

# Toxicidad hepática por fármacos. Dónde estamos y hacia dónde caminamos

M.<sup>a</sup>A. Peiré<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup>I. Lucena<sup>b</sup>, A. Ruiz-Extremera<sup>c</sup>, P. Jara<sup>d</sup>, J. Romero-González<sup>e</sup> y R.J. Andrade<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Centro de Atención Primaria San Gervasio. Instituto Catalán de la Salud. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Málaga.

<sup>c</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

<sup>d</sup>Unidad de Hepatología Infantil y Trasplante Hepático. Hospital La Paz. Madrid.

<sup>e</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

<sup>f</sup>Unidad de Hepatología. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Málaga.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 434-442)

La infancia abarca un período caracterizado por el crecimiento y el desarrollo con un paulatino proceso de maduración de órganos y sistemas y la consiguiente variabilidad en la cinética y en la respuesta a los fármacos, que convierten al niño en un sujeto especialmente vulnerable a los efectos adversos de los medicamentos. Sorprendentemente, apenas se han diseñado estudios para investigar la eficacia y seguridad de los medicamentos en esta población, por lo que las prescripciones se realizan sobre la base de considerar al niño "un adulto en miniatura". Una revisión detallada de estos controvertidos aspectos se sigue de la propuesta de establecer una red multicéntrica y multidisciplinaria de vigilancia enfocada en el diagnóstico de las hepatopatías asociadas a medicamentos en pediatría, donde se incorpore una actitud epidemiológica a las condiciones habituales de la práctica clínica. Se propone un protocolo consensuado de recogida de datos de incidencias de hepatotoxicidad con criterios uniformes e internacionalmente aceptados de establecimiento de causalidad y de clasificación de la lesión hepatotóxica.

## Palabras clave:

*Hepatotoxicidad. Edad pediátrica. Registros.*

## DRUG-INDUCED HEPATOTOXICITY IN CHILDREN. WHERE WE ARE AND WHERE WE ARE GOING

Childhood is characterized by continuous growth and development during which the organs and systems gradually mature. Because drug pharmacokinetics and pharmacodynamics in children differ from those in adults, pediatric patients are highly susceptible to adverse drug reactions. Surprisingly, very few studies have been de-

signed to study the efficacy and safety of drugs in this population and consequently dosage regimens are based on the assumption that children are small adults. We present a detailed review of these controversial aspects and propose the establishment of a multicenter, multidisciplinary network to monitor drug-induced liver disease in children. This project represents the integration of an epidemiological approach into routine clinical care. A protocol agreed by consensus for the collection of data on cases of hepatotoxicity with uniform and internationally accepted criteria for causality assessment and the classification of drug-induced liver injuries is proposed.

## Key words:

*Hepatotoxicity. Pediatric age group. Registry.*

## INTRODUCCIÓN

El reconocimiento por parte de pediatras, farmacólogos clínicos, agencias reguladoras e industria farmacéutica de la necesidad de evaluar de forma adecuada los fármacos que se utilizarán en los niños con el fin de asegurar que sean seguros, eficaces y de calidad<sup>1,2</sup>, contrasta, sin embargo, con la escasa información con validez científica sobre la que se sustentan en la actualidad muchas de las prescripciones. Y precisamente los pediatras requieren en su ejercicio diario asegurar una mínima toxicidad farmacológica, pero que al mismo tiempo el niño no se vea privado de aquellos medicamentos que pueda necesitar<sup>3</sup>. Estudios recientes<sup>4,5</sup> que analizan las prescripciones realizadas en centros hospitalarios ponen de manifiesto la magnitud del empleo de fármacos sin licencia para su uso en pediatría (por lo general debido a la ausencia de al-

Este estudio ha estado financiado en parte gracias a un convenio con la Agencia Española del Medicamento.

**Correspondencia:** Dra. M.<sup>a</sup>I. Lucena.

Departamento de Farmacología Clínica. Facultad de Medicina.  
Campus Universitario de Teatinos, s/n. 29071 Málaga.  
Correo electrónico: lucena@uma.es

Recibido en noviembre de 2001.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2001.

ternativas 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 del 90% en recién nacidos ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP)<sup>4</sup>.

