciente puede presentar síntomas de hipersensibilidad como rash cutáneo, fiebre y eosinofilia, aunque esta forma de presentación es poco frecuente y habitualmente asociada a DILI de tipo colestático^{4,44}. La forma más frecuente de presentación es similar a una hepatitis aguda, icterica o anictérica^{45,8}.

El curso clínico es variable pudiendo producir desde elevaciones subclínicas transitorias de transaminasas, enfermedad hepática crónica o fallo hepático fulminante.

El patrón anatomo-patológico es variable e inespecífico. Aquellas sustancias como el APAP cuya hepatotoxicidad depende de la generación de un metabolito activo hepatotóxico, la lesión predominante es la necrosis centrolobulillar, con afectación predominante de las zonas acinares II-III. Las hepatotoxinas intrínsecas, activas "per se", producen lesión mas circunscrita al área periportal, zona acinar I. Otros hallazgos posibles pueden ser esteatosis o colestasis, en nada distinguibles de las secundarias a otras etiologías.

Dada la falta de especificidad de los hallazgos anatomo-patológicos, la biopsia hepática no es estrictamente necesaria para poder establecer el diagnóstico

de DILI, reservándose para aquellos casos de mala evolución o con etiología no aclarada, en los que es preciso excluir otras enfermedades y llegar a un diagnóstico específico.

Ante la diversidad de términos para definir las reacciones adversas a fármacos y por ello la imposibilidad de comparar los datos existentes en los distintos registros de farmacovigilancia y farmaindustria, se constituyó en 1986 The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), un grupo de trabajo formado por expertos. En 1989 CIOMS publicó el consenso alcanzado para denominar las lesiones hepáticas provocadas por fármacos y los criterios diagnósticos necesarios para cada tipo de lesión. Para evitar la variabilidad de datos obtenidos en los diferentes registros, el comité de expertos de la CIOMS decidió basar el diagnóstico de lesión hepática en una serie reducida de valores bioquímicos, disponibles en la mayoría de los centros. De esta forma se estableció que el diagnóstico de lesión hepatotóxica debe establecerse si se produce una de las siguientes condiciones ⁴⁶⁻⁴⁸:

- Aumento de ALT superior a dos veces el límite superior de la normalidad ($>2N \times LSN$)
- Aumento $> 2N \times LSN$ de la bilirrubina directa
- Elevación, de forma simultánea, de la aspartato aminotransferasa (AST), FA y bilirrubina total (BT), siempre que en alguno de ellos el valor sea superior a $2 \times LSN$.

De forma consensuada se decidió también que incrementos aislados de AST, FA o BT, aun alcanzando valores superiores a 2N o incrementos de ALT entre N y 2N, deben ser considerados solo como hallazgos analíticos anormales y no necesariamente indicadores de lesión hepática.

Desde ese momento los tipos clínicos de DILI quedaron definidos en tres: Lesión hepatocelular, colestásica o mixta, si cumplían los criterios que se recogen en la Tabla 1. La proporción entre el valor de ALT y el de FA, expresado como R es un indicador útil para distinguir los distintos tipos de lesión.

Tabla 1 Tipo de lesión hepática

Tipo de lesión	Criterios
<i>L. hepatocelular</i>	ALT > 2 N o R ≥ 5
<i>L. colestática</i>	FA > 2 N o R ≤ 2
<i>L. mixta</i>	Elevación ALT > 2 N y Elevación FA y 2 < R < 5

Desde el punto de vista evolutivo, CIOMS definió como lesión hepática aguda aquella en la que las alteraciones analíticas tienen una duración inferior a 3 meses y lesión crónica si duran más de 3 meses. En fechas recientes se han revisado estos conceptos, sobre todo en los casos de colestasis en los que la recuperación es más lenta. La propuesta del DILI working group, publicada en 2011, establece como lesión hepática aguda la de duración inferior a 3 meses en los casos de lesión hepatocelular o mixta y 6 meses en las formas colestáticas. Si las alteraciones hepáticas duran más de lo referido, se usa el término de lesión persistente y cuando superan el año se denomina lesión hepatotóxica crónica ⁴⁹.

Otras definiciones estandarizadas y consensuadas por CIOMS incluyen:

- Lesión hepática grave: Si hay en orden ascendente de gravedad ictericia, actividad de protrombina <50 % y encefalopatía hepática.
- Lesión hepática fulminante: Si aparecen de forma rápida, días o pocas semanas, signos encefalopatía y alteraciones graves de coagulación.

En ausencia de datos histológicos se deben de evitar los términos hepatitis, necrosis hepática, enfermedad crónica hepática y cirrosis ^{46,47}.

1.6. Diagnóstico y Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de lesión hepática es primordial conocer la etiología. El principal requisito para establecer el origen hepatotóxico es pensar en él, ya que la amplia variedad de agentes capaces de producir un cuadro clínico indistinguible de DILI, dificultan y en muchas ocasiones nos llevan a establecer diagnósticos etiológicos erróneos. Solo si tenemos un nivel adecuado de sospecha y realizamos una historia clínica detallada, en la que consten todos los preparados, farmacológicos o naturales, así como los datos de posible exposición a tóxicos ambientales y su relación temporal con el cuadro clínico del paciente, podremos establecer un diagnóstico cierto de DILI ^{4,19,45,50}.

Es necesario descartar en todos los casos las enfermedades habituales capaces de producir alteraciones hepáticas como: infecciones por virus de hepatotropos VHB, VHA, VHC, CMV, VEB; enfermedades metabólicas como enfermedad de Wilson, o déficit de α -1 antitripsina; enfermedades autoinmunes; y toda aquella condición en general que cause o pueda causar enfermedad hepática.

1.6.1. Escalas clínicas de causalidad

El diagnóstico de DILI debe seguir una valoración secuencial que partiendo de la sospecha clínica inicial, datos de anamnesis sobre ingesta de posibles hepatotoxinas, su relación temporal con la enfermedad y tras descartar otras etiologías posibles, debe ser valorado mediante escalas clínicas que de forma objetiva establezcan la causalidad o no del fármaco sospechoso.

Una de las escalas más utilizadas es la propuesta por CIOMS, también denominada RUCAM (Roussel Uclaf Assessment Method). Dicha escala se basa en un sistema de puntuación estandarizado según diferentes criterios: cronológicos, evolutivos, factores de riesgo, fármacos concomitantes, exclusión de causas no farmacológicas, información previa de hepatotoxicidad del fármaco, reexposición. Finalmente el resultado se traslada a distintas categorías según la puntuación obtenida: definida o altamente probable (> 8 puntos), probable (6-8 puntos), posible (3-5 puntos), improbable (< 2 puntos) y excluida (< o igual 0 puntos) ⁵¹.

Un método más simple, desarrollado y probado por María y Victorino, es adecuado para la clasificación de reacciones hepáticas inducidas por drogas en la práctica clínica ⁵².

Otra escala usada en algunos estudios es la propuesta por Naranjo et al en 1981, con 10 cuestiones, desarrollada para determinar la probabilidad de causa farmacológica en las RAF. Tiene la ventaja de su simplicidad que facilita el uso clínico ⁵³. Sin embargo en la literatura se han publicado algunos estudios en los que se encuentra una sensibilidad baja, con valor predictivo negativo inferior al 30% y capacidad limitada para distinguir entre causabilidad posible y probable ⁵⁴.

1.6.2. Tratamiento

Salvo en el caso de la intoxicación por acetaminofen, en el que el tratamiento con N-acetil-cisteína contrarresta sus efectos lesivos, para el resto de tóxicos ingeridos de forma aguda o crónica no existe tratamiento específico.

El tratamiento principal consiste en el cese, lo más precoz posible, de la administración del xenobiótico, por lo que el diagnóstico precoz es indispensable.

El uso de corticoides no está indicado de forma general, se utiliza solo en el caso de lesión hepática grave en el contexto de una reacción de hipersensibilidad multisistémica.

El único tratamiento posible en casos de fracaso hepático severo es el trasplante hepático ⁴.

1.7. Sistemas de detección y registro

Los avances evidentes que han experimentado la biología celular, molecular y biotecnología han permitido el desarrollo de un número creciente de nuevos fármacos con una eficacia cada vez mayor, pero de forma paralela una mayor probabilidad de RAF, tanto por las características de las nuevas moléculas como por el uso combinado con otros fármacos.

Existe cada vez una mayor sensibilización sobre la seguridad del paciente y la necesidad de establecer estrategias eficaces para disminuir, en lo posible, los efectos adversos ocasionados por la asistencia sanitaria, incluyendo por su frecuencia y gravedad los relacionados con el tratamiento farmacológico. Por otro lado la implantación, cada vez más extensa en la población, de las llamadas "medicinas alternativas", sin los controles estrictos a los que están sometidos los fármacos tradicionales, supone un mayor riesgo de exposición a posibles hepatotoxinas.

No existe en la actualidad métodos sensibles para detectar en la fase de desarrollo de los medicamentos, la probabilidad de hepatotoxicidad idiosincrática. Los ensayos clínicos realizados en un número limitado de pacientes sanos, sin factores de riesgo conocidos y durante un corto periodo de tiempo, no permiten prever lo que ocurrirá cuando el medicamento sea comercializado y administrado a la población general ⁷.

La única forma de acercarnos a la verdadera dimensión del problema es mediante el análisis conjunto de los casos aparecidos en una población y tiempo determinados, con la ayuda de distintos tipos de registro.

Cada estrategia o método para recoger los casos, tiene diferentes características con ventajas e inconvenientes. Los más utilizados son:

- Programas de notificación espontánea

Son sistemas "pasivos" en los que de forma voluntaria o obligatoria se declaran las sospechas de RAF. En España funciona desde 1983 el *Programa de Notificación Espontánea de Reacciones*

Adversas, también denominado “tarjeta amarilla” siendo el eje fundamental del Sistema Español de Farmacovigilancia ⁷.

Los datos obtenidos por los centros nacionales de al menos 95 países, entre ellos España, se envían a VigiBase, la base de datos del Centro de Monitorización de Uppsala, dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta base de datos se creó en 1968 y contiene los datos obtenidos de más de 4 millones de RAF en los últimos 40 años ^{13,55}.

Estos sistemas han permitido conocer nuevos riesgos y describir determinados síndromes asociados a fármacos, sin embargo está demostrado que las cifras registradas son muy inferiores a las reales, estimándose que la notificación no alcanza más del 10%, en el mejor de los casos, cuando se comparan con los datos obtenidos en los escasos estudios prospectivos existentes ⁹.

- Sistemas de registro intensivo de DILI

Son sistemas diseñados para aumentar la capacidad de detección de RAF mediante la búsqueda activa, habitualmente en pacientes ingresados, y creando una red de profesionales motivados. Mediante este sistema se consiguen cifras de incidencia más elevadas, aunque no totalmente representativas de la población general.

Ejemplos de este sistema de detección son: El Registro Español de Hepatopatía Tóxica, creado en 1994 por el Grupo Español para el Estudio de las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos (GEHAM) ¹⁰. También queremos destacar el DILIN (Drug-Induced Liver Injuring Network) Prospective Study, creado en 2003 en USA ^{56, 57}.

- Registros intensivos selectivos

Consisten en registros limitados al ámbito asistencial, generalmente hospitalario, en determinados grupos de pacientes o servicios diana, con riesgo elevado de hepatotoxicidad. Se establecen una o varias señales de alerta en los resultados

analíticos realizados a los pacientes de los servicios diana y en los casos que se activan las alertas las historias y los pacientes son revisados de forma específica para valorar la presencia o no de DILI. Son válidos para mejorar y aumentar la detección de casos, pero solo en su ámbito asistencial y en los servicios clínicos diana ⁸.

1.8. Hepatotoxicidad en la infancia

La falta de información sobre hepatotoxicidad por fármacos en adultos, descrita en numerosos trabajos, es aún mayor si cabe en el niño por diversas razones. A pesar de que los niños son grandes consumidores de fármacos, hasta el 20% de medicamentos vendidos están destinados a pacientes menores de 18 años, no existe en muchas ocasiones información científica suficiente que apoye las prescripciones en el paciente pediátrico. Diversas aportaciones científicas ponen de manifiesto el frecuente uso de medicamentos sin indicación pediátrica, uso a dosis diferentes a las recomendadas, por vías no establecidas y/o para indicaciones no incluidas en ficha técnica. En algunas unidades de cuidados intensivos neonatales se han descrito hasta un 90% de uso de fármacos sin licencia o fuera de indicación en ficha técnica, debido principalmente a la falta de alternativas terapéuticas registradas. Porcentajes parecidos, aunque algo menores, han sido reportadas en salas de hospitalización pediátrica ⁵⁸⁻⁶⁰.

Aunque sería deseable que el desarrollo de medicamentos para uso infantil siguiera un proceso similar, con las mismas estrictas medidas de seguridad, la realidad es que solo un pequeño porcentaje de ellos han sido objeto de estudios con igual validez científica que los exigidos para su uso en adultos. La investigación de fármacos en pediatría supone un coste 3-4 veces mayor y además hay una cierta reticencia o temor a realizar ensayos clínicos en pediatría, por motivos éticos principalmente, a pesar de ser considerados totalmente necesarios, cómo se describe en las guías internacionales ⁶¹⁻⁶³. Estas circunstancias nos obligan a usar en muchas ocasiones fármacos en pediatría con información desarrollada principalmente en el adulto. Sin embargo el niño no es un adulto más pequeño, es un ser en crecimiento y desarrollo, con una maduración progresiva de órganos y sistemas, con notables diferencias anatómicas, fisiológicas e inmunológicas que le predisponen de forma diferente, no siempre menor, a la hepatotoxicidad por fármacos. A continuación comentamos algunas de estas diferencias:

- Anatomico-Fisiológicas

El recién nacido tiene aproximadamente un 20% o menos de los hepatocitos del adulto, continuando el crecimiento y maduración fisiológica tras el nacimiento, durante los primeros años de vida. Esa inmadurez relativa en algunas vías de metabolización, como la

glucuroconjugación, predispone al neonato y lactante a presentar ictericia y signos de colestasis ante procesos hepáticos y extrahepáticos como sepsis, shock, cardiopatías, etc. El déficit de glucuroconjugación durante los primeros meses de vida explica el síndrome gris por cloranfenicol ⁶⁴.

En cambio en el hígado infantil hay un predominio, con respecto a otras edades, de reacciones detoxificantes mediante sulfatación de toxinas ^{4,65}.

La expresión fenotípica de la farmacogenética es progresiva y no es hasta los 3 años de edad cuando empieza a expresarse el fenotipo propio de cada niño. Los menores de 3 años tienen un patrón de metabolización similar, son acetiladores lentos, circunstancia que puede tener un factor protector frente a la hepatotoxicidad por isoniazida y en cambio aumentar la susceptibilidad a los efectos neurotóxicos ⁶⁶.

- Farmacocinéticas

El RN y lactante tienen una menor capacidad de absorción oral, en cambio la absorción a nivel cutáneo es mayor que a otras edades, dándose casos de intoxicación con fármacos de uso tópico como salicilatos o signos de hipercorticismismo por cremas con esteroides ⁶⁷.

En los primeros meses de vida hay un aumento del volumen de distribución, debido al mayor contenido hídrico global y extracelular, junto a un aumento de la fracción libre del medicamento. Además la capacidad de eliminación es menor en RN y niño pequeño. Como consecuencia es preciso aumentar el intervalo posológico y en ocasiones aumentar la dosis inicial de carga ⁴⁸.

- Farmacodinámicas

Difíciles de prever y de capital importancia. Hay varios medicamentos con efectos aparentemente paradójicos en el niño,

como la repuesta sedante por anfetaminas y la hiperexcitación por antihistamínicos. Efectos exclusivos de determinada etapa madurativa, como el cierre del DAP por antiinflamatorios no esteroideos. Quizás más preocupante aun, sea la posibilidad de alterar, de forma temporal o definitiva, el crecimiento por el uso de esteroides o quinolonas de amplio uso en adultos y contraindicados de forma general en niños, por la posibilidad de dañar el cartílago de crecimiento.

A estas diferencias debemos añadir la necesidad de adaptar la galénica de muchos medicamentos, pensada para el adulto, a formas más adecuadas para el niño, sin los correspondientes estudios que evalúen la seguridad y bioequivalencia de estas formas de administración.

En la literatura existen escasas referencias bibliográficas sobre las reacciones hepatotóxicas en la infancia, limitándose habitualmente a casos aislados o pequeñas series ^{2,18,68-70}.

Molleston et al publicaron en 2011 los resultados obtenidos en pacientes de 2 a 18 años de edad, con sospecha de hepatotoxicidad, enviados al Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study ⁵⁶. En el periodo comprendido entre septiembre de 2004 y septiembre de 2009, treinta niños cumplieron los criterios de hepatotoxicidad. Los antimicrobianos, en conjunto, fueron los fármacos más frecuentemente implicados con 15 casos, seguido de anti-epilépticos (8), fármacos para TDAH (4), psicoanalépticos (3). Analizados de forma individual, Minociclina es el agente hepatotóxico más frecuente, implicado en 4 casos, seguido de isoniazida con 3 casos, azitromicina (3), atomoxetina (3), lamotrigina (3) y amoxicilina en dos casos (Tabla 2). En 6 casos se consideraron implicadas más de una sustancia.

Tabla 2. Sustancias implicadas en hepatotoxicidad en menores de 18 años. DILIN Prospective Study

Grupo Terapéutico	Fármaco	Nº casos
Antibacterianos (15)	Minociclina	4
	Isoniazida	3
	Azitromicina	3
	Amoxicilina	2
	Oxacilina	1
	Levofloxacino	1
	Sulfametoxazol	1
Antiepilépticos (8)	Lamotrigina	3
	Ácido Valproico	2
	Fenobarbital	1
	Fenitoina	1
	Carbamazepina	1
Psicoanalépticos y Antipsicóticos (7)	Atomoxetina	3
	Metilfenidato	1
	Fluoxetina	1
	Amitriptilina	1
	Perfenazina	1
Otros (7)	Ac. Fólico/Nicotinamida/Zinc	1
	Nicotinamida	1
	Daunorubicina	1
	Vincristina	1
	Metildopa	1
	Drospiridona/etinil estradiol	1
	Hidroxicut	1

Un estudio llevado a cabo por Ferrajolo, et al, analizando de forma retrospectiva los datos existentes en VigiBase sobre RAF en menores de 18 años, en el periodo comprendido entre enero de 2000 y Diciembre de 2006, recoge un total de 6147 de reacciones hepatotóxicas frente a 226.266 RAF sin alteración hepática, (sin considerar las RAF relacionadas con vacunas) ¹³. El porcentaje de reacciones hepatotóxicas con respecto al total de RAF es del 2.7%. En la siguiente tabla se recoge el listado de medicamentos causantes de hepatotoxicidad, en orden decreciente, según el número de casos. Para cada fármaco los autores calculan la proporción de odd ratio para cada medicamento (ROR) entre casos con hepatotoxicidad y no-casos o controles con RAF no hepatotóxicas. Los medicamentos recogidos en la tabla 3 son aquellos que estaban asociados a hepatotoxicidad en más de 30 casos. Este estudio es sin duda el más extenso de los publicados tanto en número de casos como en extensión de la población de origen.

Tabla 3. Casos de hepatotoxicidad infantil en VigiBase. Ferrajolo et al

Fármaco	Nº casos con hepatotoxicidad	RAF no hepatotóxicas	ROR (95% CI)
Isotretinoína	420	12.051	1,3 (1,1-1,5)
Paracetamol	347	4.049	3,4 (3,1-3,8)
Acido Valproico	280	3.065	2,2 (1,9-2,6)
Carbamazepina	140	2.271	2,1 (1,8-2,5)
Metotrexato	134	1.873	2,5 (2,1-3,0)
Minociclina	117	959	3,5 (2,9-4,3)
Lamotrigina	112	3.005	1,3 (1,1-1,6)
Zidovudina	106	2.446	1,2 (1,0-1,5)
Pemolina†	104	282	14,4 (11,5-18,2)
Ceftriaxona	104	1.695	2,6 (2,1-3,2)
Metilfenidato	96	4.199	0,7 (0,6-0,9) *
Bosentan	85	353	7,3 (5,7-9,2)
Ciclosporina	71	117	1,6 (1,3-2,1)
Atomoxetina	64	1.624	1,3 (1,0-1,6)
Azitromicina	63	2.932	0,8 (0,6-1,0) *
Olanzapina	62	845	2,3 (1,7-2,9)
Eritromicina	60	1.196	2,3 (1,8-3,1)
Infliximab	60	2.083	0,9 (0,7-1,1)*
Risperidona	59	2.611	0,7 (0,5-0,9)*
Fenitoína	57	1.222	2,0 (1,5-2,6)
Voriconazol	52	270	6,7 (5,0-9,1)
Topiramato	51	1.356	1,1 (0,9-1,5)*
Trimetoprim/Sulfametoxazol	48	3.064	0,9 (0,7-1,2)*
Isoniazida	47	140	14,0 (9,9-19,7)
Vincristina	46	1.119	1,5 (1,1-2,0)
Lamivudina	45	764	1,7 (1,3-2,3)
Etinilestradiol/levonorgestrel	43	928	1,5 (1,1-2,1)
Oxcarbazepina	43	1.205	1,1 (0,8-1,5)*
Gemtuzumab	42	241	6,7 (4,8-9,4)
Fluconazol	42	409	3,6 (2,6-5,0)
Mercaptopurina	41	252	6,0 (4,3-8,4)
Fenobarbital	41	594	3,9 (2,8-5,4)
Amoxicilina/clavulánico	31	1.309	0,8 (0,6-1,2)*
Tioguanina	37	240	6,2 (4,4-8,8)
Rifampicina	37	243	5,1 (3,6-7,3)
Nevirapina	37	1.487	0,8 (0,6-1,1)*
Citarabina	36	885	1,5 (1,1-2,2)
Clozapina	36	1.646	0,7 (0,5-0,9)*
Claritromicina	35	1.081	1,0 (0,7-1,4)*
Interferon beta	30	497	2,3 (1,6-3,3)
Acido Acetil Salicílico	30	1.070	0,9 (0,6-1,3)*

*ROR no estadísticamente significativo

2. HIPOTESIS y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La hepatotoxicidad en pediatría es poco conocida y en general infravalorada, desconociéndose su importancia real. Sin embargo merece una consideración especial por su potencial gravedad y frecuencia. Una actitud proactiva mediante un sistema protocolizado de notificación y diagnóstico puede ser un método útil para mejorar la capacidad de detección de hepatotoxicidad en la infancia.

2.2. Objetivos

Para verificar la hipótesis anterior hemos realizado el trabajo que en esta Tesis se presenta y que resumimos enunciando sus objetivos:

2.2.1. Objetivo principal

Determinar la importancia (frecuencia, formas de presentación, gravedad y cronificación) de la hepatotoxicidad por fármacos o hierbas en la población pediátrica.

2.2.2. Objetivos secundarios

- Identificar en cada caso, el medicamento-tóxico responsable (clase terapéutica, dosis, tiempo de exposición), asociaciones farmacológicas, características clínico-patológicas (tipo de lesión) o curso (gravedad y tiempo de resolución) del episodio y/o factores específicos del huésped.
- Identificar aquellos medicamentos que con más frecuencia producen DILI y en ellos analizar de forma separada los datos relacionados con la exposición (clase terapéutica, dosis, tiempo de exposición), características clínico-patológicas y factores del huésped.
- Analizar la frecuencia de hepatotoxicidad relacionada con hierbas medicinales o productos naturales, administrados de forma aislada o en asociación con medicamentos de uso comercial.
- Determinar la frecuencia de reexposición a una sustancia previamente sospechosa de hepatotoxicidad y analizar las formas de presentación y gravedad de la lesión hepatotóxica observada, comparada con la primera exposición.
- Creación de un registro de hepatotoxicidad infantil, que sirva como instrumento útil para mejorar el conocimiento acerca de la hepatotoxicidad en el niño y, así mismo, fomente entre los especialistas implicados una mayor cultura "fármaco-epidemiológica" que mejore la detección y comunicación de incidencias hepatotóxicas en pediatría.

3. PACIENTES Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo observacional realizado desde enero de 2008 hasta diciembre de 2011 en el que han participado 8 hospitales españoles

3.2. Sujetos de estudio

Se han incluido en el estudio a todos los pacientes pediátricos, neonatos y niños en los que se ha sospechado una reacción hepatotóxica, remitidos de cualquiera de los hospitales integrantes del estudio; también se han admitido pacientes remitidos por otros hospitales.

3.2.1. Criterios de inclusión

La señal de alerta para sospechar toxicidad hepática medicamentosa, puede ser una de las siguientes:

- a) > 2xLSN de ALT;
- b) > 2xLSN de bilirrubina conjugada;
- c) > Elevación de AST y de bilirrubina total y FA (o GGT), de forma simultánea y al menos uno con elevación > 2xLSN

3.2.2. Criterios de exclusión

Han sido excluidos todos los casos en los que, a pesar de cumplir los criterios de causalidad, se demuestra una enfermedad hepática concomitante (vírica, alcohólica, metabólica o por depósito o autoinmune) o cualquier otra enfermedad no hepática, que pudiese cursar con alteración del perfil hepático (tiroidea, insuficiencia cardíaca, infección HIV, etc).

3.3. Método

3.3.1. Recogida de datos

En cada paciente se recoge información mediante un protocolo estructurado y codificado de recogida de datos que incluyen (Tabla 4):

- Variables demográficas del paciente
- Características del tratamiento al que se imputa la reacción, medicación concomitante
- Curso del episodio. Variables de laboratorio durante la reacción, hasta la eventual resolución y/o cada 6 m. desde el inicio.
- Datos histológicos si procede
- Exclusión causas alternativas de hepatopatía.

Tabla 4 Protocolo de estudio

N.º de Historia clínica . _____				
Nombre, Apellidos _____				
Edad (fecha nacimiento) _____				
Sexo: 1. Varón 2. Mujer _____				
Peso (kg) _____		Talla (cm) _____		
Superficie corporal (SC peso talla/3.600) (m2) _____				
Procedencia: 1. Hospital 2. Atención primaria _____				
Localidad: 1, Almería; 2, Cádiz; 3, Córdoba; 4, Granada; 5, Huelva; 6, Jaén; 7, Málaga; 8, Sevilla; 9, Madrid _____				
Medicamento(s) sospechoso(s) de causar la reacción (principio activo)				
Especialidad farmacéutica (nombre comercial)				
Dosis diaria total (mg) _____		Intervalo (h) _____		
Vía administración: 1, Oral; 2, intravenoso; 3, intramuscular; 4, sublingual; 5, rectal; 6, aerosol; 7, tópica; 8, otros .				
Indicación que motivó su prescripción: _____				
Fechas del tratamiento: desde (día/mes/año) _____ hasta (día/mes/año) _____				
Duración del tratamiento (días) _____				
Dentro de este período ¿cuándo apareció la reacción _____				
¿Desapareció la reacción al suspender la medicación? 1, Sí; 2, no; 3, no procede _____				
¿Reapareció al reemprender el medicamento? 1, Sí; 2, no; 3, no procede _____				
Tiempo de resolución de la reacción (días) _____				
Descripción de la(s) reacción(es) adversa(s)				
(incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio) y signos/síntomas extrahepáticos				
Astenia, anorexia: 1, sí; 2, no Exantema: 1, sí; 2, no Prurito: 1, sí; 2, no				
Ictericia: 1, sí; 2, no Eosinofilia: 1, sí; 2, no Fiebre: 1, sí; 2, no				
Medicamentos concomitantes				
Prescritos o por automedicaciones ingeridos por la madre en período de lactancia (excluyendo los usados para tratar la reacción adversa)				
Preparado	Dosis diaria	Vía	Indicación	Duración
_____	Desde _____	_____	Hasta _____	_____
_____	Desde _____	_____	Hasta _____	_____
_____	Desde _____	_____	Hasta _____	_____

Tabla 4 (Continuación)

Datos importantes de la historia clínica				
Alergias, metabolopatías congénitas, test de Apgar, peso al nacer, tipo alimentación, estado nutricional, antecedentes obstétricos, test de Coombs, medicamentos ingeridos por la madre en la gestación y la lactancia				
Pruebas diagnósticas				
ECG, TC, colangiografía, niveles plasmáticos de medicamento y/o sus metabolitos, etc.				
Biopsia hepática				
Descripción y fecha de su realización				
Determinación de niveles plasmáticos				
Desenlace de la reacción (señale lo que proceda)				
Resolución espontánea, requirió tratamiento, persistencia de la reacción adversa, necesidad de hospitalización, necesidad de prolongar hospitalización previa, incapacidad permanente o significativa, recuperación, la vida del paciente ha estado en peligro, fallecimiento				
Antes del tratamiento (fecha) Inicial (fecha) Evolución (fecha) Evolución (fecha) Al alta (fecha)				
Datos bioquímicos				
Glucosa				
Urea				
Creatinina				
Proteínas totales				
Albumina				
Alfa-1 (g/l)				
Alfa-2				
Beta				
Gammaglobulinas				
Bilirrubina total (n _____)				
Bilirrubina directa				
AST (rango _____)				
ALT (rango _____)				
GGT (rango _____)				
Fosfatasa alcalina (rango _____)				
Hierro				
Transferrina				
Cobre				
Ceruloplasmina				
Inmunoglobulina M				
Inmunoglobulina G				
Inmunoglobulina A				
Hemograma				
Hematíes				
Hemoglobina				
Hematócrito				
VCM				
VSG				
Plaquetas				
Actividad de protrombina				
Leucocitos				
Polimorfonucleares				
Linfocitos				
Monocitos				
Eosinófilos				
Basófilos				
Iniciales (fecha) Evolución (fecha) Alta (fecha)				
Marcadores				
IgM anti-HVA				
HBsAg				
Anti-HBc				
Anti-HCV: ELISA				
Anti-HCV: RIBA				
Anti-HCV: PCR				
Anti-HEV				
CMV IgM				
VEB IgM				
Otros				
Autoanticuerpos				
ANA				
AML				
AMA				
Anti-LKM-1				
Factor reumatoide				
Alfa-1-antitripsina (n)				
Células LE				

Tabla 4 (Continuación)

Exclusión de otras causas
<i>Malformaciones congénitas</i>
Atresia de vías biliares
Quiste congénito de colédoco
Enfermedad de Caroli
Estenosis de colédoco terminal
<i>Tumores hepáticos y de vías biliares</i>
<i>Tóxicos</i>
Alcohol
Tóxicos industriales (colas, pegamentos, barnices, juguetes de vinilo, etc)
Drogas ilegales
Toxinas (plantas, hongos)
<i>Enfermedades neoplásicas</i>
<i>Enfermedades sistémicas con afectación hepática</i>
Enfermedad inflamatoria intestinal,
Artritis reumatoide,
Lupus eritematoso sistémico,
Poliarteritis nudosa,
Insuficiencia cardíaca,
Hipo o hipertiroidismo,
Transfusiones múltiples,
Traumatismos graves abdominales,
Anoxia, hipoxia
<i>Vacunas</i>
<i>Anemias hemolíticas</i>
Congénitas
Adquiridas
<i>Hepatitis posquirúrgicas</i>
Anestesia por halotano,
infecciones bacterianas, hipoxia
Hipotensión
Otros fármacos
<i>Embarazo</i>
<i>Tatuajes</i>
<i>Hiperbilirrubinemia fisiológica</i>
Recién nacido
Lactancia materna
<i>Infecciones víricas</i>
Hepatitis A, B, C, D
Citomegalovirus
Toxoplasma
Epstein-Barr
SIDA
Sarampión
Herpes simple
Virus de la varicela-zoster
Rubéola
Coxsackie
Echovirus
<i>Infecciones protozoarias:</i>
Toxoplasma
<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Infecciones bacterianas</i>
Sepsis, salmonelosis, brucelosis
<i>Parasitosis intestinales</i>
<i>Alteraciones metabólicas</i>
Síndrome de Gilbert
Enfermedad de Wilson
Déficit de alfa-1-antitripsina
Fibrosis quística
Glucogenosis
Galactosemia
Tirosinemia

3.3.2. Tipo de lesión

La interpretación de los datos de laboratorio, según los criterios establecidos en la Conferencia Internacional de Consenso celebrada en 1990 ⁴⁷, ha permitido clasificar los casos según su patrón de lesión en:

1. Lesión hepatocelular: incremento aislado de ALT dos veces superior al límite de la normalidad o actividad de ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad > 5.
2. Lesión colestásica: incremento aislado de FA superior a dos veces el valor normal o ALT/FA inferior a dos.
3. Lesión mixta: ALT elevada, incremento de FA y ALT/FA mayor a dos pero inferior a cinco.

Dado que en la infancia la FA esta elevada por la actividad ósea aumentada, es preferible utilizar la isoenzima hepática de la fosfatasa alcalina. Si no es posible determinar el valor de FA, este puede ser sustituido por el valor de GGT expresado en NxLSN.

La biopsia hepática se considera recomendable en formas crónicas, necesidad de diagnóstico diferencial o cuando no se conoce reacción adversa al fármaco implicado. Los hallazgos anatómo-patológicos que sugieren de posible hepatotoxicidad, son: necrosis de predominio centrolobulillar (área de mayor actividad del CYP), esteatosis microvesicular, particularmente si es zonal y asociada a necrosis, infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, granulomas y lesiones destructivas de los ductus biliares.

Se intenta definir el mecanismo de lesión clasificándola en intrínseca e idiosincrásica y ésta a su vez en inmunoalérgica y/o metabólica. También se ha evaluado el tiempo de resolución del cuadro, tras la supresión del tratamiento, para clasificar los casos en resueltos o crónicos.

3.3.3. Criterios de causalidad

Una vez detectado un posible caso y cumplimentado el protocolo estructurado, se ha procedido al establecimiento del grado de causalidad de la sustancia sospechosa aplicando la escala de CIOMS

La puntuación total es trasladada a una de las siguientes categorías de sospecha: definida o altamente probable, probable, posible, improbable y excluida
Tabla 5.

Tabla 5. Evaluación de causalidad de un fármaco en caso de daño hepático agudo (escala de CIOMS)

	TIPO HEPATOCELULAR		TIPO COLESTÁSICO O MIXTO		EVALUACIÓN
TIEMPO DESDE INICIO RA					
Incompatible	Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o más de 15 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o más de 30 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Sin relación
Desconocido	Cuando la información no está disponible para calcular el tiempo desde el inicio				Insuficiente Documentado
	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	PUNTUACIÓN
-Con inicio del tratamiento Sugestivo	5-90 días	1-15 días	5-90 días	1-90 días	+2
Compatible	<5 o >90 días	>15 días	<5 o >90 días	>90 días	+1
-Con final del tratamiento Compatible	<= 15 días	<= 15 días	<= 30 días	<= 30 días	+1
EVOLUCIÓN	Diferencia entre el pico de ALT (SGPT) y el Límite superior de valores normales		Diferencia entre el pico de FA (o TB) y el límite superior de valores normales		
Después de cesar la ingesta	Disminución >= 50% en 8 días		No aplicable		+3
Altam sugestivo	Disminución >= 50% en 30 días		Disminución >= 50% en 180 días		+2
Sugestivo	No aplicable		Disminución < 50% en 180 días		+1
Compatible	No información o disminución >= 50% después del día 30		Persistencia o aumento o no información		0
Inconclusivo	Disminución <= 50% después del día 30 o incremento recurrente		No situación. No aplicable		-2
En contra tipología del fármaco	En todas las situaciones		En todas las situaciones		0
Si continúa tomado el fármaco					
Inconclusivo					
FACTORES DE RIESGO	Etanol		Etanol o embarazo		
Presencia					+1
Ausencia					0
Edad >= 55 años					+1
Edad < 55 años					0
TRATAMIENTO CONCOMITANTE					
No o no información o tratamiento concomitante con incompatibilidad desde inicio del tratamiento					0
Tratamiento concomitante compatible o sugestivo con el inicio de tratamiento					-1
Tratamiento concomitante conocido como hepatotóxico y con compatibilidad o sugestivo con el inicio del tratamiento					-2
Tratamiento concomitante con evidencia para este efecto (positivo "rechallenge" o test validado)					-3
BÚSQUEDA DE CAUSAS NO RELACIONADAS CON FÁRMACOS					
Grupo I (6 causas)		Todas las causas (grupo I y II) razonablemente descartadas			+2
Reciente infección viral con VHA (IgM antiVHA) o VHB (IgM anti VHB) o VHC (antiVHC y test no A noB); Obstrucción biliar (ultrasonografía); Alcohólicismo (AST/ALT >= 2); Historia reciente de hipotensión aguda (particularmente si hay enfermedad cardíaca)		Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas			+1
Grupo II		4 ó 5 causas del grupo I razonablemente descartadas			0
Complicaciones de enfermedad subyacente; Clínica y/o biológico		Menos de 4 causas del grupo I razonablemente descartadas			-2
Contexto sugerente de infección por CMV, EBV o Herpes virus		Causas no farmacológicas altamente probable			-3
INFORMACIÓN PREVIA DE HEPATOTOXICIDAD DEL FÁRMACO					
Reacción identificada en la ficha técnica del producto					+2
Reacción publicada pero no identificada en la ficha técnica					+1
Reacción desconocida					0
RESPUESTA A LA READMINISTRACIÓN					
Positiva	Duplica ALT con el fármaco a solas		Duplica FA (o TB) con el fármaco a solas		+3
Compatible	Duplica ALT con los fármacos juntos		Duplica FA (o TB) con los fármacos juntos		+1
	Dados al mismo tiempo en la primera introducción		Dados al mismo tiempo en la primera introducción		
Negativa	Incremento de ALT pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		Incremento de FA (o TB) pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		-2
No dada o no interpretable	Otras situaciones		Otras situaciones		0
Total (Suma de las puntuaciones marcadas)					
La puntuación total puede ser clasificada en 5 categorías: TOTAL <= 0 excluido; 1-2 improbable; 3-5 posible; 6-8 probable; superior a 8 altamente probable.					

3.3.4. Clasificación de hepatotoxinas

Los fármacos son clasificados según sus grupos y subgrupos correspondientes en la clasificación Anatómica-Terapéutica (Tabla 6).

Tabla 6 Clasificación ATC de fármacos

GRUPO	Órgano o Sistema
A	Aparato digestivo y metabolismo
B	Sangre y órganos hematopoyéticos
C	Aparato cardiovascular
D	Dermatología
G	Aparato genitourinario y hormonas sexuales
H	Hormonas de uso sistémico, excepto las sexuales
J	Anti-infecciosos por vía general
L	Terapia antineoplásica
M	Aparato músculo esquelético
N	Sistema nervioso central
P	Parasitología
R	Aparato respiratorio
S	Órganos de los sentidos
V	Varios

3.4. Análisis estadístico

Técnicas de Estadística Descriptiva: Distribución de frecuencias y porcentaje para variables cualitativas y estadísticos de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa estadístico SPSS 15.0 (SPSS, Illinois, USA) con licencia de la Universidad de Granada.

3.5. Consideraciones éticas

El presente estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki y los requerimientos locales. Antes de la inclusión del primer sujeto de estudio, el protocolo ha sido aprobado por los investigadores principales y por Comité Ético, y/o Comisión de Investigación.

Con respecto a la confidencialidad, en todas las fases del estudio se ha respetado lo establecido por la Ley de Protección de Datos. La información de carácter personal se mantiene de forma anónima en la base de datos central. El acceso a la base de datos está protegido mediante contraseña y es accesible solo para el personal implicado en el estudio y previamente autorizado.

3.6. Consentimiento informado

Todos los casos incluidos en el estudio tienen consentimiento informado FIRMADO por los padres/tutores, previa información oral y escrita explicando el objeto del estudio.

Los consentimientos informados se firman por duplicado (original para el investigador, y copia para el sujeto participante (niño cuando proceda y/o padres/tutores). Los médicos que comunican los casos sospechosos deben conservar todos los consentimientos informados recogidos. En caso de que el padre/tutor no de su consentimiento, será excluido del estudio y se registrará dicha eventualidad en el cuaderno de recogida de datos.

Tabla 7 Consentimiento informado para participar en el estudio

HOSPITAL:.....SERVICIO DE: Pediatría.

Procedimiento. Participación en el estudio titulado:			
ESTUDIO PILOTO DE HEPATOPATIAS ASOCIADAS A FARMACOS EN PEDIATRIA			
Servicio/Unidad	Pediatría _____	H. clínica:	_____
Médico	_____	CNP	_____
Paciente	_____	NUSS	_____

Este documento tiene como finalidad dejar constancia de que usted, o quien le represente, ha otorgado su consentimiento a la aplicación del procedimiento arriba mencionado y, por tanto, nos autoriza a intervenir en los términos acordados previamente. Antes de firmar este documento, usted debe haber sido informado de forma verbal y por escrito sobre el procedimiento que le aplicarán.

CONSENTIMIENTO

Manifiesto que estoy conforme con el procedimiento que me han propuesto, y que he recibido y comprendido satisfactoriamente toda la información que considero necesaria para adoptar mi decisión. Asimismo, se me ha informado sobre mi derecho a retirar mi consentimiento en el momento en que lo considere oportuno, sin obligación de justificar mi voluntad y sin que de ello se derive ninguna consecuencia adversa para mí.

También manifiesto que se me ha informado sobre mi derecho a solicitar más información complementaria en caso de que lo necesite y a que no se me practique ningún procedimiento adicional, salvo aquellos de los que he sido informado, para el que doy mi aprobación, salvo que sea estrictamente necesario para salvar mi vida o para evitar algún daño irreparable para mi salud.

RIESGOS MÁS IMPORTANTES POR LAS CIRCUNSTANCIAS DEL PACIENTE
 En principio usted (su hijo/a) formará parte de un registro de reacciones adversas a fármacos. En caso de extracción sanguínea necesaria para controlar la enfermedad, se tomará una muestra de sangre para congelar y en este caso se solicitará otro consentimiento específico, de igual forma si su hijo/a precisa biopsia hepática se le pedirá otro consentimiento específico.

Tabla 7 continuación

<p>Firma de los padres o persona que representa y/o del niño</p> <p>DNI Fecha:</p>	<p>Firma del médico</p> <p>CNP Fecha:</p>
<p>Representación por:</p> <p><input type="checkbox"/> Voluntad de la persona interesada</p> <p><input type="checkbox"/> Minoría de edad</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacidad persona interesada</p>	<p>FIRMA POR REVOCACIÓN</p> <p>Nombre:</p> <p>DNI</p> <p>Fecha:</p>

IMPORTANTE: Antes de firmar este documento, por favor, lea la información impresa en el reverso de esta hoja.

Información suficiente sobre las características de su enfermedad y la necesidad de aplicar este procedimiento.

Explicación breve y sencilla de la finalidad del procedimiento, en qué consiste y cómo se llevará a efecto.

Información sobre en qué centro se llevará a cabo el procedimiento.

Descripción de las consecuencias seguras del procedimiento y que deban considerarse de importancia.

Descripción de los riesgos típicos del procedimiento, es decir, aquellos que cabe esperar que ocurran conforme a la experiencia y estado actual de la ciencia. También aquellos otros que, siendo infrecuentes pero no excepcionales, pueden ser determinantes para su salud.

Descripción de los riesgos relacionados con sus circunstancias personales, ya sea por su edad, padecimiento de otras enfermedades, creencias, valores y actitudes, o cualquier otra circunstancia que modifique los riesgos generales del procedimiento.

Molestias probables del procedimiento y sus consecuencias transitorias.

Curso previsible de la enfermedad en el supuesto de no aplicarse la intervención indicada y qué otros procedimientos alternativos existen.

En el caso de que pudiera necesitar sangre ajena o derivados de la misma, explicaciones sobre riesgos propios de su administración.

Información sobre la posible aplicación de otros procedimientos complementarios al indicado por el médico, ante una situación imprevista.

Información sobre cualquier otra cuestión planteada por usted. Posibilidad de que se le oferte ser intervenido en un centro hospitalario distinto.

Tabla 8. Información del estudio para padres y pacientes

I. INFORMACION

1-¿Qué es?
 Un registro de hepatotoxicidad permite la necesaria vigilancia prospectiva de los acontecimientos ligados al uso de fármacos en pediatría. La lesión del hígado secundaria a la ingestión de medicamentos es un cuadro de aparición rara que en pediatría resulta bastante desconocida.

2-¿Para qué sirve?
 Se utiliza para adquirir experiencia sobre este tema

3-¿Quién me lo va hacer?
 Será realizado por el Dr....., o bajo su dirección y responsabilidad.

4- Así mismo, doy mi consentimiento para realizar fotografías, vídeo, o publicar mi intervención, ocultando mi identidad.
 SI NO
 (Táchese lo que proceda)

5- En cualquier caso, quiero que se respeten las siguientes objeciones:

RECHAZO O NO AUTORIZACIÓN
 (Si usted no acepta firmar este consentimiento, hágalo constar ante dos testigos)

Firma de los padres del paciente	
Fecha	
Firma Testigo Nombre: DNI Fecha:	Firma Testigo Nombre: DNI Fecha:

Si tiene alguna duda consulte con su médico
 * Este mismo consentimiento será firmado también por el niño según edad.

4. RESULTADOS

1.1. Hepatotoxicidad por fármacos y productos naturales

Durante el periodo de estudio se han recibido un total de 46 casos de los que se han excluido 10 al haberse encontrado otra causa (inmunológica, viral o metabólica) que explicaba la alteración de enzimas hepáticas. Han quedado incluidos un total de 33 niños y 36 reacciones hepatotóxicas.

Las características generales de la población de estudio, el fármaco implicado, la vía de administración y la indicación terapéutica aparecen en la Tabla 9. Hubo una distribución similar de casos entre ambos sexos y la edad media fue de $61 \pm 108,36$ meses.