Este vacío existente sobre datos de eficacia causa cierta preocupación sobre cómo llevar a cabo el proceso de registro de fármacos y el establecimiento en su licencia de las indicaciones en pediatría<sup>6</sup>. Estas decisiones sobre el registro de medicamentos, a pesar de la tendencia a la armonización, pueden diferir, y de hecho lo hacen, de un país a otro, tanto para fármacos antiguos como para los nuevos. Resulta paradigmática la decisión recientemente adoptada en Portugal de la retirada de nimesulida en suspensión pediátrica y de todo el producto en Israel. Se mantiene en Italia la indicación para niños mayores de 6 años<sup>7</sup> y en España se contraindica para niños menores de 12 años. No se encuentra registrada para esta indicación en el Reino Unido, Alemania y Francia. Esta realidad, que refleja el actual mercado farmacéutico, indica que esta disciplina se encuentra aún lejos de una medicina basada en la evidencia científica<sup>8</sup>.

La infancia abarca un período caracterizado por el crecimiento y el desarrollo en el que se lleva a cabo un paulatino proceso de maduración de órganos y sistemas que puede originar variaciones en la respuesta a los fármacos que a veces parecen paradójicas. La toxicidad de sulfonamidas y cloranfenicol (síndrome gris del recién nacido) en el recién nacido y del ácido valproico y salicilatos en el niño o las muertes asociadas con propofol<sup>9,10</sup>, producidas con mayor frecuencia o gravedad en este grupo de edad, han subrayado la necesidad de profundizar en el conocimiento de la fisiología y el metabolismo de los fármacos asociados con la edad. Desde esta perspectiva es igualmente importante el seguimiento y la evaluación de niños que han sufrido una exposición intrauterina a fármacos<sup>11</sup>.

El desarrollo de los medicamentos infantiles debe seguir el mismo proceso que el de los adultos e, incluso, desde el punto de vista legal, el paciente pediátrico no puede continuar siendo tratado como si en todos los sentidos fuera un adulto en miniatura, para asegurar que los niños no continúen en una situación de práctica orfanda metodológica y terapéutica<sup>12-14</sup>.

Todas estas consideraciones, unido al hecho incuestionable de que asistimos a un mercado farmacéutico con una amplia y rápida penetración, hacen particularmente necesaria la vigilancia prospectiva de los acontecimientos ligados al uso de fármacos en pediatría.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS REACCIONES ADVERSAS HEPÁTICAS POR MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA

La incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en pediatría se ha establecido recientemente en

15,1 reacciones por 1.000 niños. Representa el 2% de las admisiones de un hospital pediátrico, cifras similares a las del paciente adulto<sup>9,12,15</sup>, y sólo un pequeño porcentaje (menos del 8%) cursan con afectación hepática, que puede consistir desde un ligero aumento de las transaminasas hasta una hepatitis fulminante. En principio, la mayoría de hepatopatías de la infancia son de causa viral, y no tóxico-medicamentosa<sup>16,17</sup>. ¿Acaso el hígado de los niños está más protegido frente a los fármacos? En teoría, sí: los niños presentan mayor cantidad de glutatión en el hígado (una de las principales moléculas para conjugar tóxicos e inactivarlos), así como "hipertrofia" de ciertas vías metabólicas (como la sulfatación) que intentan compensar el déficit fisiológico de ciertas vías aún inmaduras (como la glucuronoconjugación)<sup>18</sup>. 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 (como ocurre en la transformación de la teofilina en cafeína en el recién nacido, que sólo acontece en este período de la vida). En el mejor de los casos se podrán generar metabolitos inactivos (y fácilmente excretables) o activos (aumentando así el efecto farmacológico). No obstante, hay que considerar la posibilidad de que se generen metabolitos tóxicos<sup>19</sup>. Este es uno de los puntos de inflexión que marca la diferencia respecto a los adultos: siempre habrá que indagar ante toda hepatopatía en la infancia sobre la existencia de un metabolito tóxico desconocido que por el propio desarrollo sólo aparecerá en la infancia, y no en la edad adulta<sup>20,21</sup>. A todo esto cabe añadir una farmacogenética aún no expresada fenotípicamente, de modo que hasta los 3 años de vida el patrón de metabolización es similar en los niños (p. ej., todos son acetiladores lentos), y a partir de entonces empieza a expresarse el fenotipo propio de cada niño<sup>21</sup>.