La recuperación fue la regla y únicamente un paciente evolucionó a fallo hepático fulminante y muerte.

Los grupos farmacológicos involucrados con mayor frecuencia fueron los anti infecciosos (71%). Amoxicilina-clavulánico fue el fármaco individual responsable del mayor número de casos (31,4%).

En las figuras 8 y 9 se representan las cifras máximas de CPT/ALT y fosfatasa alcalina de toda la serie.



Figura 8 Valores máximos de ALT

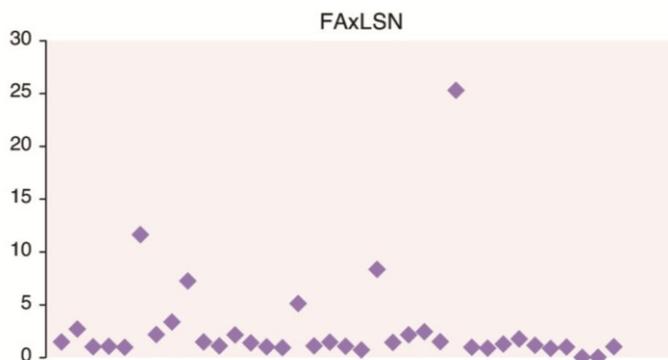


Figura 9 Valores máximos FA

Los días desde que se había ingerido el fármaco hasta que se detectó el aumento de enzimas hepáticas presentaron una media de $17,4 \pm 23,64$ (2-115), fig. 10.



Figura 10 Días transcurridos hasta que se detecta aumento de enzimas hepáticas

La elevación de las enzimas hepáticas se mantuvo una media de $40,79 \pm 35,7$ (10-180) días (mediana de 45 días) figura 11.

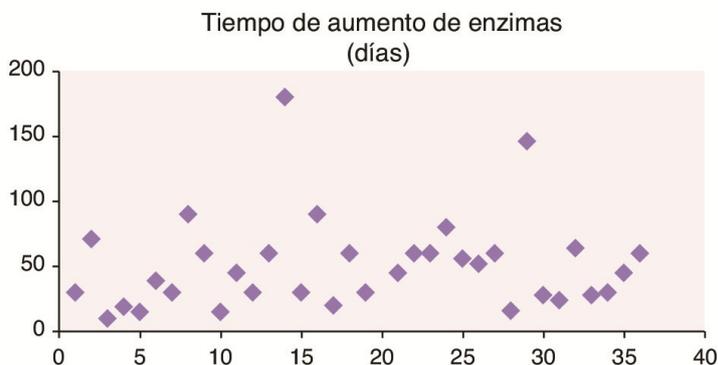


Figura 11 Días que se mantuvieron aumentadas las enzimas hepáticas

La evaluación de la causalidad por la escala de CIOMS determinó que el 48,5% de los casos eran definidos o altamente probables, 34% probables y 17% posibles.

Tipo de daño hepatotóxico

Se estableció que en 20 niños (55%) la lesión fue de tipo hepatotóxica, en 7 (19,4%) colestática y en 9 (25%) mixta.

Etiología de la hepatotoxicidad

Todos los casos analizados presentaron un mecanismo idiosincrásico atendiendo al tipo de reacción. El tipo de idiosincrasia fue metabólica en el 94% de la serie. Solo 2 niños presentaron elevación de la cifra total de eosinófilos, quedando establecida una idiosincrasia por hipersensibilidad. Los fármacos implicados en la idiosincrasia por hipersensibilidad fueron isoniacida y amoxicilina-clavulánico.

Gravedad de la hepatotoxicidad

En un caso la forma de presentación fue hepatitis fulminante con fallecimiento del paciente postrasplante hepático. El fármaco implicado fue isoniacida. Dos casos fueron definidos como grave (pacientes con ictericia y tiempo de protrombina <50%) relacionados con voriconazol y amoxicilina-clavulánico; el resto de los casos (91,6 %) fueron clasificados como no graves (pacientes que no cumplen criterios de daño grave).

Reexposición

Existió reexposición accidental en 3 pacientes (anís verde, meropenem e ibuprofeno). En estos 3 enfermos la reacción fue de tipo hepatotóxico. Es de destacar que la elevación de las enzimas hepáticas fue más importante en el segundo episodio y que apareció de modo más precoz.

La manifestación clínica más frecuente, y que en la mayoría de las ocasiones determinó la consulta y la realización de analítica, fueron los vómitos. El 80% de los niños se encontraban asintomáticos a los 7 días del inicio del cuadro.

Tabla 9. Características generales de la población de estudio

Nº caso	Sexo	Edad (meses)	Fármaco	Días de tratamiento	Vía de administración	Indicación terapéutica
1	Hombre	61	Ibuprofeno	4	Oral	Fiebre
2	Mujer	11	Rifampicina	14	Intravenosa	Meningitis <i>Neumocócica</i>
3	Mujer	26	Meropenem	7	Intravenosa	SIRS
4	Mujer	28	Meropenem	3	Intravenosa	Sepsis
5	Mujer	36	Metotrexate	1	Intravenosa	LLA
6	Hombre	1,5	Amiodarona	6	Intravenosa	Taquiarritmia miocardiopatía
7	Hombre	6	Meropenem	28	Intravenosa	Sepsis
8	Hombre	2	Meropenem	15	Intravenosa	Sepsis
9	Mujer	1,6	Voriconazol	13	Intravenosa	Neumonía por <i>Cándida</i>
10	Mujer	36	Zonisamida	9	Oral	Convulsiones
11	Mujer	2	Voriconazol	14	Intravenosa	Sepsis por <i>Cándida</i>
12	Hombre	1	Cloxacilina	4	Intravenosa	Sepsis por <i>S. aureus</i>
13	Mujer	120	Amoxicilina	5	Oral	Amigdalitis
14	Hombre	180	TMT-SMX	60	Oral	Ataxia-Telangiectasia
15	Mujer	168	Aciclovir	14	Intravenosa	Encefalitis
16	Mujer	60	Isoniacida	60	Oral	Tuberculosis pulmonar
17	Mujer	36	Isoniacida	14	Oral	Meningitis tuberculosa
18	Hombre	96	Isoniacida	90	Oral	Tuberculosis pulmonar
19	Mujer	36	Ibuprofeno	11	Oral	Sinovitis de cadera
20	Mujer	36	Ibuprofeno	15	Oral	Sinovitis de cadera
21	Mujer	18	Metotrexate	115	Oral	Art. idiopática juvenil
22	Mujer	1	Propiltiouracilo	10	Oral	Hipertiroidismo
23	Mujer	84	Amox-clavulánico	10	Oral	Amigdalitis
24	Hombre	60	Amox-clavulánico	7	Oral	IRVB
25	Hombre	108	Amox-clavulánico	5	Oral	Bronquitis
26	Mujer	12	Amox-clavulánico	7	Oral	Infección respiratoria
27	Hombre	6	Amox-clavulánico	6	Oral	Infección respiratoria
28	Hombre	8	Amox-clavulánico	5	Oral	Adenoflemón
29	Hombre	11	Amox-clavulánico	10	Oral	Amigdalitis pultácea
30	Hombre	192	Amox-clavulánico	3	Oral	Amigdalitis
31	Hombre	60	Amox-clavulánico	10	Oral	Mastoiditis
32	Hombre	7	Amox-clavulánico	7	Oral	Infección respiratoria
33	Hombre	120	Amox-clavulánico	7	Oral	Infección respiratoria
34	Hombre		Anís verde	2	Oral	Vómitos
35	Hombre		Anís verde	2	Oral	Vómitos
36	Hombre	2	Cola de caballo	20	Oral	Aerocolia

4.2. Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico

En el periodo comprendido desde que se inició el protocolo de recogida de casos del registro de hepatotoxicidad, en Enero de 2008, hasta Mayo de 2011, se han reportado 24 casos de posible hepatotoxicidad, de los que 11 (45,8%) corresponden a AC. De estos 11 pacientes, 9 son niños y 2 niñas, con media de edad de $5,25 \pm 4,75$ años (1-11 años). En todos los casos la medicación fue administrada oralmente. La dosis administrada estaba comprendida entre 25 y 50 mg/kg/día (de amoxicilina) con un valor medio de 42 mg/kg/día. La concentración de ácido clavulánico administrada fue en una proporción con amoxicilina de 8:1 en 7 casos y de 4:1 (500 mg amoxicilina/125 mg ácido clavulánico) en cuatro casos.

Las Tablas 10 y 11 muestran la patología inicial de los pacientes, duración del tratamiento, el tiempo hasta el diagnóstico de sospecha de hepatotoxicidad, signos clínicos que motivaron el análisis de las enzimas hepáticas, parámetros analíticos examinados y en tiempo transcurrido hasta la normalización de las enzimas en cada paciente.

Tabla 10 Características clínicas de los pacientes

Caso	Patología inicial	Duración Tto (días)	Elevación transaminasas (días)	Síntomas
1	Amigdalitis	10	20	Dolor abdominal, vómitos
2	IRVB	7	7	Dolor abdominal, vómitos, deshidratación
3	IRVB	5	13	Dolor abdominal, vómitos, deposiciones líquidas
4	IRVB	7	11	Anorexia, astenia
5	IRVB	6	15	Dolor abdominal, vómitos deshidratación
6	Adenoflemón	5	5	Anorexia, astenia
7	Amigdalitis pultácea	10	29	Dolor abdominal, dispepsia, vómitos
8	Amigdalitis	3	4	Vómitos, dolor abdominal, ictericia
9	Mastoiditis	10	7	Anorexia, astenia
10	IRVB	7	3	Deposiciones líquidas, anorexia, astenia
11	IRVB	7	15	Anorexia, astenia

IRVB=Infección respiratoria de vías bajas

El 54,5 % de los pacientes presentaron síntomas digestivos (dolor abdominal y vómitos), el 45% tenían anorexia y astenia, y el 18% tenía diarrea. Solo uno de los pacientes estudiados tuvo ictericia. Siete pacientes (64%) precisaron ingreso hospitalario, con una estancia media de 7,9 días (5-12 días). El motivo de ingreso en los 7 casos fue la presencia de vómitos incoercibles. Todos los

pacientes recibieron medicación concomitante de forma ocasional, principalmente antipiréticos: 67% paracetamol y 44 % ibuprofeno.

Tabla 11 Datos analíticos de los pacientes

Caso	ALT (xN)	AST (xN)	Eosinofilos %	GGT (xN)	Bilirrubina Total mg/dl	IgG mg/dl	ANA, AMA, ASMA, ANTI LKM1	Normalización Enz. hepáticas semanas
1	23 N	18,5 N	0,9	N	0,9	678	Negativos	16
2	5,3 N	4,5 N	1,4	2,2 N	0,9	789	Negativos	20
3	14,5 N	11,7 N	0,4	N	0,7	540	Negativos	14
4	5,4 N	3,8 N	0,2	6,6 N	0,9	612	Negativos	13
5	2,6 N	2,3 N	1,6	N	0,7	543	Negativos	15
6	8,3 N	6,4 N	3,3	N	0,23	876	Negativos	4
7	52 N	26,2 N	2,4	N	0,69	366	Negativos	36
8	5,8 N	2,2 N	22,3	2,7 N	7,51	456	Negativos	7
9	9,7 N	3,6 N	4,6	N	0,9	541	Negativos	6
10	10,3 N	6,3 N	1,3	N	0,39	989	Negativos	16
11	3,4 N	1,7 N	0,9	N	0,36	934	Negativos	7

ALT=Alanina aminotransferasa (VN <40 U/L); AMA: Ac anti-mitochondriales; ANA: Ac anti-nucleares; ANTI LKM1: Tipo 1 liver-kidney Ac anti-microsomales; ASMA= Ac anti-músculo liso; AST= Aspartato aminotransferasa (VN < 40 U/L); GGT= Gamma glutamil transpeptidasa (VN 6-50 U/L).

A todos los pacientes se les hizo una Ecografía abdominal, y solamente en un caso se encontraron datos patológicos, hepatomegalia y líquido libre intraabdominal. Sin embargo, los signos y síntomas clínicos fueron autolimitados y los valores analíticos volvieron a la normalidad tras un periodo de 4 a 36 semanas, con una media de duración de 14 semanas. En 4 casos, las enzimas hepáticas se normalizaron en < de 8 semanas. Solo un paciente mantuvo niveles elevados de transaminasas durante 36 semanas. A ningún paciente se le hizo biopsia hepática.

Teniendo en cuenta los datos clínicos y hallazgos analíticos, los casos 2 y 8 fueron clasificados como lesión hepática mixta (18%), el caso 4 como colestático (9%), y los casos 1,3,5,6,7,9 y 10 como hepatocelular (64%). Ningún caso presentó datos clínicos o analíticos sugerentes de fallo hepático agudo. En todos los casos, las serologías virales fueron negativas en al menos dos determinaciones, y también tuvieron resultados negativos en todas las pruebas incluidas en el protocolo.

Finalmente, de acuerdo con los datos obtenidos en la escala de CIOMS, 3 de los casos fueron clasificados como altamente probables o definidos de hepatotoxicidad por AC, 3 de causalidad probable y 5 posible.

5. DISCUSIÓN

Las enfermedades hepáticas de la infancia tienen como causa más frecuente las infecciones virales y no las tóxico-medicamentosas, como ocurre en el adulto ⁴⁸. El hígado del niño en teoría está más protegido que el de los adultos frente a hepatotoxinas, debido a la mayor cantidad de glutatión (principal componente de las vías detoxificantes) e hipertrofia de algunas vías metabólicas como la sulfatación, que pueden compensar el déficit madurativo de otras vías como la glucuronoconjugación.

Sin embargo hay determinadas sustancias cuya probabilidad de producir lesión hepatotóxica disminuye con la edad como es el caso de: Ac. valproico, paracetamol, ciclosporina y vincristina ¹³.

En el periodo de nuestro estudio se comunicaron 46 sospechas de hepatotoxicidad, de las que 10 se han excluido por demostrarse otra causa etiológica. Finalmente se han incluido en el estudio 36 notificaciones (78%). El porcentaje de sospechas finalmente incluidas nos sirve para considerar que el método empleado es lo suficientemente sensible para detectar casos de DILI. Tras estos casos, en la actualidad, solo se valoran los datos enviados al Registro Español de Hepatopatías Asociadas a Medicamentos en Pediatría, que cumplen los criterios de inclusión.

Pese a las diferencias teóricas entre el funcionamiento hepático del niño con respecto al adulto, en nuestro estudio hemos encontrado que los anti-infecciosos en general y los antibióticos en particular, son los grupos terapéuticos más frecuentemente incriminados en hepatotoxicidad, como ocurre también en adultos ^{10,71-74}. En las dos series infantiles con mayor número de casos publicadas, los antibióticos son también la causa más frecuente de DILI ^{13,56}.

El motivo por el que este grupo terapéutico es el más frecuentemente relacionado con la hepatotoxicidad es, probablemente, el amplio y generalizado uso de los antibióticos en la práctica médica habitual, tanto en los adultos como en los niños. En estos, el consumo de antibióticos es mayor incluso, según consta en algunas series documentadas, en las que el número de niños menores de 2 años que han recibido tratamiento antibiótico llega al 46% ⁷⁵. En algunas sociedades, con diferente cultura sanitaria, donde el empleo de antibióticos está mucho menos generalizado, la causa más frecuente de hepatotoxicidad son los remedios naturales empleados en la medicina tradicional ⁷⁶.

El fármaco que en nuestra serie ha sido el más frecuentemente encontrado es AC. El siguiente medicamento en orden de frecuencia es meropenem, perteneciente también al subgrupo ATC de los antibióticos sistémicos, implicado en 4 niños con edades comprendidas entre 2 y 26 meses. No hemos encontrado en la literatura ninguna referencia anterior que relacione DILI en el niño con este antibiótico. Solo existen escasas aportaciones en adultos con hepatotoxicidad de tipo colestático relacionado con carbapenems ⁷⁷⁻⁷⁹.

En un caso, niña de 13 años diagnosticada de encefalitis, el fármaco implicado ha sido aciclovir. No hemos encontrado otras referencias pediátricas de sospecha de hepatotoxicidad por este medicamento, en cambio en adultos si hay casos reportados por aciclovir y otros antivirales análogos.

El resto de medicamentos anti-infecciosos relacionados con nuestros casos de hepatotoxicidad, isoniacida, rifampicina, cloxacilina, amoxicilina, cotrimoxazol y voriconazol si han sido asociados en anteriores estudios a DILI tanto en adultos como en niños ^{13,68,77}.

Las sustancias restantes, no anti-infecciosas, responsables de hepatotoxicidad en nuestro estudio son: ibuprofeno 3 casos, metrotexate 2, anís verde 2, cola de caballo 1, zonisamida 1, amiodarona y propiltiouracilo.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico, con efectos anti-inflamatorios, considerado como causa rara de hepatotoxicidad. En adultos solo se ha relacionado con lesión hepatotóxica en pacientes con hepatitis C ^{80,81}. En niños solo hemos encontrado una referencia con un caso, niña de 9 años, que presentó un síndrome colestático con mala evolución, de causa inmune y asociado inicialmente a síndrome de Stevens-Johnson, relacionado a ibuprofeno ⁸². Sin embargo en nuestra serie un niño de 5 años y una niña de 3 tuvieron un cuadro compatible con hepatotoxicidad por ibuprofeno. La paciente de 3 años tras una primera exposición ya sintomática, pero no correctamente diagnosticada, recibió una nueva pauta de tratamiento que de nuevo provocó un aumento aun mayor de transaminasas, confirmando así la causalidad del ibuprofeno.

El consumo de remedios naturales está muy extendido y va aumentando en los últimos años. La consideración general, basada principalmente en conceptos

tradicionales, les otorga una serie de beneficios y les exime de efectos nocivos. Sin embargo numerosas aportaciones en la bibliografía alertan del potencial hepatotóxico de estas sustancias⁸³⁻⁸⁶. Hemos encontrado en nuestro estudio tres casos, uno tras la administración durante 20 días de una infusión con "cola de caballo" a un lactante de dos meses, otros dos casos por exposición y reexposición de un lactante a un preparado comercial, de venta libre en supermercados, con: menta, manzanilla y anís verde. Este último caso, confirmado tras la reproducción de los síntomas por reexposición al mismo preparado, ha sido considerado por anís verde al ser este el único con hepatotoxicidad potencial demostrada. El anís verde, *Pimpinella anisum*, tiene entre sus componentes el trans-anetol que ha determinadas dosis posee efectos hepatotóxicos y de disruptor endocrino. Teniendo en cuenta la variable concentración de anetol, tomado en infusión, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria ha establecido como segura la ingesta de menos de 30 ml de infusión en lactantes menores de 3 meses y 55 en menores de 6. No queremos dejar de reseñar la falta de regulación que tienen este tipo de productos, sobre todo para el consumo infantil y la urgente necesidad de una normativa más eficaz en la protección de nuestros niños⁸⁷.

Muy pocos de los fármacos comercializados son capaces de producir lesión hepática directa, comportándose como sustancias con hepatotoxicidad intrínseca, ejemplos representativos de ellos son el paracetamol y AAS. La inmensa mayoría de los medicamentos disponibles para la práctica médica habitual solo ocasionan reacciones hepatotóxicas de forma infrecuente, impredecible y en personas con especial susceptibilidad que reciben dosis correctas⁸⁸. Este tipo de reacciones, consideradas idiosincráticas dependen de la singularidad del huésped y de mecanismos no totalmente conocidos. La creencia más aceptada es que son el resultado de la interrelación entre factores derivados de la toxicidad potencial del fármaco, factores ambientales y genéticos^{89,90}. En los casos aportados, los pacientes recibieron tratamiento con dosis en rango terapéutico y podemos considerar, por tanto, que todas fueron reacciones hepatotóxicas idiosincráticas.

La duración de las alteraciones bioquímicas de nuestros pacientes fue de \bar{X} 40,79 días de media (10-180). La mayoría de los pacientes presentaron cuadros considerados no graves (91,6%). Dos pacientes presentaron una hepatotoxicidad grave con ictericia y disminución de actividad de protrombina (<50%), los fármacos implicados fueron voriconazol y AC. En un caso, asociado a isoniacida, el paciente

desarrolló una hepatopatía fulminante con fallo hepático agudo que precisó trasplante hepático y falleció posteriormente.

Los días transcurridos desde el fin de la ingestión del fármaco y la detección del aumento de enzimas hepáticas fue de media 17,4 días, con valores extremos de 2 y 115 días. La aparición relativamente precoz de las alteraciones hepáticas en nuestros casos, nos hacen sospechar que hay otros muchos casos inadvertidos con periodo asintomático mayor, en los que no se ha sospechado la verdadera causa de la lesión hepática.

Los síntomas asociados a DILI varían desde elevaciones asintomáticas de enzimas hepáticas hasta formas fulminantes con evolución rápida a insuficiencia hepática aguda ⁷². La forma clínica más común es un cuadro similar a la hepatitis viral aguda con astenia, náuseas y/o vómitos, dolor abdominal con o sin ictericia ^{45,8}. La presentación clínica más frecuente que hemos encontrado en la población pediátrica, ha sido un cuadro clínico inespecífico de síntomas gastrointestinales, asociado a ictericia en solo dos ocasiones.

El tipo de lesión hepática se estableció en los niños de nuestro estudio en: hepatotóxica o hepatocelular en 20 casos (55%), colestásica en 7 (19,4%) y mixta en 9 (25%). Dado el reducido tamaño de la muestra la comparación entre los casos de colestasis y el resto no nos ha permitido establecer diferencias estadísticamente significativas. La \bar{X} de edad los pacientes con formas colestáticas era inferior a la de los pacientes con formas hepatotóxicas o mixtas, 16,5 y 52,2 meses respectivamente. Esta diferencia, de confirmarse cuando el tamaño muestral analizado sea suficiente, sería indicativa de que en la infancia la colestasis puede depender más de la edad que del fármaco implicado.

La asociación amoxicilina-clavulánico ha sido el fármaco que con más frecuencia, once casos (30,5%), se ha asociado a DILI en nuestro estudio, por lo que merece algunas consideraciones de forma separada del resto de sustancias implicadas.

En 7 de los 11 casos la proporción administrada fue 8:1 y 4:1 en los restantes cuatro. Tanto las dosis recibidas como la duración del tratamiento se ajustan a las recomendaciones de las guías de práctica clínica para las patologías que motivaron la indicación, comportándose como reacciones idiosincráticas. La

distribución por sexo muestra un claro predominio de niños 9/2 y la media de edad, 5,25 años.

La incidencia estimada, basándonos en los casos detectados y un número aproximado 1.600.000 prescripciones/año en edad infantil, sería de 1/150.000 prescripciones. Estos cálculos representan sin duda un valor por debajo de la incidencia real por diversos motivos, no detección de casos en atención primaria, dificultad de sospecha y frecuente diagnóstico etiológico erróneo de hepatitis viral en muchos casos. Creemos que la incidencia real debe estar más próxima a 1/10.000 casos como se ha descrito en otras edades ^{77,91}. En el trabajo de Molleston et al, con datos obtenidos del estudio prospectivo DILIN, no se refiere ningún caso de hepatotoxicidad por AC, probablemente, como comentan los propios autores, por tratarse de una población procedente de centros con atención muy especializada y, por tanto, no representativa de la población general ⁵⁶.

De los dos componentes del AC, el clavulánico es considerado el responsable de las reacciones hepatotóxicas en la mayoría de los casos, aunque los mecanismos fisiopatogénicos no están totalmente definidos ¹⁷. Durante el periodo de estudio solo se ha detectado un caso de DILI achacable a amoxicilina sola, a pesar de que el consumo de esta debe ser muy superior al AC. La mayoría de las indicaciones para la prescripción de AC han estado relacionadas con enfermedades respiratorias, en principio no asociadas con enfermedad hepática, por lo que no deben existir factores de confusión en la relación encontrada en nuestros casos entre AC y lesión hepática. Si debemos reseñar que, aunque no era objetivo del estudio cuestionar las indicaciones establecidas por los facultativos responsables, la elección de AC frente a amoxicilina no estaba estrictamente indicada en 9 de los casos. Estas circunstancias nos recuerdan que la principal medida preventiva que debemos considerar los clínicos es evitar la prescripción innecesaria de medicamentos y, en caso de ser necesarios, la elección de los más indicados y con menores efectos secundarios ⁹²⁻⁹⁴.

En todos los casos de DILI por AC la vía de administración fue oral, probablemente en relación con que también es la vía más frecuente de administración y no a que haya verdadera relación entre vía oral y hepatotoxicidad. Sin embargo es un tema que debe ser comprobado en el futuro.

Como ya hemos comentado, la duración del tratamiento con AC en nuestros pacientes no ha excedido, en ningún caso, las recomendaciones terapéuticas al uso. En tres casos sin embargo el tratamiento ha sido más corto de lo habitual, 5 días en dos y 3 días en uno. Es de reseñar que el único paciente que presentó ictericia asociada a las manifestaciones clínicas, la lesión hepatotóxica se desarrolló tras tres días de tratamiento.

La hepatotoxicidad por AC puede aparecer hasta más de 6 semanas después de finalizar la medicación responsable ⁹⁵. En los casos aportados por nuestro grupo, las alteraciones hepáticas se detectaron entre 3 y 29 días tras la suspensión del fármaco. Es posible que en algunos niños con DILI por AC, cuya elevación de transaminasas se haya producido en fechas posteriores, no se haya sospechado esta posibilidad y se les haya diagnosticado de forma errónea de hepatopatía viral.

El tipo de lesión hepática más frecuente ha sido el hepatocelular (8), dos casos con patrón mixto y uno con colestasis. Estos resultados son similares a los descritos en la literatura, en los que se recoge un predominio de hepatocelular en los pacientes más jóvenes y se relaciona la colestasis por AC con edad elevada y sexo masculino ⁹⁶⁻⁹⁸.

Los síntomas clínicos más frecuentes han sido vómitos (motivo de ingreso en 7 pacientes), astenia y mal estado general, solo un paciente presentó ictericia. Todos los casos evolucionaron favorablemente, con normalización de los enzimas hepáticos en menos de 8 semanas en 10 de los 11 casos, sin que ninguno evolucionara a formas severas, como a veces ocurre en adultos ^{96,99,100}.

En fechas recientes, año 2011, se ha publicado el estudio del PSP (Proyecto de estandarización fenotípica), con los nuevos criterios propuestos para el diagnóstico de reacción hepatotóxica. Estos nuevos criterios elevan los valores necesarios para establecer una lesión hepatotóxica a: ALT mayor de 5XLSN, FA >2xLSN o ALT mayor de 3XLSN más aumento de Bilirrubina > 2XLSN ^{39,49}. Estos criterios, mucho más estrictos, se han establecido con el fin de separar aquellos casos de adultos con elevaciones transitorias de enzimas hepáticas o esteatosis hepática no-alcohólica, de los casos con lesión hepatotóxica verdadera, permitiendo de esta forma disponer de datos clínicos y genéticos menos sesgados para futuras investigaciones. Si a los datos obtenidos en nuestro estudio aplicamos estos nuevos

criterios, el número de reacciones hepatotóxicas pasaría de 36 a 31, sin modificarse de forma relevante el resto de parámetros clínicos y etiológicos.

Entre los criterios considerados como mas indicativos de hepatotoxicidad se encuentran la presencia de manifestaciones de hipersensibilidad y la demostración de una rápida mejoría, clínica y analítica, tras la retirada de las sustancia responsable. El considerado como "patrón oro" para el diagnóstico de hepatotoxicidad, es la reaparición de las alteraciones clínico-biológicas tras la reexposición al fármaco (*rechallenge*)¹⁰¹. Sin embargo, por razones éticas, no está indicado volver administrar de forma voluntaria una sustancia sospechosa de causar hepatotoxicidad, a fin de demostrar de forma más fiable la causalidad. En nuestra serie ha existido reexposición en 3 pacientes. Las sustancias implicadas han sido las siguientes: meropenem, ibuprofeno y anís verde. El principal motivo de reexposición no intencionada, ha sido la falta de reconocimiento del primer episodio como lesión hepatotóxica y el erróneo diagnóstico de hepatitis de causa viral sin datos objetivos que lo sustenten. En todos ellos se comprobó un mayor ascenso de ALT y un intervalo más corto entre exposición e inicio de síntomas. La reexposición involuntaria, que ocurrió en los tres casos de esta serie, es un hecho evitable y potencialmente grave.

Un error frecuente que contribuye, sin duda, a la infravaloración de hepatotoxicidad en la infancia, es la creencia muy extendida de que es precisa confirmación anatómo-patológica, mediante biopsia hepática. En realidad no existen, como ya hemos indicado, criterios histológicos totalmente específicos de lesión hepatotóxica^{56,102}.

El diagnóstico de causalidad, tras la adecuada sospecha clínica, se debe establecer con la ayuda de escalas diagnósticas que valoran una serie de datos objetivos mediante una puntuación numérica y establecen distintas categorías de probabilidad. De todas las desarrolladas por distintos grupos son la escala de CIOMS/RUCAM⁵¹ y la de María y Victorino⁵² las más utilizadas. Ambas valoran los datos existentes en 6 apartados, mediante un sistema de puntuación final, con el que se establecen diferentes categorías de sospecha. Ninguna de las escalas referidas está validada para la población infantil.

Hemos utilizado la escala de CIOMS/RUCAM por ser el procedimiento establecido en consenso internacional y haber demostrado, en varios estudios

realizados en adultos, una mayor capacidad para diferenciar las distintas categorías de sospecha y mayor consistencia con el juicio clínico realizado por los hepatólogos ^{54,103}. Además el grupo de trabajo de expertos en lesión hepática inducida por drogas, en su revisión de la terminología y criterios diagnósticos de DILI, aconseja el empleo de la escala CIOMS/RUCAM ⁴⁹.

Otra escala ideada para valorar de forma sencilla las RAF es la de Naranjo ⁵³. Sin embargo esta escala ha demostrado tener una sensibilidad baja con valor predictivo negativo inferior al 30% y capacidad limitada para distinguir entre causalidad posible y probable ⁵⁴.

Las puntuaciones obtenidas en la escala de CIOMS en los casos reportados han permitido clasificar la causalidad del fármaco sospechoso, como definidos o altamente probables en la mitad de los pacientes, probables en 12 pacientes y posibles en los restantes 7 casos.

El método seguido en el presente proyecto, que podría calificarse de registro intensivo selectivo, creemos que es un sistema útil para aumentar la sensibilidad en la detección de reacciones hepatotóxicas y por otro lado no supone una sobrecarga excesiva de trabajo que limite su implantación a un periodo de tiempo limitado. El sistema de farmacovigilancia, notificación espontánea y voluntaria, tiene sin duda ventajas y hemos de considerarlo como un logro para mejorar la seguridad en el uso del medicamento, sin embargo su gran inconveniente es, sin duda, la poca sensibilidad para detectar RAF, sobre todo las formas leves, de escasa gravedad en el momento pero potencialmente peligrosas en el futuro. Ambos sistemas pueden, y deben, ser complementarios al tener objetivos distintos: detectar los casos graves de RAF en la población general, en el caso de los sistemas de farmacovigilancia como el de la "tarjeta amarilla"; e intentar conocer la incidencia real de reacciones adversas hepatotóxicas, en el área de influencia de los centros colaboradores, en el sistema seguido en nuestro estudio. Como muestra de la mejor capacidad de detección del sistema empleado, similar al del Registro Español de Hepatotoxicidad, podemos referir los siguientes datos: Entre los años 2000-06 según los datos existentes en Vigibase, en la totalidad del estado español se notificaron 143 reacciones adversas con participación hepática. Durante los primeros 10 años de existencia el Grupo de Estudio Hepatopatías Asociadas a Medicamentos, con datos de 32 unidades colaboradoras de 9 comunidades autónomas, encontraron

461 casos de DILI, lo que significa una incidencia 2 veces mayor con una cobertura poblacional muy inferior.

6. PERSPECTIVAS

En el futuro, es de esperar el desarrollo de modelos experimentales válidos que nos permitan conocer cada vez mejor los mecanismos involucrados en la hepatotoxicidad. El desarrollo de marcadores biológicos fáciles de obtener, con alta sensibilidad y especificidad para detectar las alteraciones patológicas de algunas sustancias, podrían mejorar la capacidad de detección de efectos adversos hepatotóxicos durante el diseño de nuevos fármacos y evitar, de esta forma, el riesgo que supondría su posterior comercialización. Con este objetivo se han realizado interesantes estudios como el llevado a cabo por van Swelm RPI et al., en el que demuestran el papel de la calmodulina (CaM) en orina como posible marcador precoz de lesión hepatocelular, tanto en ratones como en humanos, siendo detectable antes del ascenso de ALT en sangre ¹⁰⁴. Sin embargo estos hallazgos necesitan ser validados y valorados, antes de su posible uso en la práctica clínica.

Las investigaciones sobre los factores genéticos asociados a reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas son, sin duda, un gran avance que va a permitir en el futuro la prescripción personalizada de fármacos. En este sentido son cada vez más numerosos los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con capacidad de detección de polimorfismos en un solo nucleótido. El objetivo de este tipo de estudio es determinar que polimorfismos están estadísticamente asociados con la lesión hepatotóxica en los sujetos afectados comparado con los sujetos expuestos sanos. Es necesario, por tanto, primero detectar de forma fiable el máximo número de casos y disponer de un número suficiente de muestras en los diferentes biobancos existentes.

En el presente creemos importante continuar con el registro pediátrico de hepatotoxicidad y fomentar su difusión entre todos los profesionales que atienden niños. Como posibles estrategias que puedan mejorar la capacidad de detección debemos contemplar las siguientes:

- Establecer sistemas de "alarma" en las analíticas con alteraciones hepáticas significativas, para su posterior análisis por la unidad o profesional encargado, que podrá establecer o descartar la sospecha de hepatotoxicidad.

- Diseño de protocolos específicos de control y detección en aquellas sub-especialidades que requieren tratamientos prolongados con fármacos de riesgo: onco-hematología, enfermedades infecciosas o neuropediatría.

7. CONCLUSIONES

El análisis y discusión crítica del conjunto de observaciones y resultados contenidos en esta memoria nos ha permitido formular las siguientes conclusiones:

1. La hepatotoxicidad en la infancia es una reacción adversa de mayor importancia, por su frecuencia y gravedad, que la que habitualmente se le considera.
2. Los antibióticos sistémicos son el grupo farmacológico que más frecuentemente causa reacción hepatotóxica en el niño.
3. La asociación amoxicilina-clavulánico es el fármaco con mayor incidencia de hepatotoxicidad en los casos de nuestro estudio.
4. El tipo de lesión hepática más frecuente en el niño es el hepatocelular
5. La administración de productos comerciales o de herbolario que contienen anís verde y/o cola de caballo puede asociarse a alteraciones hepáticas en el niño pequeño. Es necesaria una regulación más estricta que impida la libre administración a estas edades.
6. La falta de conocimiento del origen tóxico de las alteraciones hepáticas permite la reexposición a la misma sustancia e incrementa el riesgo de lesión hepática grave
7. El registro de hepatopatías asociadas a medicamentos en la infancia ha demostrado ser un instrumento útil para mejorar la detección de casos de hepatotoxicidad y acercarnos a la realidad epidemiológica de la hepatotoxicidad en pediatría

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000 Oct 7; 356(9237):1255-1259.
2. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006 Feb 16; 354(7):731-739.
3. Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995 Jul; 58(1):108-117.
4. Pineiro-Carrero VM FAU - Pineiro, Eric,O., Pineiro EO. Liver. *Pediatrics* 2004; 113:1097–1106.
5. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 Jul 5; 296(1):87-93.
6. Wanless I. Anatomy, histology, embryology, and developmental anomalies of the liver. In: Feldman M, Friedman L, Sleisenger M, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7^º ed. Ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2002. p. 1195-1201.
7. Lucena MI, Andrade RJ. Increasing the detection of hepatotoxic response in clinical practice: a quality commitment. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2005; 97(3):145-153.
8. Ruiz Montero A, Durán Quintana JA, Jiménez Sáenz M, Abadín Delgado JA. A strategy to improve the detection of drug-induced hepatotoxicity. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2005; 97(3):155-160.
9. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002 Aug; 36(2):451-455.
10. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-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 Aug; 129(2):512-521.
11. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol* 2007 Mar; 102(3):558-62; quiz 693.
12. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002 Dec 17;137(12):947-954.

13. Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KMC, Schuemie M, Rossi F, Stricker BH, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(5):721-728.
14. Gomez-Lechon MJ, Lahoz A, Gombau L, Castell JV, Donato MT. In vitro evaluation of potential hepatotoxicity induced by drugs. *Curr Pharm Des* 2010 Jun; 16(17):1963-1977.
15. Planchamp F, Nguyen K-, Vial T, Nasri S, Javouhey E, Gillet Y, et al. Recueil systématique et actif des évènements indésirables médicamenteux chez les enfants admis aux urgences pédiatriques. *Archives de Pédiatrie* 2009 2; 16(2):106-111.
16. Giri S, Nieber K, Bader A. Hepatotoxicity and hepatic metabolism of available drugs: current problems and possible solutions in preclinical stages. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010 Aug; 6(8):895-917.
17. Robles M, Toscano E, Cotta J, Lucena MI, Andrade RJ. Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment. *Curr Drug Saf* 2010 Jul 2; 5(3):212-222.
18. Squires RH, Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006 May; 148(5):652-658.
19. Lee WM. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995 10/26; 2012/12; 333(17):1118-1127.
20. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 Apr; 8(4):202-211.
21. Iverson SL, Uetrecht JP. Identification of a reactive metabolite of terbinafine: insights into terbinafine-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2001 Feb; 14(2):175-181.
22. 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 Jun 24; 156(12):1327-1332.
23. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol* 2010 Feb; 52(2):258-271.
24. Lang C, Meier Y, Stieger B, Beuers U, Lang T, Kerb R, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007 Jan; 17(1):47-60.

25. Nies AT, Koepsell H, Winter S, Burk O, Klein K, Kerb R, et al. Expression of organic cation transporters OCT1 (SLC22A1) and OCT3 (SLC22A3) is affected by genetic factors and cholestasis in human liver. *Hepatology* 2009 Oct; 50(4):1227-1240.
26. Watkins PB, Seeff LB. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology* 2006 Mar; 43(3):618-631.
27. Patel T, Roberts LR, Jones BA, Gores GJ. Dysregulation of apoptosis as a mechanism of liver disease: an overview. *Semin Liver Dis* 1998; 18(2):105-114.
28. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998 Nov; 20(3):233-238.
29. Jaeschke H FAU - Gores, Gregory,J., FAU GG, FAU CA, FAU HJ, Pessayre D FAU - Lemasters, John,J., Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2002; 65:166-176.
30. Laskin DL, Laskin JD. Role of macrophages and inflammatory mediators in chemically induced toxicity. *Toxicology* 2001 Mar 7; 160(1-3):111-118.
31. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol* 1997 Jun; 61(6):647-653.
32. Bissell DM, Gores GJ, Laskin DL, Hoofnagle JH. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001 Apr; 33(4):1009-1013.
33. McKenzie R, Fried MW, Sallie R, Conjeevaram H, Di Bisceglie AM, Park Y, et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995 Oct 26;333(17):1099-1105.
34. Kass GE, Price SC. Role of mitochondria in drug-induced cholestatic injury. *Clin Liver Dis* 2008 Feb; 12(1):27-51, vii.
35. Lucena MI, Garcia-Martin E, Andrade RJ, Martinez C, Stephens C, Ruiz JD, et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010 Jul; 52(1):303-312.
36. Watkins PB. Biomarkers for the diagnosis and management of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009 Nov; 29(4):393-399.
37. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, Demanet C, Henrion J, Verbist L, et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate--induced hepatitis. *Gastroenterology* 1999 Nov; 117(5):1181-1186.

38. O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN, et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut* 2000 Nov; 47(5):717-720.
39. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009 Jul; 41(7):816-819.
40. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010 Jun; 51(6):2040-2048.
41. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995 Sep; 22(3):767-773.
42. Slattery JT, Nelson SD, Thummel KE. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1996 Sep; 60(3):241-246.
43. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem* 2009; 16(23):3041-3053.
44. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nature reviews Drug discovery* JID - 101124171 0705.
45. Castell JV, Miñana MJ. Hepatitis inducida por tóxicos. *GH Continuada* 2003; 2(5):190-196.
46. Faich GA, Castle W, Bankowski Z. International reporting on adverse drug reactions: the CIOMS project. CIOMS ADR Working Group. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990 Apr; 28(4):133-138.
47. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *Journal of hepatology* 1990; 11: 272-276.
48. Peire MA, Lucena MI, Ruiz-Extremuera A, Jara P, Romero-Gonzalez J, Andrade RJ. Toxicidad hepática por fármacos. Dónde estamos y hacia dónde caminamos. *An Esp Pediatr* 2002 May; 56(5):434-442.
49. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011 Jun; 89(6):806-815.
50. Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI, Gonzalez-Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2004 Jul; 3(4):329-344.

51. 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 Nov; 46(11):1323-1330.
52. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997 Sep; 26(3):664-669.
53. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 Aug; 30(2):239-245.
54. Garcia-Cortes M, Stephens C, Lucena MI, Fernandez-Castaner A, Andrade RJ, Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos GEHAM). Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011 Sep; 55(3):683-691.
55. Lindquist M. Data quality management in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2004; 27(12):857-870.
56. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 Aug; 53(2):182-189.
57. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf* 2009; 32(1):55-68.
58. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000 Jan 8; 320(7227):79-82.
59. Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Expert Opin Drug Saf* 2004 Mar; 3(2):81-83.
60. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther* 2009 Jun; 34(3):277-287.
61. Ceci A, Felisi M, Catapano M, Baiardi P, Cipollina L, Ravera S, et al. Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 Nov; 58(8):495-500.
62. Saint Raymond A, Brasseur D. Development of medicines for children in Europe: ethical implications. *Paediatr Respir Rev* 2005 Mar; 6(1):45-51.

63. European Union. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. *Eur J Health Law* 2008 Jul; 15(2):223-250.
64. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet* 1999 Jun; 36(6):439-452.
65. Karpen SJ, Suchy FJ. Structural and functional development of the liver. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children*. 2nd ed. ed. Philadelphia, PA: Lippincot Williams & Wilkins; 2001. p. 3-21.
66. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1999 Dec; 37(6):485-505.
67. Chiaretti A, Schembri Wismayer D, Tortorolo L, Piastra M, Polidori G. Salicylate intoxication using a skin ointment. *Acta Paediatr* 1997 Mar; 86(3):330-331.
68. Lim JR, Faught PR, Chalasani NP, Molleston JP. Severe liver injury after initiating therapy with atomoxetine in two children. *J Pediatr* 2006 Jun; 148(6):831-834.
69. Mecarelli O, Pulitano P, Mingoia M, Ferretti G, Rossi M, Berloco PB, et al. Acute hepatitis associated with lamotrigine and managed with the molecular adsorbents recirculating system (Mars). *Epilepsia* 2005 Oct; 46(10):1687-1689.
70. Bessmertny O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP. Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children. *Ann Pharmacother* 2001 May; 35(5):533-538.
71. Stine JG, Lewis JH. Drug-induced liver injury: a summary of recent advances. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011 Jul; 7(7):875-890.
72. Maddur H, Chalasani N. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Gastroenterol Rep* 2011 Feb; 13(1):65-71.
73. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, Castiella A, Garcia-Bengoechea M, Otazua P, et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011 Oct; 55(4):820-827.
74. Petronijevic M, Ilic K, Suzuki A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Apr; 20(4):416-423.
75. Schirm E, van den Berg P, Gebben H, Sauer P, De Jong-van den Berg L. Drug use of children in the community assessed through pharmacy dispensing data. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Nov; 50(5):473-478.

76. Lai RT, Wang H, Gui HL, Ye MZ, Dai WJ, Xiang XG, et al. Clinical and pathological features in 138 cases of drug-induced liver injury. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2012 Mar; 20(3):185-189.
77. Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, Martino M. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother* 2013 Oct; 25(5):255-272.
78. Schumaker AL, Okulicz JF. Meropenem-induced vanishing bile duct syndrome. *Pharmacotherapy* 2010 Sep; 30(9):953.
79. Schreiber C, May B. Cholestasis in imipenem/cilastatin treatment. *Z Gastroenterol* 1993 Feb; 31 Suppl 2:76-77.
80. Andrade RJ, Lucena MI, Garcia-Cortes M, Garcia-Ruiz E, Fernandez-Bonilla E, Vazquez L. Chronic hepatitis C, ibuprofen, and liver damage. *Am J Gastroenterol* 2002 Jul; 97(7):1854-1855.
81. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 Jul; 19(7):708-714.
82. Srivastava M, Perez-Atayde A, Jonas MM. Drug-associated acute-onset vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndromes in a child. *Gastroenterology* 1998 Sep; 115(3):743-746.
83. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J, Diago M, et al. Hepatotoxicidad secundaria a "productos naturales": análisis de los casos notificados al Registro Español de Hepatotoxicidad. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2008; 100(11):688-695.
84. Casallo Blanco S, Blanco Gonzalez J, Marcos Sanchez F, Alvarez Cercadillo R, Moreno Palomares M. Toxic hepatitis induced by Chinese herbs. *Gastroenterol Hepatol* 2005 May; 28(5):307-308.
85. Licata A, Macaluso FS, Craxi A. Herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. *Intern Emerg Med* 2013 Feb; 8(1):13-22.
86. López-Cepero Andrada JM, Lerma Castilla S, Fernández Olvera MD, Amaya Vidal A. Hepatotoxicidad grave asociada al consumo de Noni (*Morinda citrifolia*). *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2007; 99(3):179-181.
87. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre los riesgos asociados al consumo de anís estrellado en forma de infusión en la población infantil. *Revista del Comité Científico de la AESAN* 2010 (Nº 11).