Por si fuera poco, existen además unas peculiares diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas (véase más adelante) que, unidas a un constante crecimiento y desarrollo, así como a una patología exclusivamente pediátrica, hacen que los niños sean particularmente vulnerables a los efectos adversos de los medicamentos<sup>22</sup>.

Entonces, ¿es solamente la edad el principal factor de riesgo? No es el único. También el medicamento tiene su parte de culpa: los problemas en dosificación pediátrica (sobre todo con la vía intravenosa por las diluciones y pérdidas en los tubos de perfusión, con riesgo de sobre o infradosificación) y la inadaptación de las formas galénicas contribuyen a incrementar el riesgo<sup>23</sup>. Añádase a esto el problema de la automedicación de los padres al niño para síntomas menores (fiebre, tos, vómitos, etc.) o del propio niño (con desconocimiento de los padres) y la "in-

interpretación" de la prescripción por parte de los padres. Además, la escasez de información pediátrica en este campo (pocos ensayos clínicos, escasas referencias bibliográficas) son circunstancias propicias para abonar el terreno de la hepatotoxicidad en pediatría.

Algunos ejemplos recientes son fiel reflejo de todo ello. La asociación entre ácido acetilsalicílico y síndrome de Reye, magnificado en la población infantil, constituye un ejemplo de afectación de la betaoxidación de ácidos grasos en la mitocondria hepática<sup>24</sup>.

Más llamativa y frecuente resulta la hepatotoxicidad por paracetamol<sup>25,26</sup>. Si bien los niños presentan mayores concentraciones de glutatión y por ello toleran dosis mucho mayores que los adultos, en ciertos niños predispuestos puede causar daño por hipersensibilidad, o bien si el niño presenta fiebre elevada y desnutrición (por disminución de la producción de sulfato, glucurónico y glutatión).

La hepatotoxicidad por halotano<sup>27</sup>, aunque se emplea poco en nuestro medio, resulta espectacular (hepatitis fulminante). El mayor riesgo lo exhiben los niños menores de 5 años. Este fármaco sirve de ejemplo de cómo la diferenciación entre los mecanismos de hepatotoxicidad metabólica o por hipersensibilidad es más académico que práctico, ya que ambos pueden estar involucrados. La acumulación de un metabolito tóxico formado por una vía metabólica aberrante puede posteriormente despertar una respuesta inmunitaria.

El ácido valproico opera de forma distinta. En el caso de que se administre a niños menores de 3 años, la respuesta por idiosincrasia no es predecible con las pruebas hepáticas. Son especialmente vulnerables los niños menores de 3 años. Un metabolito interfiere la función mitocondrial y produce una alteración de la betaoxidación de los ácidos grasos<sup>28,29</sup>. Dado que esta hepatotoxicidad se ha descrito en miembros de la misma familia, es tentador especular que posibles defecto(s) metabólicos oculares puedan predisponer al paciente a desarrollarla.

Otro antiepiléptico, la carbamacepina administrada en dosis terapéuticas, también ha sido causa de lesión hepática en niños. Se trata de una descripción muy reciente y todavía no se ha aclarado el mecanismo patogénico<sup>30</sup>. La pemolina, empleada en el trastorno por déficit de atención, tampoco está libre de culpa. Un reciente meta-análisis demostraba la asociación con insuficiencia hepática en niños<sup>31</sup>.

El ejemplo más reciente pediátrico lo encontramos con la nimesulida (inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2), ya retirada en otros países<sup>7</sup> o la risperidona<sup>32</sup> (antipsicótico atípico).