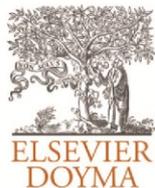
88. Rangnekar AS, Fontana RJ. An update on drug induced liver injury. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011 Jun; 57(2):213-229.
89. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010 Jun; 138(7):2246-2259.
90. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008 Jun; 47(6):2003-2009.
91. Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC, Pachkoria K, Pelaez G, Duran JA, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology* 2006 Oct; 44(4):850-856.
92. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007 Jul; 60(1):121-126.
93. Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L. Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults. The Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. *J Infect* 2000 Jul; 41(1):73-83.
94. Piccirillo JF, Mager DE, Frisse ME, Brophy RH, Goggin A. Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. *JAMA* 2001 Oct 17; 286(15):1849-1856.
95. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 Oct; 47(4):395-405.
96. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010 Feb; 38(1):3-11.
97. Bjornsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Jul; 32(1):3-13.
98. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, Garcia-Cortes M, Fernandez MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009 Jun; 49(6):2001-2009.
99. Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK, Boyd I, Lee WM. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci* 2005 Oct; 50(10):1785-1790.
100. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006 Dec; 44(6):1581-1588.

101. Andrade RJ, Robles M, Ortiz N, Lucena MI. Rechallenge in hepatotoxicity: proof of concept or therapeutic accident? *Rev Esp Enferm Dig* 2008 May; 100(5):255-258.
102. Andrade RJ, Robles M, Fernandez-Castaner A, Lopez-Ortega S, Lopez-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2007 Jan 21; 13(3):329-340.
103. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Consistency between causality assessments obtained with two scales and their agreement with clinical judgments in hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Mar;20(3):272-285.
104. van Swelm RP, Laarakkers CM, van der Kuur EC, Morava-Kozicz E, Wevers RA, Augustijn KD, et al. Identification of novel translational urinary biomarkers for acetaminophen-induced acute liver injury using proteomic profiling in mice. *PLoS One* 2012; 7(11):e49524.

9. ANEXOS

9.1. Hepatotoxicidad por fármacos y productos naturales

An Pediatr (Barc). 2013;78(4):248–259



ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr



ORIGINAL

Hepatotoxicidad por fármacos o productos naturales en niños[☆]

E. Ocete Hita^{a,*}, J.A. Martín García^a, F. Giménez Sánchez^b, J.C. Flores González^c,
A. Abril Molina^a, J. Salmerón Escobar^d y A. Ruiz Extremera^d

^a UGC médico quirúrgica de la infancia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b UGC pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

^c Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y neonatales, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^d Hospital Universitario San Cecilio, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 23 de marzo de 2012; aceptado el 14 de junio de 2012

Disponibile en Internet el 25 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Hepatotoxicidad;
Reacciones adversas
medicamentosas;
Hepatitis tóxica

Resumen

Introducción: La incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en pediatría se ha establecido recientemente en 15,1 reacciones por 1.000 niños. Representa un 2% de las admisiones de un hospital pediátrico, similares a las del paciente adulto, y de ellas solo un pequeño porcentaje (menos del 8%) cursan con afectación hepática, que puede ir desde un ligero aumento de las transaminasas hasta una hepatitis fulminante. El objetivo de este estudio ha sido determinar la importancia (frecuencia, formas de presentación, gravedad y cronificación) de la hepatotoxicidad por fármacos o remedios naturales en la población pediátrica.

Pacientes y método: Se han incluido a todos los pacientes pediátricos, neonatos y niños en los que se ha sospechado una reacción hepatotóxica, remitidos de 8 hospitales españoles participantes. Para el análisis de la causalidad de cada caso se aplica la escala de *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS).

Resultados y conclusiones: Se estudian un total de 36 reacciones hepatotóxicas en 33 niños. Los grupos farmacológicos involucrados con mayor frecuencia fueron los antitifeicosos (71%). Amoxicilina-clavulánico fue el fármaco individual responsable del mayor número de casos (31,4%). Se concluye que el registro de hepatopatías asociadas a medicamentos ha demostrado ser un instrumento útil para la creación de una red activa de especialistas motivados en la detección y comunicación de incidencias de hepatopatía tóxica, aumentando las garantías de certeza diagnóstica.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Este estudio ha sido realizado dentro del proyecto denominado «Estudio piloto de hepatopatías asociadas a fármacos en pediatría» (ref ec08/00116) subvencionado por el ISCIII en el marco del plan nacional de I-D-I correspondiente al subprograma de proyectos de investigación clínica no comercial con medicamentos de uso humano. Este trabajo está realizado dentro del CIBERehd (CB06/04/0044).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estherocete@ugr.es (E. Ocete Hita).

KEYWORDS

Hepatotoxicity;
Adverse drug
reactions;
Toxic hepatitis

Hepatotoxicity due to drugs or natural products in children**Abstract**

Introduction: The incidence of adverse drug reactions in children has recently been established at 15.1 reactions per 1000 children. This represents 2% of admissions to a paediatric hospital, and is similar to adult patients. Only a small percentage (less than 8%) may have liver involvement, which can range from a slight increase in transaminases to fulminant hepatitis. The aim of this study was to determine the importance (frequency, types of presentation, severity and chronicity) of hepatotoxicity by drugs or natural remedies in the paediatric population.

Patients and method: All paediatric patients, neonates and children who had suspected hepatotoxic reactions notified by the eight participating Spanish hospitals. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) scale was used for the analysis of causality in each case.

Results and conclusions: We studied a total of 36 hepatotoxic reactions in 33 children. The drug classes most frequently involved were antimicrobials (71%). Amoxicillin-clavulanate was the individual drug responsible for the greatest number of cases (31.4%). We conclude that the registration of drugs associated with liver disease has proved a useful tool for creating an active network of motivated specialists in detecting and reporting incidents of toxic liver disease, ensuring increasing diagnostic accuracy.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los pediatras, farmacólogos clínicos, agencias reguladoras e industria farmacéutica reconocen la necesidad de evaluar adecuadamente los fármacos que van a ser utilizados en la infancia para controlar la seguridad, eficacia y calidad de los mismos. Sin embargo, es llamativa la escasa información, con validez científica, sobre la que se sustentan actualmente muchas de las prescripciones¹. Precisamente los pediatras necesitan en su ejercicio diario asegurar una mínima toxicidad farmacológica y que al mismo tiempo el niño no se vea privado de los posibles beneficios de los medicamentos que pueda necesitar². Estudios recientes, que analizan las prescripciones realizadas en centros hospitalarios, ponen de manifiesto la magnitud del empleo de fármacos sin indicación en ficha técnica para su uso en pediatría (generalmente debido a la ausencia de alternativas terapéuticas registradas) o su empleo de una forma distinta a la contemplada en la licencia de comercialización: empleo de dosis diferentes a las recomendadas, en distintos grupos de edad, por vías diversas o para una indicación no aprobada, que llega a alcanzar cifras de un 90% en neonatos ingresados en unidades de cuidados intensivos³.

El vacío existente sobre datos de eficacia y seguridad de muchos fármacos en el niño causa cierta preocupación acerca del proceso de registro de fármacos y el establecimiento de sus indicaciones en pediatría. Además, las decisiones sobre el registro de medicamentos, a pesar de la tendencia a la armonización, difieren de un país a otro, tanto para fármacos antiguos como para los nuevos^{1,4}.

La incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en pediatría se ha establecido recientemente en 15,1 reacciones por 1.000 niños⁵. Representa un 2% de las admisiones de un hospital pediátrico, similares a las del paciente adulto, y de ellas solo un pequeño porcentaje (menos del 8%) cursan con afectación hepática^{1,6}, que puede ir desde

un ligero aumento de las transaminasas hasta una hepatitis fulminante¹.

En la literatura médica existen escasas referencias bibliográficas a este problema de salud y casi todas referidas a casos anecdóticos o pequeñas series⁷⁻¹¹. Recientemente se ha descrito una serie de 30 niños entre 2-18 años que han sufrido algún episodio de hepatotoxicidad¹².

La disponibilidad de marcadores moleculares de toxicidad hepática aplicables a la práctica clínica parece aún lejana. Por ello, el diagnóstico de hepatotoxicidad continúa siendo un desafío para el clínico^{13,14}.

El objetivo principal de este estudio ha sido determinar la importancia (frecuencia, formas de presentación, gravedad y cronificación) de la hepatotoxicidad por fármacos o remedios naturales en la población pediátrica. Por otra parte, se estableció como objetivo secundario la creación de un registro de hepatotoxicidad en la edad pediátrica y un grupo de trabajo para crear una red activa de especialistas motivados en la detección y comunicación de incidencias de hepatopatías tóxicas con el fin de promover una «cultura fármaco-epidemiológica».

Material y métodos

Para ello, se ha llevado a cabo un estudio observacional prospectivo desde enero de 2008 hasta diciembre de 2011 en el que han participado 8 hospitales españoles.

Sujetos de estudio

se han incluido a todos los pacientes pediátricos, neonatos y niños en los que se ha sospechado una reacción hepatotóxica, remitidos de cualquier hospital integrante del

estudio; se han admitido pacientes remitidos de otros hospitales.

Criterios de inclusión

la señal de alerta que ha hecho sospechar toxicidad hepática medicamentosa ha sido una de las siguientes:

1. 2 NxLSN (límite superior de la normalidad) de ALT.
2. 2 NxLSN de bilirrubina conjugada.
3. Elevación de ALT, de bilirrubina total y fostatasa alcalina (simultáneamente) siendo al menos uno de ellos 2xLSN.

Basta la existencia de una de ellas para generar la sospecha.

Criterios de exclusión: se han excluido aquellos pacientes que, a pesar de cumplir los criterios de causalidad, tenían

una enfermedad hepática concomitante (viral, alcohólica, metabólica, de depósito o autoinmune).

En cada paciente se recogen en protocolo estructurado y codificado los siguientes datos: (tabla 1)¹⁵.

1. Variables demográficas del paciente, características del tratamiento al que se imputa la reacción, medicación concomitante y curso del episodio.
2. Variables de laboratorio durante la reacción, hasta la eventual resolución y cada 6 meses desde el inicio, datos histológicos si procede y finalmente parámetros para excluir causas alternativas de hepatopatía.

Para el análisis de la causalidad de cada caso se aplica la escala de *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*¹⁶ (tabla 2). Según la puntuación total obtenida, cada caso se incluía en una de las siguientes

Tabla 1 Protocolo de estudio

N.º de Historia clínica _____
 Nombre, apellidos _____

Edad (fecha nacimiento) _____
 Sexo: 1. Varón 2. Mujer _____
 Peso (kg) _____
 Talla (cm) _____
 Superficie corporal (SC peso talla/3.600) (m2) _____
 Procedencia: 1. Hospital 2. Atención primaria _____
 Localidad: 1, Almería; 2, Cádiz; 3, Córdoba; 4, Granada; 5, Huelva; 6, Jaén; 7, Málaga; 8, Sevilla; 9, Madrid; 10, Otro _____

Medicamento(s) sospechoso(s) de causar la reacción (principio activo)
Especialidad farmacéutica (nombre comercial)
 Dosis diaria total (mg) _____
 Intervalo (h) _____
 Vía administración: 1, Oral; 2, intravenoso; 3, intramuscular; 4, sublingual; 5, rectal; 6, aerosol; 7, tópica; 8, otros . _____
 Indicación que motivó su prescripción: _____

Fechas del tratamiento: desde (día/mes/año) _____
 hasta (día/mes/año) _____
 Duración del tratamiento (días) _____
 Dentro de este período ¿cuándo apareció la reacción _____
 ¿Desapareció la reacción al suspender la medicación?
 1, Sí; 2, no; 3, no procede _____
 ¿Reapareció al reemprender el medicamento?
 1, Sí; 2, no; 3, no procede _____
 Tiempo de resolución de la reacción (días) _____

Descripción de la(s) reacción(es) adversa(s)
 (incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio) y signos/síntomas extrahepáticos
 Astenia, anorexia: 1, sí; 2, no Exantema: 1, sí; 2, no Prurito: 1, sí; 2, no
 Ictericia: 1, sí; 2, no Eosinofilia: 1, sí; 2, no Fiebre: 1, sí; 2, no

Medicamentos concomitantes
 Prescritos o por automedicaciones ingeridos por la madre en periodo de lactancia (excluyendo los usados para tratar la reacción adversa)

Preparado	Dosis diaria	Vía	Indicación	Duración
_____	Desde _____	_____	_____	Hasta _____
_____	Desde _____	_____	_____	Hasta _____
_____	Desde _____	_____	_____	Hasta _____
_____	Desde _____	_____	_____	Hasta _____
_____	Desde _____	_____	_____	Hasta _____

Tabla 1 (Continuación)

Datos importantes de la historia clínica			
Alergias, metabolopatías congénitas, test de Apgar, peso al nacer, tipo alimentación, estado nutricional, antecedentes obstétricos, test de Coombs, medicamentos ingeridos por la madre en la gestación y la lactancia			
Pruebas diagnósticas			
ECG, TC, colangiografía, niveles plasmáticos de medicamento y/o sus metabolitos, etc.			
Biopsia hepática			
Descripción y fecha de su realización			
Determinación de niveles plasmáticos			
Desenlace de la reacción (señale lo que proceda)			
Resolución espontánea, requirió tratamiento, persistencia de la reacción adversa, necesidad de hospitalización, necesidad de prolongar			
hospitalización previa, incapacidad permanente o significativa, recuperación, la vida del paciente ha estado en peligro, fallecimiento			
Antes del tratamiento (fecha)	Inicial (fecha)	Evolución (fecha)	
Evolución (fecha)	Al alta (fecha)		
Datos bioquímicos			
Glucosa			
Urea			
Creatinina			
Proteínas totales			
Albumina			
Alfa-1 (g/l)			
Alfa-2			
Beta			
Gammaglobulinas			
Bilirrubina total (n _____)			
Bilirrubina directa			
AST (rango _____)			
ALT (rango _____)			
GGT (rango _____)			
Fosfatasa alcalina (rango _____)			
Hierro			
Transferrina			
Cobre			
Ceruloplasmina			
Inmunoglobulina M			
Inmunoglobulina G			
Inmunoglobulina A			
Hemograma			
Hematies			
Hemoglobina			
Hematócrito			
VCM			
VSG			
Plaquetas			
Actividad de protrombina			
Leucocitos			
Polimorfonucleares			
Linfocitos			
Monocitos			
Eosinófilos			
Basófilos			
Iniciales (fecha)	Evolución (fecha)	Alta (fecha)	
Marcadores			
IgM anti-HVA			
HBsAg			
Anti-HBc			
Anti-HCV: ELISA			
Anti-HCV: RIBA			
Anti-HCV: PCR			
Anti-HEV			
CMV IgM			
VEB IgM			
Otros			
Autoanticuerpos			
ANA			
AML			
AMA			
Anti-LKM-1			
Factor reumatoide			
Alfa-1-antitripsina (n ...)			
Células LE			

Tabla 1 (Continuación)

Exclusión de otras causas
<i>Malformaciones congénitas</i>
Atresia de vías biliares
Quiste congénito de colédoco
Enfermedad de Caroli
Estenosis de colédoco terminal
<i>Tumores hepáticos y de vías biliares</i>
<i>Tóxicos</i>
Alcohol
Tóxicos industriales (colas, pegamentos, barnices, juguetes de vinilo, etc.)
Drogas ilegales
Toxinas (plantas, hongos)
<i>Enfermedades neoplásicas</i>
<i>Enfermedades sistémicas con afectación hepática</i>
Enfermedad inflamatoria intestinal
Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico
Poliarteritis nudosa
Insuficiencia cardíaca
Hipo o hipertiroidismo
Transfusiones múltiples
Traumatismos graves abdominales
Anoxia, hipoxia
<i>Vacunas</i>
<i>Anemias hemolíticas</i>
Congénitas
Adquiridas
<i>Hepatitis posquirúrgicas</i>
Anestesia por halotano
Infecciones bacterianas Hipoxia
Hipotensión
Otros fármacos
<i>Embarazo</i>
<i>Tatuajes</i>
<i>Hiperbilirrubinemia fisiológica</i>
Recién nacido
Lactancia materna
<i>Infecciones víricas</i>
Hepatitis A, B, C, D
Citomegalovirus
Toxoplasma
Epstein-Barr
SIDA
Sarampión
Herpes simple
Virus de la varicela-zoster
Rubéola
Coxsackie
Echovirus
<i>Infecciones protozoarias:</i>
Toxoplasma
<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Infecciones bacterianas</i>
Sepsis, salmonelosis, brucelosis
<i>Parasitosis intestinales</i>
<i>Alteraciones metabólicas</i>
Síndrome de Gilbert
Enfermedad de Wilson
Déficit de alfa-1-antitripsina
Fibrosis quística
Glucogenosis
Galactosemia
Tirosinemia

categorías de sospecha: definida o altamente probable, probable, posible, improbable y excluida.

El tipo de lesión hepática se ha clasificado según los criterios acordados en la Conferencia Internacional de Consenso celebrada en 1990¹⁷ en: hepatocelular, colestásica o mixta.

Se evalúa el tiempo de resolución completa, tras la supresión del tratamiento, o la evolución a la cronicidad.

En todos los casos se ha solicitado el consentimiento informado para la inclusión de los pacientes en el estudio.

Evaluación de la causalidad de un fármaco en daño hepático agudo. Escala de CIOMS		Evaluación	
		Tipo hepatocelular	Tipo colestásico o mixto
Tiempo desde inicio	La reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o más de 10 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)	La reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o más de 30 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)	Sin relación
<i>Incompatible</i>			
Desconocido	Cuando la información no está disponible para calcular el tiempo desde el inicio		Insuficiente documentación
Con inicio del tratamiento	Tratamiento inicial	Tratamiento inicial	Puntuación
- Sugestivo	5-90 días	5-90 días	+2
- Compatible	<5 días o >90 días	<5 días o >90 días	+1
Con final del tratamiento	< 15 días	< 30 días	+1
- Compatible	< 15 días	< 30 días	
Evolución	Diferencia entre el pico de ALT (SGOT) y el límite superior de valores normales	Diferencia entre el pico de FA (o TB) y el límite superior de valores normales	
Después de cesar la ingesta			
- Altamente sugestivo	Disminución > 50% en 8 días	No aplicable	+3
- Sugestivo	Disminución > 50% en 30 días	Disminución > 50% en 180 días	+2
- Compatible	No aplicable	Disminución < 50% en 180 días	+1
- Inconcluso	No información o disminución > 50% después del día 30	Persistencia o aumento o no información	0
- En contra tipología del fármaco	Disminución < 50% después del día 30 o incremento recurrente	No situación. No aplicable.	-2
Si lo continúa tomando			
- Inconclusivo	En todas las situaciones	En todas las situaciones.	0
Factores de riesgo	Etanol	Etanol o embarazo	
Presencia			+1
Ausencia			0
Edad > 50 años			+1
Edad < 50 años			0

Tabla 2 (Continuación)	Tipo hepatocelular	Tipo colestásico o mixto	Evaluación
Tratamiento concomitante			0
- No o no información o tratamiento concomitante con incompatibilidad desde el inicio del tratamiento			- 1
- Tratamiento concomitante compatible o sugestiva desde el inicio del tratamiento			- 2
- Tratamiento concomitante conocido como hepatotóxico y con compatibilidad o sugestivo con el inicio del tratamiento			- 3
- Tratamiento concomitante con evidencia para este efecto (positivo "rechallenge" o test validado)			
Búsqueda de causas no relacionadas con fármacos			
Grupo I (6 causas):	Reciente infección viral con VHA (IgM anti-VHA) oVHB (IgM anti-VHB) o VHC (anti-VHC y test no A no B), obstrucción biliar (ultrasonografía), alcoholismo (AST/ALT > 2), historia reciente de hipotensión aguda (particularmente si hay enfermedad cardíaca)	- Todas las causas (grupos I y II) razonablemente descartadas - Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas - 4 o 5 causas del grupo I razonablemente descartadas - Menos de 4 causas del grupo I razonablemente descartadas	+ 2 + 1 0 - 2
Grupo II:	Complicaciones de enfermedad subyacente: clínica y/o biológico		
	Contexto sugerente de infección por CMV, VEB o herpes virus	- Causas no farmacológicas altamente probable.	- 3
Información previa de hepatotoxicidad del fármaco			
- Reacción identificada en la ficha técnica del producto			+ 2
- Reacción publicada pero no identificada en la ficha técnica			+ 1
- Reacción desconocida			0
Respuesta a la administración			
- Positiva	Duplica ALT con el fármaco a solas	Duplica FA (o TB) con el fármaco a solas	+ 3
- Compatible	Duplica ALT con los fármacos juntos dados al mismo tiempo en la primera introducción	Duplica FA (o TB) con los fármacos juntos dados al mismo tiempo en la primera introducción	+ 1
- Negativa	Incremento de ALT pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración	Incremento de FA (o TB) pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración	- 2
- No dada o no interpretable	Otras situaciones	Otras situaciones	0

ALT:alanino-aminotransferasa; CIOMS:Council for International organizations of medical sciences.



Figura 1 Valores máximos de ALT. ALT:alanino-aminotransferasa.



Figura 3 Día en el que se detecta aumento de enzimas hepáticas desde la ingestión del fármaco.

Resultados

Durante el periodo de estudio se han recibido un total de 46 casos de los que se han excluido 10 al haberse encontrado otra causa (inmunológica, viral o metabólica) que explicaba la alteración de enzimas hepáticas. Han quedado incluidos un total de 33 niños y 36 reacciones hepatotóxicas. Las características generales de la población de estudio, el fármaco implicado, la vía de administración y la indicación terapéutica aparecen en la tabla 3. Hubo una distribución similar de casos entre ambos sexos y la edad media fue de $61 \pm 108,36$ meses.

La recuperación fue la regla y únicamente un paciente evolucionó a fallo hepático fulminante y muerte.

Los grupos farmacológicos involucrados con mayor frecuencia fueron los antiinfecciosos (71%). Amoxicilina-clavulánico fue el fármaco individual responsable del mayor número de casos (31,4%).

En las figuras 1 y 2 se representan las cifras máximas de GPT y fosfatasa alcalina de toda la serie.

Los días desde que se había ingerido el fármaco hasta que se detectó el aumento de enzimas hepáticas presentaron una media de $17,4 \pm 23,64$ (2-115) (fig. 3).

La elevación de las enzimas hepáticas se mantuvo durante una media de $40,79 \pm 35,7$ (10-180) días (mediana de 45 días) (fig. 4).

La evaluación de causalidad por la escala de CIOMS determinó que el 48,5% de los casos eran definidos o altamente probables, 34% probables y 17% posibles.

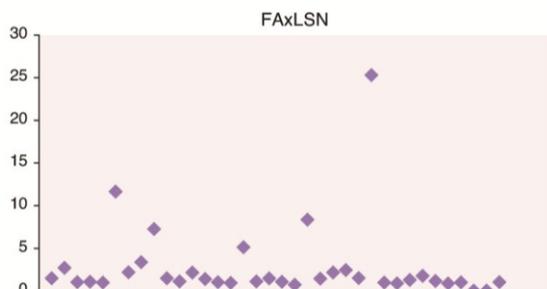


Figura 2 Valores máximos de fosfatasa alcalina. FAxLSN:fosfatasa alcalina por límite superior de la normalidad.

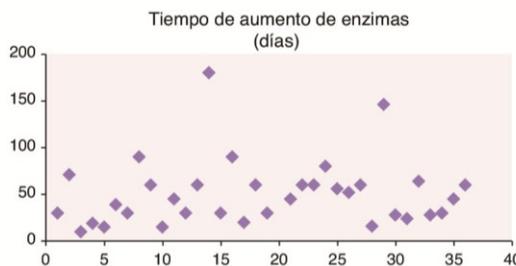


Figura 4 Días que se mantuvieron aumentadas las enzimas hepáticas.

Tipo de daño hepatotóxico

Se estableció que en 20 niños (55,5%) la lesión fue de tipo hepatotóxica, en 7 (19,4%) colestásica y en 9 (25%) mixta.

Etiología de la hepatotoxicidad

Todos los casos analizados presentaron un mecanismo idiosincrásico atendiendo al tipo de reacción. El tipo de idiosincrasia fue metabólica en el 94% de la serie. Solo 2 niños presentaron elevación de la cifra total de eosinófilos, quedando establecida una idiosincrasia por hipersensibilidad. Los fármacos implicados en la idiosincrasia por hipersensibilidad fueron isoniacida y amoxicilina-clavulánico.

Gravedad de la hepatotoxicidad

En un caso la forma de presentación fue de hepatitis fulminante con fallecimiento del paciente postrasplante hepático. El fármaco implicado fue isoniacida. Dos casos fueron definidos como grave (pacientes con ictericia y tiempo de protrombina < 50%) relacionados con voriconazol y amoxicilina-clavulánico; el resto de los casos (91,6%) fueron clasificados como no graves (pacientes que no cumplen criterios de daño grave)

Tabla 3 Características generales de la población de estudio

Nº caso	Sexo	Edad (meses)	Fármaco	Días de tratamiento	Vía de administración	Indicación terapéutica
1	Hombre	61	Ibuprofeno	4	Oral	Fiebre
2	Mujer	11	Rifampicina	14	Intravenosa	Meningitis neumocócica
3	Mujer	26	Meropenen	7	Intravenosa	SIRS
4	Mujer	28	Meropenen	3	Intravenosa	Sepsis
5	Mujer	36	Metotrexate	1	Intravenosa	Leucemia linfoblástica
6	Hombre	1,5	Amiodarona	6	Intravenosa	Taquimiocardiopatía
7	Hombre	6	Meropenen	28	Intravenosa	Sepsis
8	Hombre	2	Meropenen	15	Intravenosa	Sepsis
9	Mujer	1,6	Voriconazol	13	Intravenosa	Neumonía por <i>Candida</i>
10	Mujer	36	Zonisamida	9	Oral	Convulsiones
11	Mujer	2	Voriconazol	14	Intravenosa	Sepsis por <i>Candida</i>
12	Hombre	1	Cloxacilina	4	Intravenosa	Sepsis por <i>Staphylococcus aureus</i>
13	Mujer	120	Amoxicilina	5	Oral	Amigdalitis
14	Hombre	180	TMT-SMX	60	Oral	Ataxia-telangiectasia
15	Mujer	168	Aciclovir	14	Intravenosa	Encefalitis
16	Mujer	60	Isoniacida	60	Oral	Tuberculosis pulmonar
17	Mujer	36	Isoniacida	14	Oral	Meningitis tuberculosa
18	Hombre	96	Isoniacida	90	Oral	Tuberculosis pulmonar
19	Mujer	36	Ibuprofeno	11	Oral	Sinovitis de cadera
20	Mujer	36	Ibuprofeno	15	Oral	Sinovitis de cadera
21	Mujer	18	Metotrexate	115	Oral	Artritis idiopática juvenil
22	Mujer	1	Propiltiouracilo	10	Oral	Hipertiroidismo
23	Mujer	84	Amoxicilina-clavulánico	10	Oral	Amigdalitis
24	Hombre	60	Amoxicilina-clavulánico	7	Oral	IRVB
25	Hombre	108	Amoxicilina-clavulánico	5	Oral	Bronquitis
26	Mujer	12	Amoxicilina-clavulánico	7	Oral	Infeción respiratoria
27	Hombre	6	Amoxicilina-clavulánico	6	Oral	Infeción respiratoria
28	Hombre	8	Amoxicilina-clavulánico	5	Oral	Adenoflemón
29	Hombre	11	Amoxicilina-clavulánico	10	Oral	Amigdalitis pultácea
30	Hombre	192	Amoxicilina-clavulánico	3	Oral	Amigdalitis
31	Hombre	60	Amoxicilina-clavulánico	10	Oral	Mastoiditis
32	Hombre	7	Amoxicilina-clavulánico	7	Oral	Infeción respiratoria
33	Hombre	120	Amoxicilina-clavulánico	7	Oral	Infeción respiratoria
34	Hombre		Anís verde	2	Oral	Vómitos
35	Hombre		Anís verde	2	Oral	Vómitos
36	Hombre	2	Cola de caballo	20	Oral	Aerocolia

Reexposición

Existió reexposición accidental en 3 pacientes (anís verde, meropenem e ibuprofeno). En estos 3 enfermos la reacción fue de tipo hepatotóxico. Es de destacar que la elevación de enzimas hepáticas fue más importante en el segundo episodio y que apareció de modo más precoz.

La manifestación clínica más frecuente, y que en la mayoría de las ocasiones determinó la consulta y la realización de analítica, fueron los vómitos. El 80% de los niños se encontraban asintomáticos a los 7 días del inicio del cuadro.

Discusión

La mayoría de las hepatopatías de la infancia son de causa viral, y no tóxico-medicamentosas¹⁵. En teoría, el hígado de los niños está más protegido que el de los adultos a la lesión tóxica: presenta mayor cantidad de glutatión (una de las principales moléculas para conjugar tóxicos e inactivarlos) así como una «hipertrofia» de ciertas vías metabólicas (como la sulfatación) que intentan compensar el déficit fisiológico de ciertas vías aún inmaduras (como la glucuronconjugación). Sin embargo, esta circunstancia, en principio favorable, puede actuar como arma de doble filo: la ausencia de ciertas vías metabólicas detoxificadoras (que se expresan con el desarrollo), así como la existencia de ciertas vías aberrantes (de carácter compensatorio frente a las inmaduras) hacen que, o bien no se detoxifiquen todos los fármacos o bien que se generen metabolitos extraños y únicos en la infancia (tal es el caso de la transformación de la teofilina en cafeína en el recién nacido, que solo acontece en este periodo de la vida)^{15,18}.

Pese a las diferencias teóricas entre el funcionamiento hepático del niño con respecto al adulto, hemos encontrado que los agentes antibacterianos ocupan los primeros lugares en la lista de grupos terapéuticos incriminados en hepatotoxicidad, como ha sido publicado recientemente en adultos¹⁹⁻²². En estas amplias series de casos, amoxicilina/ácido-clavulánico fue también en términos absolutos la molécula involucrada en un mayor número de incidencias.

Muy pocos de los fármacos comercializados (siendo el paracetamol y el ácido acetilsalicílico los ejemplos más representativos) son capaces de producir lesión hepática dependiente de la dosis, y por ello se les denomina hepatotoxinas intrínsecas. La inmensa mayoría de los fármacos en uso originan reacciones hepatotóxicas de carácter impredecible y en sujetos que reciben dosis terapéuticas²³. Este tipo de reacciones son consideradas como idiosincrásicas, es decir dependen de la singularidad única e intransferible del huésped y se cree que son el resultado de la interrelación entre factores derivados de la toxicidad potencial del propio fármaco, factores ambientales y factores genéticos^{14,24}. En nuestra serie todos los niños presentaron toxicidad idiosincrásica. Los avances en la comprensión de la patogenia de las lesiones hepáticas tóxicas impredecibles han sido escasos por la inexistencia de modelos animales fiables, y los pocos estudios realizados en seres humanos, hasta el momento actual, han sido hechos en adultos. Por este motivo creemos que los datos aportados suponen una aproximación

importante a la toxicidad idiosincrásica en niños y una base para futuras investigaciones.

Está descrito en adultos que la toxicidad hepática puede presentarse con manifestaciones clínicas cuya intensidad puede oscilar desde elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas hasta insuficiencia hepática fulminante²⁰. La forma de presentación más común es un cuadro clínico que simula la hepatitis viral aguda, con ictericia, náuseas, astenia y malestar o dolor abdominal. La presentación clínica más frecuente que hemos encontrado en la población pediátrica ha sido un episodio inespecífico de dispepsia gastrointestinal que solo en 2 ocasiones se ha acompañado de ictericia.

En la práctica clínica habitual, la atribución de causalidad de un medicamento se basa en la sospecha de hepatotoxicidad, junto con la pertinente exclusión de causas específicas, seguidos de la minuciosa búsqueda de exposición a tóxicos, una secuencia temporal compatible y el análisis del potencial hepatotóxico de los agentes identificados^{25,26}. En las series publicadas en pacientes adultos, en la mayoría de los casos, la imputabilidad del medicamento es particularmente difícil debido a que hay un retraso considerable entre su interrupción y la aparición de la enfermedad hepática. Los casos que describimos no han presentado un importante retraso en la aparición de la elevación de las enzimas hepáticas con respecto a la administración del medicamento. Pensamos que en el momento actual, debido a la escasa sensibilización con respecto a este problema de salud en la población pediátrica no estamos detectando reacciones tóxicas alejadas en el tiempo de la administración del fármaco y, posiblemente, estas reacciones están siendo atribuidas a hepatitis virales inespecíficas.

Entre los criterios indicadores de hepatotoxicidad se encuentran la identificación de manifestaciones de hipersensibilidad, y la demostración de una rápida mejoría clínico-biológica tras la retirada de los fármacos (*dechallenge*). El patrón oro para el diagnóstico de hepatotoxicidad es la demostración de una recrudescencia de las alteraciones clínico-biológicas tras la reexposición al agente causal (*rechallenge*)²⁷. Sin embargo, por razones éticas tal práctica no está justificada, salvo en circunstancias excepcionales. En nuestra serie la mejoría clínico-biológica ha sido evidente tras un periodo muy breve (todos los niños se encontraban asintomáticos a la semana del episodio y con las enzimas hepáticas en descenso). Ha existido reexposición accidental al fármaco en 3 ocasiones. Los 3 han evolucionado en el segundo episodio con un aumento mucho más importantes de enzimas hepáticas que en la primera exposición a pesar de que la evolución ha sido benigna. Estas 3 reexposiciones se podrían haber evitado con un análisis cuidadoso del primer episodio en el que se hubiera tenido en cuenta la posibilidad de hepatotoxicidad, infravalorada en la población pediátrica. A este hecho contribuye un error conceptual común: la creencia de que el diagnóstico de enfermedad hepática tóxica requiere confirmación mediante una biopsia hepática, cuando en realidad no existen manifestaciones histológicas que puedan ser consideradas absolutamente específicas de hepatotoxicidad^{12,28}.

Las escalas diagnósticas para la evaluación de causalidad proporcionan un enfoque diagnóstico homogéneo y, usualmente, una categoría de probabilidad basada en una puntuación numérica. En la actualidad se utilizan 2 escalas

o algoritmos diagnósticos para la evaluación de causalidad en hepatotoxicidad: la escala de CIOMS/RUCAM¹⁶ y la escala de María y Victorino²⁵⁻²⁹, también denominada escala diagnóstica clínica. Ambas escalas proporcionan un sistema de puntuación para 6 apartados en la estrategia de decisión. Las respuestas corresponden a valores ponderados que se suman para proporcionar una puntuación total. Dichas puntuaciones son trasladadas a categorías de sospecha. No existe validación de ninguna de ellas en la población pediátrica. Hemos utilizado la primera, pues ha demostrado una mayor consistencia con el juicio hecho por clínicos en hepatotoxicidad en adultos^{25,26}. Creemos que serán necesarios nuevos estudios en pediatría, más amplios, para comparar la utilidad de ambas escalas diagnósticas.

El pediatra puede, ante el desarrollo de hepatotoxicidad, actuar en forma preventiva y curativa. La principal acción es no indicar fármacos innecesarios. Se estima que aproximadamente la mitad de los fármacos suministrados a los pacientes no tienen una indicación sólida con suficiente justificación científica. Si definitivamente se tiene que emplear un fármaco, en el futuro, el conocimiento del papel genético nos proporcionará una información valiosísima para la prevención de muchas de las toxicidades vistas en nuestros días; pero sin disponer de esta información en este momento de nuestra historia contemporánea, el clínico, antes de formular una medicación debe realizar una historia clínica exhaustiva que en especial indague sobre los antecedentes personales y familiares de hepatotoxicidad, y tener en cuenta los factores de riesgo asociados al desarrollo de esta (ambientales, mórbidos e intrínsecos del fármaco) para evitar al máximo su presentación o al menos detectarla lo más pronto posible.

El método seguido en este estudio, que podría calificarse de registro intensivo selectivo, facilita la notificación de las sospechas de hepatotoxicidad, puede mantenerse de forma permanente al no sobrecargar el trabajo diario de los médicos, y permite aproximar el número de reacciones adversas medicamentosas (RAM) hepatotóxicas detectadas a su incidencia real. Por otra parte, el método de la notificación voluntaria tiene la ventaja de su simplicidad; se acompaña, no obstante, del gran inconveniente de la infranotificación. Conviene recordar que ambos métodos persiguen objetivos diferentes: el del presente estudio es conocer la incidencia real aproximada de las RAM hepatotóxicas en el área de influencia de los hospitales que actualmente colaboran en el registro, mientras que la notificación voluntaria pretende detectar las RAM graves e infrecuentes en la población general.

La principal limitación de nuestro método es que no detecta las RAM hepáticas poco significativas clínicamente en los servicios no diana y en la asistencia extrahospitalaria. Por el contrario, detecta todas las RAM hepatotóxicas de carácter grave-moderado que se producen en el medio que se implante y todas las generadas en los *servicios diana* sea cual sea su gravedad.

Es mucho lo que en la actualidad desconocemos de las RAM hepatotóxicas en niños pero creemos que los avances futuros en esta materia requerirán un mayor conocimiento de los factores genéticos y ambientales que hacen a un individuo único en su respuesta anormal a un fármaco. Es esperable que puedan desarrollarse modelos animales

válidos para avanzar en la comprensión de la lesión hepática tóxica. Las investigaciones en las bases genéticas de la hepatotoxicidad idiosincrásica requerirán la identificación de un amplio número de sujetos afectos y el uso de ADN-tecas para la caracterización de polimorfismos en un único nucleótido, que diferencien a esta población de los sujetos expuestos que no desarrollan toxicidad.

Por todo ello creemos importante seguir completando esta base de datos con información rigurosa y prospectiva; muchos de los estudios actuales no aportan información suficiente para la catalogación de las reacciones³⁰ para proporcionar una perspectiva real del problema en la práctica clínica. En conclusión, el registro de hepatopatías asociadas a medicamentos ha demostrado ser un instrumento útil para la creación de una red activa de especialistas motivados en la detección y comunicación de incidencias de hepatopatía tóxica, creando una «cultura fármaco-epidemiológica». La evaluación rigurosa de dichos casos ha posibilitado una mayor calidad y rigor de la información, aumentando las garantías de certeza diagnóstica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los miembros del grupo del proyecto «Estudio piloto de hepatopatías asociadas a fármacos en pediatría»: Dr. J. Romero (H. Universitario Virgen de las Nieves de Granada), E. Monteruel (H. de Cruces de Barakaldo), Dr. Andrade (H.U. de Málaga), Dra. I. Lucena (H. clínico de Málaga), Dr. I. Ibarra (H. Reina Sofía de Córdoba), Dr. F. Martínón (HCU de Santiago) y Dra. J. del Castillo (HGU Gregorio Marañón de Madrid).

Bibliografía

1. Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KM, Schuemie M, Rossi F, Stricker BH, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70:721-8.
2. Planchamp F, Nguyen KA, Vial T, Nasri S, Javouhey E, Gillet Y, et al. Active drug monitoring of adverse drug reactions in pediatric emergency department. *Arch Pediatr.* 2009;16:106-11.
3. Giri S, Nieber K, Bader A. Hepatotoxicity and hepatic metabolism of available drugs: current problems and possible solutions in preclinical stages. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:895-917.
4. Gomez-Lechon MJ, Lahoz A, Gombau L, Castell JV, Donato MT. In vitro evaluation of potential hepatotoxicity induced by drugs. *Curr Pharm Des.* 2010;16:1963-77.
5. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:395-405.
6. Robles M, Toscano E, Cotta J, Lucena MI, Andrade RJ. Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment. *Curr Drug Saf.* 2010;5:212-22.
7. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;354:731-9.
8. Squires Jr RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first

- 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 2006;148:652-8.
9. Lim JR, Faught PR, Chalasani NP, Molleston JP. Severe liver injury after initiating therapy with atomoxetine in two children. *J Pediatr*. 2006;148:831-4.
 10. Mecarelli O, Pulitano P, Mingoia M, Ferretti G, Rossi M, Berloco PB, et al. Acute hepatitis associated with lamotrigine and managed with the molecular adsorbents recirculating system (Mars). *Epilepsia*. 2005;46:1687-9.
 11. Bessmertry O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP. Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children. *Ann Pharmacother*. 2001;35:533-8.
 12. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:182-9.
 13. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010;52:730-42.
 14. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2010;138:2246-59.
 15. Peire MA, Lucena MI, Ruiz-Extremera A, Jara P, Romero-Gonzalez J, Andrade RJ. Drug-induced hepatotoxicity in children. Where we are and where we are going. *An Esp Pediatr*. 2002;56:434-42.
 16. 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;46:1323-30.
 17. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990;11:272-6.
 18. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:202-11.
 19. Stine JG, Lewis JH. Drug-induced liver injury: a summary of recent advances. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7:875-90.
 20. Maddur H, Chalasani N. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13:65-71.
 21. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, Castiella A, Garcia-Bengoechea M, Otazua P, et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011;55:820-7.
 22. Petronijevic M, Ilic K, Suzuki A. Drug induced hepatotoxicity: data from the Serbian pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:416-23.
 23. Rangnekar AS, Fontana RJ. An update on drug induced liver injury. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011;57:213-29.
 24. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008;47:2003-9.
 25. Garcia-Cortes M, Stephens C, Isabel Lucena M, Fernandez-Castaner A, Andrade RJ, On behalf of the Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos GEHAM. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses). *J Hepatol*. 2011;55:683-91.
 26. Miljkovic MM, Dobric S, Dragojevic-Simic V. Consistency between causality assessments obtained with two scales and their agreement with clinical judgments in hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:272-85.
 27. Andrade RJ, Robles M, Ortiz N, Lucena MI. Rechallenge in hepatotoxicity: proof of concept or therapeutic accident. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100:255-8.
 28. Andrade RJ, Robles M, Fernandez-Castaner A, Lopez-Ortega S, Lopez-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*. 2007;13:329-40.
 29. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997;26:664-9.
 30. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH. Drug-Induced Liver Injury Network. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:463-70.



Del 31 de mayo al 2 de junio de 2012

MÁS INFORMACIÓN



de stent esofágico reabsorbible que permite aumentar intervalo entre dilataciones. Aún con tratamiento presenta clínica de RGE por lo que se realiza técnica antirreflujo mediante laparoscopia, con posterior evolución satisfactoria, adecuada ganancia ponderal y dieta sin restricciones. Recuperación del bienestar psicológico familiar y del menor, procediéndose a retirada de medicación antipsicótica.

Conclusiones:

- Es importante estudiar minuciosamente al paciente con RGE, así como la necesidad pruebas complementarias en función de la repercusión clínica, atendiendo especialmente a la ganancia ponderal y clínica de complicaciones de RGE.
- Requieren especial atención situaciones asociadas a trastorno de la conducta o problemática familiar, ya que pueden enmascarar patología orgánica y llevar a un retraso en el diagnóstico, incrementándose la probabilidad de complicaciones.

P301

Fármacos implicados en las reacciones hepatotóxicas en la infancia

Esther Ocete Hita, José Antonio Martín García, Mónica Muñoz García, Marina Medina Navarro, Ana Abril Molina, Ángela Ruiz Extremera
Hospital Universitario Virgen de las Nieves,
Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Uno de los aspectos que ha llamado una mayor atención en los últimos años con respecto a la moderna farmacoterapia es el relacionado con la seguridad de los pacientes expuestos a medicamentos. La constante comercialización de nuevos fármacos, el número creciente de medicamentos consumidos por la población y el uso en aumento de "medicinas alternativas" farmacológicamente activas son señas de identidad de la sociedad actual y favorecen la probabilidad de aparición de reacciones adversas. Los niños son grandes consumidores de medicamentos y, sólo un pequeño porcentaje de estos han sido objeto de ensayos clínicos suficientes sobre su seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinámica.

Objetivo: Registro y caracterización de las reacciones hepatotóxicas en la infancia.

Pacientes y métodos: Se han incluido un total de 36 sospechas de reacciones hepatotóxicas de las cuales se han descartado dos al comprobarse una etiología no farmacológica. A todos los pacientes se les ha sometido a un protocolo de estudio unificado y, siguiendo la escala diagnóstica de CIOMS, se han clasificado los casos en: excluido, improbable, posible, probable o altamente probable. Los fármacos imputados han sido: amoxicilina-clavulámico (11), voriconazol (2), meropenem (4), cloxacilina (1), zonisamida (1), propiltiouracilo (1), amiodarona (2), trimetoprim-sulfametoxazol (1), amoxicilina (2), aciclovir (1), metotrexate (1), rifampicina (2), isoniacida (2), ibuprofeno (1), anis verde (1) y medicación antituberculosa

con cuatro fármacos (rifampicina, isoniacida, etambutol y pirazinamida) en un caso. Un caso se ha clasificado como improbable y los restantes se han clasificado como probables y altamente probables. La distribución según la gravedad de la hepatotoxicidad fue: 35 casos leves y 1 grave con desenlace de exitus debido a insuficiencia hepática grave que precisó trasplante hepático con desarrollo de sepsis en el postoperatorio y muerte.

Concluimos que es importante avanzar en el área de la hepatotoxicidad, pero mientras tanto, la implantación de sistemas de registro y el fortalecimiento de aquellos en desarrollo, constituyen una buena medida para mejorar los conocimientos epidemiológicos sobre el efecto nocivo de los fármacos en el hígado. Los pediatras deberían de incluir en las determinaciones analíticas rutinarias el estudio de transaminasas profundizando en el diagnóstico cuando están alteradas.

P302

Gastroenteritis eosinofílica. Presentación como vómitos persistentes, en ausencia de eosinofilia periférica

Aránzazu García Brunet, Emma Cereijo Crespo, Daniel González Santana, Juan Carlos Ramos Varela, M.ª Teresa Angulo Moreno, Ramiro Rial González
Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias,
Las Palmas de Gran Canaria

Introducción: La gastroenteritis eosinofílica (G.E.) es una entidad poco frecuente, que se caracteriza por la infiltración del estómago y el intestino delgado por eosinófilos. La sintomatología va a depender de la localización, la extensión y de la capa de la pared del estómago o del intestino delgado que esté afecta: la infiltración de la capa mucosa puede producir vómitos, diarrea, dolor abdominal o mala absorción; la infiltración de la capa muscular, síntomas de obstrucción intestinal; la infiltración de la capa serosa, ascitis eosinofílica.

Para el diagnóstico se requiere la presencia de síntomas gastrointestinales, la demostración del infiltrado eosinofílico en las biopsias de estómago y duodeno, así como la ausencia de otras causas de eosinofilia. La eosinofilia periférica es muy frecuente, pero no imprescindible. Las dietas elementales y los corticoides orales son los tratamientos más empleados.

Resumen del caso: Niña de 10 años con cuadro de 6 meses de evolución, consistente en vómitos alimenticios posprandiales, epigastralgia y pérdida de 4 Kg de peso. La sintomatología era intermitente, pero ya en los últimos 15 días los vómitos son de 3-4 al día. No tiene antecedentes personales de atopía. La exploración física fue normal, salvo alteración del esmalte dental.

Pruebas complementarias: hemograma normal, con 5.600 leucocitos y 0,9% de eosinófilos; bioquímica y gaseometría normales; IgE total 84 KU/l, IgA normal y anticuerpo antitransglutaminasa IgA negativo. Coprocultivo, urocultivo y parásitos en heces negativo. La ecografía de abdomen y el tránsito baritado muestran un engrosamiento de la pared a nivel antral. En la gastroscopia destaca un antro con pliegues y mucosa inflamada. En las

62^o Congreso AEP SEVILLA

del 6 al 8 de Junio de 2013

PROGRAMA FINAL

Nuevo Fibes II Palacio de Exposiciones
y Congresos de Sevilla

www.congresoae.org



tales para impedir la progresión de la enfermedad. Su éxito depende de la evolución que haya alcanzado la enfermedad. A destacar la importancia de los síntomas inespecíficos iniciales igual que la búsqueda de marcadores en los familiares asintomáticos.

P350**Hepatotoxicidad asociada al consumo de productos naturales en Pediatría** OPTA A PREMIO PÓSTER

Marina Medina Navarro, José Antonio Martín García, Ana M.^a Campos Martínez, Esther Ocete Hita, Ana Abril Molina, Ángela Ruiz Extremera
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Introducción: El consumo de remedios naturales está muy extendido, por los beneficios que se les supone, y por la consideración general de que son totalmente inocuos. Esta falsa seguridad se basa en su origen “natural” y la posibilidad de adquirirlos sin receta. Sin embargo, en la bibliografía existen abundantes evidencias de reacciones adversas hepatotóxicas por “medicamentos naturales”.

Métodos: Los datos presentados están incluidos en el Registro Español de Hepatopatías Asociadas a Medicamentos en Pediatría. La metodología empleada para la recogida de datos, criterios de lesión, sospecha de hepatotoxicidad y exclusión de etiologías alternativas, han sido comunicadas previamente. Se valoró la causalidad mediante la escala propuesta por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), con 7 variables: tiempo desde el inicio del tratamiento, evolución tras suspender el tratamiento, factores de riesgo, tratamientos concomitantes, otras causas distintas de los fármacos, potencial hepatotóxico del fármaco y respuesta a la readministración.

Resultados: Se presentan dos casos con 3 reacciones hepatotóxicas: una por “cola de caballo” y dos por exposición y reexposición a una infusión comercial con: manzanilla, menta y anís verde. En este caso el anís verde (*Pimpinella anisum*) es el componente con hepatotoxicidad demostrada y la reicidiva de hepatopatía tras reexposición confirma la causalidad (CIOMS 12, definida/altamente probable). El tipo de lesión, en todas, fue hepatocelular con incremento de ALT de 19,7, 19,9 y 27,2 x LSN, respectivamente.

Conclusiones: La enfermedad hepática tóxica es un problema desconcertante, debido al amplio número de sustancias capaces de provocarla, la heterogeneidad clínica y la falta de marcadores específicos capaces de provocar-

la, la heterogeneidad clínica y la falta de marcadores específicos para establecer el diagnóstico. La lista de fármacos, plantas medicinales y suplementos dietéticos capaces de dañar el hígado crece rápidamente. La hepatotoxicidad por plantas medicinales no es excepcional en la infancia. Debemos recordar que los llamados “remedios naturales” no están exentos de efectos secundarios y son posibles agentes etiológicos de lesiones iatrogénicas.

P351**Linfangiectasia intestinal primaria: evolución**

Victoria M.^a Díaz Marugán, Alida Alcolea Sánchez, Lorena Nélida Magallares García, Beatriz Fernández Caamaño, Esther Ramos Boluda, Jesús Sarría Osés
Hospital General Universitario La Paz, Madrid

Introducción: La linfangiectasia intestinal primaria (LIP) se caracteriza por la existencia de una linfopatía intestinal congénita con paso de quilo hacia la luz intestinal. La pérdida linfática origina edemas hipoproteinéicos, hipalbuminemia y linfopenia. El diagnóstico de confirmación es histológico. El tratamiento dietético consiste en la restricción de triglicéridos de cadena larga y en la suplementación con triglicéridos de cadena media.

Objetivos: Analizar la evolución clínica y analítica a largo plazo de un grupo de pacientes con LIP.

Material y métodos: Se estudia retrospectivamente a un grupo de 8 pacientes (4 varones y 4 mujeres) con un tiempo de evolución medio de 10 años desde el diagnóstico. Se analiza la evolución clínica y analítica tras el tratamiento.

Resultados: Ver tablas 1 y 2.

Tabla 1. Datos generales y evolución clínica

Paciente nº	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad diagnóstico (años)	2	5	3,5	10	0,2	4	11	2
Edad final (años)	21	20	16,5	12,5	10,5	7,5	20,5	17,5
Peso actual (percentil)	25-50	>97	50-75	3	25	3	90-97	25-50
Talla actual (percentil)	25-50	>97	25	3	25-50		97	25-50
Diarrea	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Infecciones	No	No	No	No	No	No	No	Sí
Malf. linfática extraintestinal	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Derrame pleural, ascitis	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí

Póster moderado

AEP 2013-62 Congreso de la Asociación Española de Pediatría

sentérico del íleon, con capa muscular completa y revestida por mucosa gástrica. Actualmente el paciente está asintomático con controles en la consulta de Gastroenterología.

Conclusiones: Las duplicaciones intestinales son anomalías en el desarrollo embriológico que pueden localizarse a lo largo de todo el tracto digestivo, siendo la ileonyeyunal la más frecuente. Hasta un 15% de estas pueden ser múltiples. Su prevalencia en niños es 0,2%. La clínica es inespecífica; depende de la localización, tamaño y presencia de tejidos heterotópicos, debido al efecto de masa o por sus complicaciones (perforación, obstrucción intestinal, hemorragia digestiva, como nuestro caso, secundaria a la producción de ácido por mucosa gástrica o pancreática, o por compresión e isquemia). No existe consenso de algoritmo diagnóstico ni terapéutico. Ante la disponibilidad de estudios radiológicos, se resuelven en los primeros años de vida. El mejor estudio radiodiagnóstico es la ecografía. El TC precisa su localización y límites. Los estudios gammagráficos con Tc 99m ayudan si la lesión contiene mucosa gástrica. El tratamiento es la cirugía radical.

P360

Reexposición a fármacos o productos de herboristería hepatotóxicos en Pediatría. ¿Podemos evitarlo?

Beatriz Ruiz Cobos, José Antonio Martín García, Ana M.ª Campos Martínez, Ana Abril Molina, Esther Ocete Hita, Javier Salmerón Escobar
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Introducción: En la actualidad no existen marcadores específicos que permitan confirmar la existencia de hepatotoxicidad, por lo que el diagnóstico a veces es difícil y requiere una alta sospecha clínica. Uno de los criterios más sólidos es la recidiva de la lesión hepática tras la readministración del fármaco sospechoso (rechallenge), sin embargo no es admisible éticamente por la gravedad potencial que conlleva.

Métodos: Los datos pertenecen al Registro español de Hepatopatías Asociadas a Medicamentos en Pediatría (www.proyecto-paidosham.es). Se definió lesión hepática por: incremento de ALT mayor de 2 veces el límite superior de normalidad (LSN); o de bilirrubina conjugada; o la combinación del incremento de AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina total, siendo uno de ellos 2 veces >LSN. La recogida de datos se hizo con un protocolo estructurado con información relacionada con: 1) Relación temporal entre exposición al fármaco o sustancia sospechosa y el inicio de la enfermedad hepática. 2) Cese de exposición y mejora o recuperación. 3) Otros fármacos consumidos, simultáneamente o previamente, y productos de herboristería. 4) Datos de laboratorio, desde el inicio hasta la resolución, parámetros para excluir causas alternativas de hepatopatías (víricas, autoinmunes, y bacterianas). Se valoró la casualidad mediante la escala propuesta por el Council for International Organizations of Medical Sciences, (CIOMS).

216

Resultados: De un total de 36 casos de hepatotoxicidad, en 3 casos (8,3%), existía reexposición a la sustancia responsable de un episodio previo. Los tóxicos imputados fueron: Meropenem (1), Ibuprofeno (1) y una por infusión comercial con anís verde.

Conclusiones: La reexposición involuntaria, que ocurrió en los tres casos de esta serie, es un hecho evitable y potencialmente grave. En todos ellos se comprobó un mayor ascenso de ALT y un intervalo más corto entre exposición e inicio de síntomas.

La falta de conocimiento y/o documentación del primer episodio han permitido la readministración de una sustancia tóxica. Queremos subrayar la necesidad de un registro de hepatopatías relacionadas con fármacos y la creación de una red activa de pediatras motivados.

P361

Relación entre el estado nutricional y la enfermedad pulmonar en pacientes con fibrosis quística

M.ª del Mar Oña Aguilera, M.ª Isabel Garzón Cabrera, Encarnación López Ruzafa, Yolanda González Jiménez, Rafael Galera Martínez, Antonio Bonillo Perales
Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR. Se origina un trastorno en el transporte de cloro y sodio en las células secretoras epiteliales produciendo manifestaciones clínicas multisistémicas, siendo las más relevantes la afectación pulmonar y del aparato digestivo (insuficiencia pancreática y hepatopatía). En la actualidad es bien conocido que la desnutrición se comporta como un factor pronóstico, predictor de la morbimortalidad clásicamente relacionada con la gravedad de la afectación pulmonar.

El objetivo del estudio es evaluar la asociación entre el estado nutricional (EN) y la enfermedad pulmonar de los pacientes afectados de fibrosis quística.

Métodos: Se realizó un estudio observacional transversal que incluyó a todos los pacientes afectados de FQ seguidos en la unidad de FQ de un hospital de tercer nivel, sin ningún criterio de exclusión. Se determinó el EN con variables antropométricas y bioquímicas, la función pulmonar y la colonización bacteriana. Se evaluó la administración de suplementos nutricionales artificiales.

Resultados: La edad media de la muestra fue de 11,55 ± 5,87 años. Un 28,5% de los pacientes estaban en riesgo de desnutrición (IMC entre los percentiles [p] 10-25), y ninguno de ellos con IMC inferior a p10. En un 33,3% se objetivó una función pulmonar deteriorada con un Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (FEV1) significativamente más bajo en los pacientes con un IMC inferior a p15. Los pacientes con dieta suplementada mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los no suplementados en cuanto a diversos parámetros antropométricos: z-score de peso, z-score de IMC, índice nutricional (IN) e índice de Waterlow (IW), y en la preal-

9.2. Hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico

Hepatotoxicidad por Amoxicilina-Clavulánico en niños

Esther Ocete Hita, José Antonio Martín García, José Carlos Flores González, Ana Abril Molina, M^a José Aguilar Cordero, Javier Salmerón Escobar y Ángela Ruiz Extremera.

Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition 2012: 55 (6); p663-667

Objetivos

Los objetivos del presente estudio fueron determinar la importancia (frecuencia, formas de presentación, gravedad y tendencia o no a la cronicidad) de la hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico, en la población pediátrica, así como caracterizar los episodios identificados según: clase terapéutica empleada, dosis, tiempo de exposición, asociaciones farmacológicas, características clínico-patológicas (tipo de lesión) o curso (gravedad y tiempo de resolución) del episodio e identificar los posibles factores específicos del huésped.

Métodos

Se han incluido en el estudio a todos los pacientes pediátricos en los que se ha sospechado una reacción hepatotóxica por amoxicilina-clavulánico, recogidos desde el 1 de enero del año 2008 hasta el 8 de mayo de 2011, como resultado de un estudio observacional prospectivo en el que han colaborado 8 hospitales españoles. La señal de alerta que ha hecho sospechar la toxicidad hepática medicamentosa por AC ha sido una de las siguientes:

- a) ALT > 2N xLSN;
- b) Bilirrubina conjugada > 2N xLSN; o
- c) Elevación combinada de AST, bilirrubina total y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) y al menos uno mayor de 2xLSN.

Se han excluido aquellos pacientes en los que se encontró alguna otra etiología concomitante o cualquier otra enfermedad no hepática que pudiese cursar con alteración del perfil hepático.

A cada caso incluido se le aplica la escala de CIOMS para valorar la causabilidad del fármaco y clasificarlo en alguna de las siguientes categorías: definida o altamente probable, probable, posible, improbable y excluida. El tipo de lesión hepática se define como: hepatocelular, colestática o mixta.

Resultados

Durante el periodo de estudio se han detectado 24 casos de hepatotoxicidad posible, de los que 11 (45%) corresponden a AC, 9 niños y dos niñas con edad media de 5,25 años (1-11 años). La vía de administración fue oral en todos los casos, la dosis media prescrita fue 42 mg/Kg de amoxicilina, la proporción de amoxicilina/clavulánico fue de 8:1 en 7 casos y 4:1 en los 4 restantes.

La Tabla 1 muestra los síntomas, duración del tratamiento, tiempo transcurrido hasta el inicio de hepatotoxicidad, parámetros analíticos y tiempo hasta la normalización de las enzimas hepáticas.

Los casos 2 y 8 se clasificaron como lesión mixta (18%), el caso 4 como colestático y el resto como hepatocelular. De acuerdo a la puntuación obtenida en la escala de CIOMS, 3 casos se catalogaron como definidos o altamente probables, 3 probables y 5 como posibles.

Discusión

La toxicidad por AC esta frecuentemente asociada al clavulánico que ha demostrado ser responsable de una significativa proporción de lesiones hepáticas, frente a amoxicilina sola que se asocia a DILI en muy raras ocasiones, solo un caso de nuestra serie.

En nuestros casos la elección de AC estaba totalmente justificada en el 18% de los casos. Es necesario tener en cuenta que el clínico tiene una herramienta muy valiosa para actuar de forma preventiva en la toxicidad hepática por fármacos no indicando drogas innecesarias.

Los síntomas más frecuentes que han presentado los pacientes de nuestro estudio son, astenia, dolor abdominal, vómitos (motivo de ingreso en 7 pacientes) y solo en una ocasión ictericia. La evolución de todos los pacientes ha sido favorable.

Hemos encontrado una distribución por género con claro predominio de niños (7/2) tal como se contempla en algunas series de adultos.

El predominio de patrón hepatocelular y mixto, observado en nuestros pacientes, es similar a las otras series publicadas en las que se relaciona el riesgo de colestasis con la edad avanzada.

Conclusión

Es necesario avanzar en el área de la hepatotoxicidad (marcadores genéticos de susceptibilidad, marcadores de especificidad, simplificación de la determinación de transaminasas con micrométodo (punción en la “yema del dedo”), pero mientras tanto, la implantación de sistemas de registro y el fortalecimiento de aquellos en desarrollo, constituyen una buena medida para mejorar los conocimientos epidemiológicos sobre el efecto nocivo de los fármacos en el hígado. El presente estudio demuestra la existencia de hepatotoxicidad por AC en la infancia con relativa frecuencia; por lo tanto, los pediatras deberían de incluir en las determinaciones analíticas rutinarias el estudio de transaminasas y profundizar en el diagnóstico cuando están alteradas.

ORIGINAL ARTICLE: HEPATOLOGY AND NUTRITION

Amoxicillin-Clavulanic Acid Hepatotoxicity in Children

*Esther Ocete Hita, *Jose Antonio Martín García, †Jose Carlos Flores Gonzalez, *Ana Abril Molina, †M^aJosé Aguilar Cordero, *Javier Salmerón Escobar, and †Angela Ruiz-Extremera

ABSTRACT

Objectives: The objectives of the present study were to determine the importance of amoxicillin-clavulanic acid (AC) hepatotoxicity in the paediatric population and to characterise the episodes identified and potential host-specific factors. This was addressed via a prospective observational study in which 8 Spanish hospitals participated.

Methods: A total of 11 cases were examined. For each patient included in the study, a structured and codified data-collection protocol was complied with, taking note of patient demographics, characteristics of the treatment assumed to provoke the reaction, concomitant medication, course and outcome of the episode, and laboratory variables during the reaction. The latter were determined every 6 months from the outset to the eventual resolution of the case.

Results: A total of 11 cases of AC hepatotoxicity were detected, affecting 9 boys and 2 girls, ages 1 to 11 years. Causality criteria were assessed using the Council for International Organizations of Medical Sciences scale.

Conclusions: We conclude that the introduction of hepatotoxicity record systems in paediatric care, together with the continuing study and development of existing systems, would contribute to improving our epidemiological knowledge about the harmful effects of drugs on the liver.

Key Words: adverse drug reaction, amoxicillin-clavulanic acid, hepatotoxicity, pediatric

(*JPGN* 2012;55: 663–667)

The incidence of adverse reactions to drugs among paediatric patients was recently reported to be 15.1 reactions per 1000 children (1). This represents 2% of the admissions to a paediatric

Received September 28, 2011; accepted May 25, 2012.

From the *Hospital Universitario Virgen de las Nieves, the †Hospital Universitario San Cecilio, Granada, and the ‡Hospital Universitario Virgen del Mar, Cádiz, España.

Address correspondence and reprint requests to Esther Ocete Hita, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain (e-mail: estherocete@ugr.es).

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text, and links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the journal's Web site (www.jpjn.org).

Members of the Spanish Multicenter project "Pilot Study of Liver Disease Drug-Associated in Pediatrics": R.J. Andrade Bellido (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga), Jimena Castillo Peral (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid), Francisco Jiménez Sánchez (Hospital Torrecárdenas, Almería), Ignacio Ibarra de la Rosa (Hospital Reina Sofía, Córdoba), M.I. Lucena Gonzalez (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga), F. Martínón Torres (Hospital Clínico Universitario de Santiago), and J. Romero González (Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves, Granada).

The authors report no conflicts of interest.

Copyright © 2012 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

DOI: 10.1097/MPG.0b013e318263ebfa

hospital, a rate similar to that for adult patients (2,3), of whom only a small proportion (<1%) present hepatic disorders, which may range from mildly elevated transaminases to acute liver failure (2).

Amoxicillin-clavulanic acid (AC) is a semisynthetic penicillin associated with a β -lactamase inhibitor, which has been used in Spain since 1981. The most common secondary effects of this drug are of a gastrointestinal or cutaneous nature. The first case of hepatotoxicity was described in 1988.

The frequency of hepatotoxicity owing to AC is estimated at approximately 1 case per 78,000 prescriptions, although recent data published report 1.7 cases per 10,000 prescriptions (4), whereas among elderly patients with repeated exposure to the drug (3) the rate may rise to 1 case per 1000 exposures. The frequency may be lower among the paediatric population (<16 years), although little information in this respect is available.

The most frequent type of lesion is cholestatic acute hepatitis (50%), which is assumed to be produced by a mechanism of an immunoallergic nature (5). In general, the pattern of lesion appears to be influenced by age, with hepatocellular injury predominating among younger subjects, and mixed cholestatic/hepatocellular injury among older patients (3,5).

In the case of AC, the clavulanic acid molecule appears to be the main factor responsible for hepatic injury, as amoxicillin alone presents an incidence of only 0.3/10,000 prescriptions (3). The incubation period between the beginning of treatment and the appearance of symptoms or of analytical alterations ranges from 2 to 45 days (6).

Among the few published references to this health problem, a noteworthy report is that of the appearance of a case of cholestasis rapidly evolving to cirrhosis in a child aged 3 years, who developed portal fibrosis following exposure to AC prescribed for otitis media (7).

The aims of the present study were to determine the importance (frequency, forms of presentation, severity, and tendency or otherwise to chronicity) of hepatotoxicity caused by AC among a paediatric population, to characterise episodes identified by type of treatment used, dose, exposure time, pharmacological associations, clinicopathological characteristics (type of injury), or evolution (severity and time to resolution), and to identify possible specific factors in the host.

METHODS

The subjects included in the present study were all paediatric patients—newborns and older children—with suspected hepatotoxic reaction caused by AC ($n=11$), observed from January 1, 2008 to May 8, 2011, as part of a prospective observational study involving 8 Spanish hospitals. The following signs were taken as grounds for suspecting drug-induced hepatotoxicity by AC:

1. ALT > 2N (more than $2 \times$ upper normal values for age)
2. Conjugated bilirubin > 2N

3. Combined elevation of aspartate aminotransferase, bilirubin, and γ -glutamyl transpeptidase, provided that at least 1 exceeds 2N

The existence of any one of the above was considered sufficient for hepatotoxic reaction to be suspected.

We excluded from the study patients who, despite meeting causality criteria, presented a concomitant hepatic disease (viral, alcoholic, metabolic, fat deposit, or autoimmune) or any other nonhepatic disease that might alter the hepatic profile (thyroid disease, cardiac insufficiency, HIV infection, obesity, among others).

For each patient included in the study, a structured codified data collection protocol was completed, including the following items: demographic variables for the patient, characteristics of the treatment to which the reaction is related, concomitant medication, and evolution of the episode; laboratory variables during the reaction, determined at 6-month intervals from the first examination until eventual resolution of the case (Supplemental Table 1, <http://links.lww.com/MPG/A157>) (8).

When a possible case was detected, the causality criteria were examined, applying the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) scale (9). According to the total score obtained, each case was included in 1 of the following suspected categories: definite or highly probable, probable, possible, improbable, or excluded. With respect to the type of hepatic injury, we followed the criteria published by the 1990 International Consensus Conference (10), defining it as hepatocellular, cholestatic, or mixed. The mechanism of the lesion was defined, by classifying it as either intrinsic or idiosyncratic and the latter as immunoallergic or metabolic. We also evaluated the time to complete resolution, following cessation of treatment, for each case, or chronification.

RESULTS

Since the pharmacovigilance protocol was introduced in January 2008, 24 cases of possible hepatotoxicity have been reported, of which 11 (45.8%) correspond to AC. Of these 11 patients, 9 were boys and 2 were girls, with a mean age of 5.25 ± 4.75 years (1–11 years). In every case, medication was administered orally. The dose ranged from 25 to $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ (of amoxicillin) with a mean value of $42 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$. The concentration of clavulanic acid was provided in an amoxicillin proportion of 8:1 in 7 cases and of 4:1 (500 mg amoxicillin/125 mg clavulanic acid) in 4 cases.

Table 1 shows the pathology suggestive of AC hepatotoxicity, treatment duration, the time of diagnosis of suspected hepatotoxicity, clinical signs warranting the analysis of liver enzymes, laboratory parameters examined, and the time elapsed until normalisation of transaminase levels, for each patient. 54.5% of the boys presented digestive symptoms (abdominal pain and vomiting), 45% had anorexia and asthenia, and 18% had diarrhoea. Only 1 of the patients studied presented jaundice. Seven of the patients (64%) required admittance to hospital, with a mean stay of 7.9 days (5–12 days). The reason for hospital admittance in all 7 cases was the presence of incoercible vomiting. All of the patients received occasional concomitant medication, mostly antipyretics: 67% paracetamol and 44% ibuprofen.

An abdominal ultrasound examination was performed on all of the patients, and only in 1 case were pathologic signs recorded, with evidence of hepatosplenomegaly and intra-abdominal free fluid. Nevertheless, the clinical signs were self-limiting, and analytical values returned to normal after 4 to 36 weeks, with a mean duration of 14 weeks. In 4 cases, liver

enzymes returned to normal values in <8 weeks. Only 1 patient maintained elevated transaminase levels for a period of 36 weeks. None of the children were biopsied.

Taking into account the clinical and analytical findings, cases 2 and 8 were classified as mixed (18%), case 4 as cholestatic (9%), and cases 1, 3, 5, 6, 7, 9, and 10 as hepatocellular (64%). No case presented clinical or analytical evidence suggesting acute liver failure. In all cases, viral serology was negative in at least 2 determinations, and was negative in all the tests included in the study protocol.

Finally, according to the CIOMS scale, 3 of the cases were characterised as highly probable for hepatotoxicity, 3 as probable, and 5 as possible.

DISCUSSION

Hepatotoxicity is an important challenge in pharmacotherapy today, and continues to be the main cause of drugs being withdrawn from the market. Nevertheless, it may be considered a relatively “orphan” disease, because of its rarity and the difficulty of establishing causality, owing to the absence of a criterion standard for diagnosis. In consequence, it is necessary to aggregate cases, with reliable information, to shed further light on its epidemiology and pathogenesis (2,11,12).

In this respect, we believe the information made available to date, derived mainly from the communication of suspected cases of hepatotoxicity to regulatory agencies using the system for the spontaneous notification of adverse reactions (the yellow card system) or the publication of isolated cases or series in medical journals, represents probably no more than the tip of the iceberg (11,13). This circumstance, which we have detected in our analysis, was highlighted in a prospective population study carried out in France, in which the incidence of toxic hepatitis was found to be 16 times greater than that recorded by the yellow card system (14). Therefore, it is a matter of urgency that action be taken to improve the identification of adverse hepatic reactions and to raise the quality of diagnosis.

It is no simple matter to estimate the prevalence of AC toxicity. According to the Spanish Institute of Statistics (INE) (14), some 1,600,000 AC treatment programmes are prescribed for children each year (the child population is approximately 6,800,000 according to the same source). On the basis of the children ages younger than 15 years treated at the hospitals participating in the present study, a prevalence of approximately 1 in 150,000 prescriptions could be calculated; however, we believe these data could be highly distorted, for 2 main reasons:

1. In the present study, several “target” clinical services were examined, to compare the number of reactions identified with the real prevalence; however, identifying such reactions is no easy matter, even for the members of the multicentre team, and thus imprecise reporting is almost inevitable. The number of hepatotoxic reactions reported each year and included in the official record is now approximately 25% higher than during the first year of this study (ie, the real prevalence was previously underestimated).
2. These target services are provided as part of hospital attention. Therefore, children treated at primary health care centres, rather than in hospital, are not recorded in the present system. For this reason, in a second phase of the study, we intend to include primary health care.

For these reasons, we believe that the real prevalence may be considerably higher than the theoretical figure. Accordingly, the present record should be actively maintained, together with a

TABLE 1. Patients' characteristics and biochemical analysis

Case	Pathology	Treatment duration, d	Elevated transaminases, d	Clinical signs	ALT (xN)	AST (xN)	Eosinophils, %	GGT (xN)	Total bilirubin, mg/dL	IgG, mg/dL	ANA AMA ASMA ANTI LKMI	Hepatic enzyme normalization, wk
1	Amygdalitis	10	20	Abdominal pain, vomiting	23N	18,5N	0.9	N	0.9	678	Negative	16
2	LRTI	7	7	Abdominal pain vomiting, dehydration	5,3N	4,5N	1.4	2,2N	0.9	789	Negative	20
3	LRTI	5	13	Abdominal pain vomiting, liquid stools	14,5N	11,7N	0.40	N	0.7	540	Negative	14
4	LRTI	7	11	Anorexia, asthenia	5,4N	3,8N	0.20	6,6N	0.9	612	Negative	13
5	LRTI	6	15	Vomiting, dehydration, abdominal pain	2,6N	2,3N	1.60	N	0.7	543	Negative	15
6	Adenophlegmon	5	5	Anorexia, asthenia	8,3N	6,4N	3.30	N	0.23	876	Negative	4
7	Purulent amygdalitis	10	29	Abdominal pain dispensia, vomiting	52N	26,2N	2.40	N	0.69	366	Negative	36
8	Amygdalitis	3	4	Vomiting, abdominal pain, jaundice	5,8N	2,2N	22.30	2,7N	7.51	456	Negative	7
9	Mastoiditis	10	7	Anorexia, asthenia	9,7N	3,6N	4.6	N	0.9	541	Negative	6
10	LRTI	7	3	Liquid stools, anorexia, asthenia	10,3N	6,3N	1.3	N	0.39	989	Negative	16
11	LRTI	7	15	Anorexia, asthenia	3,4N	1,7N	0.9	N	0.36	934	Negative	7

ALT = alanine transaminase (normal value <40 U/L); AMA = anti-smooth muscle antibodies; ANA = anti-nuclear antibodies; ANTI LKMI = type 1 liver-kidney type 1 microsomal antibodies; ASMA = anti-mitochondrial antibodies; AST = aspartate aminotransferase (normal value <40 U/L); FA = alkaline phosphatase (normal value 150–420 U/L); GGT = γ -glutamyltranspeptidase (normal value 6–50 U/L); IgG = immunoglobulin G; LRTI = lower respiratory tract infections; xN = multiples of normality.

large-scale campaign to raise awareness of the problem to obtain accurate data on prevalence.

During the study period, we observed only 1 hepatotoxic reaction caused by amoxicillin alone (unpublished data) although, in principle, the latter should have been much more frequently prescribed than AC, for which indications are more restricted. This fact leads us to believe that although its lesion-provoking mechanism remains unclear, clavulanic acid is responsible for a significant proportion of liver injuries, as has been reported (5).

Most of the indications for AC in our study were related to respiratory diseases. With the exception of the cholestasis attributable to bacterial pneumonia, no associations have been reported between respiratory and hepatic diseases. This fact limits the confounding factors in the interaction between AC and liver damage. For all of these reasons, we believe, as reported in the literature, that the AC combination is more likely to be associated with acute liver damage than the use of amoxicillin alone (3,15).

It has been reported that half of the drugs given to patients lack scientific justification for their formulation and prescription. The use of AC was only fully justified for 18% of our patients, with the remaining 82% presenting doubtful indications; thus, amoxicillin alone could have been prescribed instead. This circumstance leads us to believe that the physician can take significant action to prevent drug-induced hepatic toxicity, by avoiding the prescription of unnecessary drugs (15–17).

The most characteristic clinical manifestations reported of hepatotoxicity owing to AC consist of asthenia, jaundice, and general malaise. The presence of fever, cutaneous exanthema, and peripheral blood eosinophilia is believed to be related to the immunoallergic mechanism that produces liver injury (18). In our study, the most common clinical sign was that of vomiting. Asthenia and general malaise tend to be data obtained from the patients' own description of their symptoms, and could be difficult to determine in paediatric practice, in which the subjects may not report such clinical signs correctly.

All of the cases reported in our study evolved favourably; in no case was a biopsy required, nor did the condition progress to a severe state, contrary to data published regarding studies of adults (6,19,20). In our study, 73% of the patients required hospital admission. According to published reports, resolution of patients' analytical parameters ranges from 4 to 16 weeks. In our study, 10 of the 11 patients achieved normal values for hepatic enzymes within 8 weeks. The other patient was not discharged from the paediatric hepatology ward until 36 weeks after the condition was first recognised.

Unlike previous reports, we were unable to show that previous liver disease, drug dose, comorbidity, or form of drug administration influenced paediatric hepatotoxicity as a result of AC. With respect to the form of administration, it is logical to believe that the oral administration of this drug is much more frequent than the intravenous route, and therefore the probability of a toxic reaction appearing must also be much greater. This leads us to reject, a priori, the theory that the oral route of administration is positively related to hepatotoxicity by AC. Nevertheless, owing to the small sample size in this study, the possible effect of this factor cannot be totally discounted.

The doses given in our cases were the normal ones in paediatric clinical practice. Treatment with AC provides a therapeutic index and margin of safety equivalent to 40 to 100 mg·kg⁻¹·day⁻¹ of amoxicillin, according to the pathology. The mean dose of amoxicillin used was 42 mg·kg⁻¹·day⁻¹. Clavulanic acid was given in a proportion of 250 mg amoxicillin/62.5 mg of clavulanic acid in 7 of the 11 cases. To date, there is no information on the possible importance of the proportion of clavulanic acid medication, with respect to liver disease (19).

The duration of treatment may be related to the appearance of hepatotoxicity by AC. None of the patients in the present study (Table 1) received AC for a longer period than that recommended in guidelines to clinical practice and/or published protocols for respiratory diseases, as presented in our cases and which consider an acceptable treatment period to be 7 to 21 days.

In our study, 3 cases were detected in which the treatment duration was abnormally short, at 5, 3, and 5 days, respectively. The sample was small for reliable conclusions to be drawn regarding treatment duration. It is noteworthy that in the only case in which jaundice was presented, together with evident clinical manifestations, liver injury developed after only 3 days' treatment. In other cases in which clinical signs were less apparent, treatment periods of 7 to 10 days were completed, and elevated transaminases were detected some time later.

Hepatotoxicity as a result of AC may be detected up to 6 weeks after medication is given (18). In our series, all of the cases were detected within 3 to 29 days. Therefore, later-occurring elevated transaminases may be underestimated at present, with physicians not considering this diagnostic possibility.

During childhood, comorbidity is much less frequent than in adulthood, and so among the paediatric population this aspect does not seem to be related to the frequency of liver injury. In our study, none of the patients presented comorbidity, contrary to the data published for adults.

Distribution of the patients by ages did not reveal any characteristic pattern. We believe further studies are required to determine whether there exists any particular susceptibility to hepatotoxicity. With respect to gender distribution, of the 11 cases studied, 9 were boys and 2 were girls. This is in line with published data, which also reflects a proportion of 4:1 in favour of boys (21).

The cases observed in the present study presented mixed or hepatocellular patterns, which agrees with the data published concerning young populations, in contrast to the predominance of cholestatic injuries among elderly adults (6,22).

We believe the main limitation of the method described in the present study is that it does not detect hepatic reactions owing to AC that are clinically insignificant in nontarget services and in outpatient attention. On the contrary, it does have the potential to detect all of the hepatotoxic reactions of a moderate to severe nature occurring in the hospital environment and all of those generated in target services, whatever their degree of severity.

In conclusion, further investigation of hepatotoxicity is needed, concerning issues such as genetic markers of susceptibility, markers of specificity, and simplification of the micromethod determination of transaminases (taking samples from a fingertip puncture); however, in the meantime, the introduction of data registration systems and support to those being developed will provide a good means of improving epidemiological knowledge about drug-induced liver injury (23). The present study demonstrates the relatively frequent occurrence of paediatric hepatotoxicity by AC; therefore, paediatricians should include transaminase analysis in routine analytical examinations and perform in-depth studies when normal levels are exceeded.

REFERENCES

1. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009;94:724–8.
2. Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KM, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in Vigibase. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:721–8.
3. Robles M, Andrade RJ. Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:224–33.

4. 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.
5. Robles M, Toscano E, Cotta J, et al. Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment. *Curr Drug Saf* 2010;5:212–22.
6. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010;38:3–11.
7. Chawla A, Kahn E, Yunis EJ, et al. Rapidly progressive cholestasis: an unusual reaction to amoxicillin/clavulanic acid therapy in a child. *J Pediatr* 2000;136:121–3.
8. Peire MA, Lucena MI, Ruiz-Extremera A, et al. Drug-induced hepatotoxicity in children. Where we are and where were are going. *An Esp Pediatr* 2002;56:434–42.
9. 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;46:1323–30.
10. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272–6.
11. Planchamp F, Nguyen KA, Vial T, et al. Active drug monitoring of adverse drug reactions in pediatric emergency departments. *Arch Pediatr* 2009;16:106–11.
12. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730–42.
13. Larrey D, Vial T, Micallef A, et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992;33:368–71.
14. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451–5.
15. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:121–6.
16. Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, et al. Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults. The Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. *J Infect* 2000;41:73–83.
17. Piccirillo JF, Mager DE, Frisse ME, et al. Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. *JAMA* 2001;286:1849–56.
18. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, et al. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:395–405.
19. Fontana RJ, Shakil AO, Greenson JK, et al. Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate. *Dig Dis Sci* 2005;50:1785–90.
20. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581–8.
21. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009;49:2001–9.
22. Bjornsson E. Drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:3–13.
23. Lucena MI, Cohen H, Hernandez N, et al. Hepatotoxicity, a global problem with local features: toward the creation of a pan-American hepatotoxicity network. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:361–8.

AEP 2011 - 60 Congreso de la Asociación Española de Pediatría

Valladolid 16, 17, 18 de Junio



Libro de Comunicaciones

Publicación Oficial de la Asociación Española de Pediatría (A.E.P)

Libro de Comunicaciones del Congreso de la Asociación Española de Pediatría
Publicación Oficial de la Asociación Española De Pediatría (A.E.P.)
Miembro de la Asociación Internacional de Pediatría (I.P.A.)
Miembro de la Asociación Latinoamericana de Pediatría (A.L.A.P.E.)

Comité Científico Ejecutivo del Congreso de la AEP 2011

Presidente

Antonio Jurado Ortiz

Javier Aldana Gómez

Pilar Lafuente Mesanza

Juan Antonio Molina Font

José Luis Montón Álvarez

Fco. Javier Pellegrini Belinchón

Josefa Rivera Luján

www.aeped.es

ISSN: 2171 9405

Publicación anual

Asociación Española de Pediatría, Aguirre, 1 Bajo Derecha · 28009 Madrid ·
Tif.: 91 435 49 16 · Fax: 91 435 50 43

© Copyright 2010 Asociación Española de Pediatría

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Protección de datos: la Asociación Española de Pediatría declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Depósito Legal: C 959-2010

Póster Moderado

AEP 2011– 60 Congreso de la Asociación Española de Pediatría

reactantes de fase aguda) al diagnóstico y al final del tratamiento. Consideramos remisión clínica PCDAI =10.

Resultados: El 78% (7/9) de los niños presentaban remisión clínica a las 8 semanas de tratamiento. De estos, el 71.5% respondieron de manera precoz (PCDAI =10 tras 10 días de tratamiento). Al diagnóstico la calprotectina fecal media era de 549.4 mg/kg de heces, produciéndose descenso de las cifras en todos los pacientes en los que se produjo remisión clínica (calprotectina fecal media tras 8 semanas de tratamiento en los pacientes con PCDAI =10: 205.2 mg/kg de heces). Los dos casos que no respondieron fueron dos hermanas con afectación pancolónica exclusiva y grave. La tolerancia oral fue buena en todos los pacientes y no se tuvo que recurrir a sonda nasogástrica en ningún caso

Conclusiones: El TNP administrado de forma continua durante 8 semanas es una alternativa terapéutica eficaz y bien tolerada en un porcentaje elevado de pacientes (78% pacientes en nuestra serie). La mayoría de los que responden lo hacen de forma precoz. La tolerancia oral fue buena en todos los pacientes.

11:40

P669

TOXICIDAD HEPÁTICA POR AMOXICILINA-CLAVULÁNICO.

José Antonio Martín García⁽¹⁾, Esther Ocete Hita⁽¹⁾, Ángeles Ruiz Extremera⁽²⁾, Rocío Rodríguez Belmonte⁽²⁾, Ana Abril Molina⁽¹⁾ y Javier Salmerón Escobar⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada y ⁽²⁾Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Introducción: El niño es un sujeto especialmente vulnerable a los efectos adversos de los medicamentos. La incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en pediatría se ha establecido recientemente en 15.1 reacciones por 1000 niños

Objetivos:

1. Determinar la importancia de la hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico en la población pediátrica.
2. Caracterizar los episodios identificados.
3. Creación de un registro de hepatotoxicidad por amoxicilina-clavulánico en la edad pediátrica.

Metodología: Estudio observacional prospectivo multicéntrico. Criterios de inclusión: a) Etgt ; 76 U/L de GPT; b) Etgt ; 0,6 mg/dL de bilirrubina conjugada; c) Etgt ; 80 U/L de GOT, Etgt ; 2 mg/dL de bilirrubina total y Etgt ; 516 U/L de isoenzima hepática de la fosfatasa alcalina (simultáneamente).

Resultados: se han detectado un total de 9 reacciones hepatotóxicas por amoxicilina clavulánico. La media de edad ha sido de 5,25+/-4,75 años. La dosis media de fármaco administrada ha sido de 37,4 mg/kg/día. La duración media del tratamiento fué de 7+/-2,7 días. En 6 casos fue preciso la hospitalización del paciente. 4 casos presentaron un patrón de lesión predominantemente hepatocelular, 3 casos colestática y dos de ellos la afectación fue mixta.

Discusión y Conclusiones: La hepatopatía tóxica, como se recoge en la bibliografía, es una enfermedad relativamente huérfana debido a su relativa rareza y a la dificultad de establecimiento de causalidad por la ausencia de un "patrón oro" para el diagnóstico. En consecuencia, es claramente necesaria la agregación de casos "bona fide", con información fiable para proporcionar nueva luz en la epidemiología y patogenia de la hepatopatía tóxica. Ello es inaccesible para una Unidad hospitalaria trabajando de forma aislada. Este es el motivo por el que nuestro grupo de trabajo ha tenido la iniciativa de crear el Registro Español de hepatopatías tóxicas en pediatría. El objetivo inicial de identificar de manera prospectiva y estandarizada todos los

casos de hepatopatía tóxicas capturados en las diferentes unidades nos ha permitido aglutinar estos nueve casos de toxicidad hepática por amoxicilina-clavulánico en la población pediátrica con el fin de que se pueda avanzar en la investigación y comprensión de la toxicidad hepática por fármacos en la población pediátrica.

11:45

P670

ENFERMEDAD DE HIRSCHPRUNG: REVISIÓN DE LOS NIÑOS DIAGNOSTICADOS EN NUESTRO HOSPITAL.

Josefa Barrio Torres⁽¹⁾, Leticia Lesmes Molto⁽¹⁾, Irene Rivero Calle⁽¹⁾, Laura Domingo Comeche⁽¹⁾, David Montes Bentura⁽¹⁾, Indalecio Cano Novillo⁽²⁾ y María José Rivero Martín⁽¹⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada (Madrid) y ⁽²⁾Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Antecedentes y objetivo: La enfermedad de Hirschprung (EH) es un trastorno congénito debido a una inervación colónica anómala. Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la longitud de intestino afecto. El diagnóstico se confirma mediante biopsia del segmento afecto. Objetivo: Revisión de los casos diagnosticados en nuestro hospital

Métodos: Revisión retrospectiva de los casos de EH diagnosticados en nuestro hospital entre el año 2005 y 2010.

Resultados: Se diagnosticaron 4 casos, 3 de ellos en el último año.3 eran varones, de nacionalidad española 3/4, el 4º de origen magrebi. Todos eran recién nacidos (RN) a término de peso adecuado. Presentaron retraso en la eliminación de meconio mas de 48 horas 3 pacientes. Ninguno presentaba antecedentes familiares de esta patología, ni síndromes asociados. 2 casos presentaron cuadro de obstrucción intestinal en periodo neonatal inmediato, el 3º a los 2 meses y el último en el 5º mes . El diagnóstico se realizó mediante biopsia rectal por succión en 2 pacientes. Solo se realizó manometría anorrectal que fue normal, en uno de los pacientes pendiente de cirugía. Solo en uno de los casos se realizó enema de contraste . En cuanto al tratamiento solo un paciente, que debutó a los 2 meses con vólvulo de sigma, precisó intervención quirúrgica urgente. En el resto se realizaron irrigaciones colónicas periódicas que permitieron resolver parcialmente el cuadro permitiendo realizar la cirugía de forma programada. La técnica quirúrgica empleada fue endoanal con abordaje laparoscópico. Presentan afectación rectosigmoidea 3 de los pacientes. En cuanto a la evolución, uno de los pacientes presentó cuadro de enterocolitis necrotizante previo a la cirugía.

Conclusiones:

- 1.- Aunque nuestra incidencia acumulada fue de 4/ 15555 RN vivos (1/3888), llama la atención la concentración de casos en el último año 3/2324 (1/775)
- 2.- La normalidad de la manometría no descarta esta enfermedad, (8% de falsos negativos). En nuestra serie fue negativa en el único paciente que se realizó.
- 3.- La realización de irrigaciones colónicas permite en la mayoría de casos diferir la cirugía y realizarla de forma programada.
- 4.- Todos los pacientes presentan afectación rectosigmoidea como en mayoría de estudios.

11:50

P671

GASTROPATÍA HIPERTRÓFICA PIERDE PROTEÍNAS INFANTIL.

Narora Peris Serrano⁽¹⁾, Izaskun Anguiano San Juan⁽¹⁾, María Rivera Peña⁽¹⁾, Izaskun Quilez Herrero⁽¹⁾, Amaia Arbeloa Miranda⁽¹⁾ y Helena Lorenzo Garrido⁽¹⁾