En fin, vemos que de forma continuada van apareciendo reacciones hepáticas medicamentosas en pediatría sobre las bases de datos bibliográficas. ¿Se detectan mejor porque se indaga sobre esta posibilidad? ¿Acaso los ensayos clínicos no fueron lo suficientemente contundentes

para prevenir esto? Las dos opciones son posibles, lo cual nos lleva a la siguiente reflexión: pensar en la posibilidad de una reacción hepática medicamentosa obliga a descartar otras causas de hepatopatía en la infancia<sup>16,17</sup>, lo que constituye un excelente ejercicio mental de estimulación del conocimiento y una práctica más racional de la medicina (se diagnostica lo que se piensa). ¿Por qué no se conocen más datos *a priori* sobre la seguridad de los fármacos? Porque faltan ensayos clínicos pediátricos, que como veremos a continuación presentan unas diferencias con los dirigidos a adultos.

Los factores de riesgo en los niños unido a la ausencia de ensayos clínicos pediátricos son motivos suficientes para instaurar un sistema de vigilancia prospectivo sobre los efectos adversos de los medicamentos.

### AUSENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS EN PEDIATRÍA: FALTAN DATOS DE SEGURIDAD

Los niños son grandes consumidores de medicamentos: el 20% de las ventas de los miles de millones de fármacos prescritos en todo el mundo están destinados a pacientes menores de 18 años<sup>33</sup>. Sobre mencionar que sólo un pequeño porcentaje de estos fármacos han sido objeto de estudios serios y honestos<sup>34,35</sup>. ¿Cuántos errores se hubieran prevenido de conocerse de antemano las dosis correctas y contraindicaciones? En España existe una gran reticencia a realizar ensayos clínicos pediátricos (por no decir pánico) y, sin embargo, ¡no existe ninguna reserva en prescribir medicamentos que no han sido correctamente evaluados en pediatría o para los cuales no existe una forma galénica apropiada!<sup>4,36,37</sup>.

Por eso, y ante la ausencia de investigación pediátrica, los niños siguen siendo "huérfanos terapéuticos". Ello se debe en parte a la escasa formación en farmacología clínica pediátrica (disciplina existente en otros países) y también a la falta de motivación de la industria farmacéutica: el coste en investigación pediátrica supone 3-4 veces mayor inversión que un medicamento destinado a adultos (precisa estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos y en todas las fases del desarrollo, aparte de estudios en animales jóvenes). Además, los condicionantes éticos y la complicada prescripción en niños agravan esta situación. Curiosamente, es el propio personal médico quien con mayor frecuencia se opone a realizar ensayos clínicos pediátricos, lo que delata la falta de formación en esta disciplina<sup>8,34,35</sup>.

A pesar de las lógicas limitaciones y contratiempos éticos, los ensayos clínicos pediátricos son viables y esenciales para el empleo seguro de los medicamentos en el niño. De esta forma está contemplado en las recientes guías internacionales (CPMP/ICH/2711/99 y CPMP/EWP/462/95) sobre investigación en población pediátrica<sup>1,2,37</sup>.

Si desde el punto de vista pediátrico un niño no es un adulto en miniatura, tampoco lo es desde el punto de vista farmacológico: existen unas acusadas diferencias far-

macocinéticas y farmacodinámicas, así como unas enfermedades exclusivamente pediátricas, unido a una especial etapa de la vida (crecimiento y desarrollo) que justifican que los estudios en adultos no puedan predecir la respuesta de los medicamentos en los niños<sup>3</sup>.

Por lo tanto, si los niños debido al constante desarrollo y maduración se consideran un grupo de riesgo en investigación clínica, ¿por qué es necesario realizar ensayos clínicos pediátricos? Debido a:

1. *Existencia de diferencias farmacocinéticas*<sup>19-21</sup>. El proceso de absorción oral se ve particularmente afectado en recién nacidos y lactantes. La escasez de ácidos biliares y el retraso en la velocidad de absorción hacen que se tarde más tiempo en alcanzar la  $C_{máx}$ , así como modificar la biodisponibilidad. En recién nacidos resulta magnífica la absorción cutánea<sup>38</sup>, de modo que cualquier producto administrado por vía tópica puede alcanzar la circulación general y producir toxicidad sistémica (se han descrito casos de salicilismo por salicilatos y de síndrome de Cushing por corticoides tópicos)<sup>24</sup>. Además, dada la dificultad técnica de manejar volúmenes muy pequeños, son frecuentes los errores en la vía intravenosa (con sobredosificación o infradosificación). En cuanto a la distribución, predominan los compartimentos hídricos. Esto unido a un aumento de la fracción libre del fármaco (por menor unión a proteínas plasmáticas) conllevan a un aumento del volumen de distribución en los primeros meses de la vida. Como consecuencia práctica es preciso aumentar la dosis de carga y aumentar el intervalo posológico. Las mayores diferencias son metabólicas: no todas las reacciones enzimáticas maduran a la misma velocidad a lo largo de los años, de modo que muchas reacciones como la glucuronooconjugación están casi ausentes los primeros meses de vida (lo que explica el síndrome gris por cloranfenicol). También hay que considerar la posibilidad de la síntesis de metabolitos nuevos e insospechados a otras edades, que pueden ser inactivos, activos (lo que aumentaría el efecto del fármaco a pesar de mantener unas concentraciones plasmáticas bajas) o tóxicos (lo que explicaría la aparición de ciertas reacciones adversas sólo a ciertas edades pediátricas y no en adultos, al carecer estos últimos de estas vías metabólicas peculiares del desarrollo). Respecto a la excreción, en general está retrasada, y es más acentuada a menor edad, de modo que la semivida será mayor cuanto más joven sea el niño.

2. *Existencia de diferencias farmacodinámicas*<sup>19</sup>. Éstas son más llamativas y pronunciadas que las farmacocinéticas, ya que son difíciles de prever. Resulta de capital importancia conocer aquellos fármacos que afectan al crecimiento: desde los conocidos corticoides a las recientes quinolonas (contraindicadas en principio en pediatría). También la maduración desempeña un papel fundamental, explicando algunas paradojas (sedación por anfetaminas, hiperexcitabilidad por antihistamínicos  $H_1$ ) o ciertas

enfermedades (ictericia nuclear por aumento de bilirrubina libre desplazada de su unión, cierre prematuro del ductus en el feto por antiinflamatorios no esteroideos que ingiera la madre). Además la ontogenia en la maduración de receptores no está finalizada (faltan ciertos receptores, la hormona tiroidea sólo es efectiva en los primeros meses de vida, etc.).

3. *Existe una patología específicamente pediátrica*<sup>22,39,40</sup>. Ciertos fármacos sólo pueden ser evaluados en este período de la vida (persistencia del ductus, apneas del prematuro, convulsiones febriles, raquitismo, trastorno por déficit de atención, hipocrecimientos, etc.).

4. *Ausencia de formas galénicas pediátricas*<sup>3</sup>. De esta forma se necesitan ensayos que evalúen nuevas formas adaptadas (jarabes, sobres), así como estudios de bioequivalencia.

5. *Empleo de medicamentos no aprobados en pediatría*. Resulta una práctica casi habitual emplear ciertos fármacos en condiciones dudosas y casi de forma "clandestina" en niños (diuréticos, antibióticos, antihistamínicos  $H_2$ , inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antidepresivos, etc.). En este caso, si acontece una reacción adversa, ¿se notifica?, ¿cómo justificar su empleo?

Por todo lo expuesto se entiende que no se puede discriminar a nadie (niños o adultos) para que reciba medicamentos eficaces y seguros. Por eso, los ensayos clínicos pediátricos son un imperativo moral, ya que es la única forma de asegurar que los niños tendrán un acceso igual e inocuo a fármacos ya existentes y nuevos, ya que permitirán definir el mejor esquema posológico y condiciones de seguridad.

Si como se ha apuntado al principio existen muy pocos ensayos clínicos pediátricos y como acabamos de ver éstos son científica y éticamente necesarios<sup>41</sup>, se impone pues crear un sistema de vigilancia prospectivo sobre reacciones medicamentosas que palie en parte la ausencia de investigación pediátrica<sup>23</sup>.

### ESTABLECIMIENTO DE UNA RED DE VIGILANCIA PROSPECTIVA DE LAS HEPATOPATÍAS ASOCIADAS A MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA

A la vista de lo expuesto qué duda cabe que resulta imperativo un trabajo en coordinación conjunta entre pediatras<sup>23</sup>, hepatólogos y farmacólogos clínicos con objeto de realizar una vigilancia prospectiva de las hepatopatías asociadas a medicamentos en niños. El hígado es un órgano diana de reacciones adversas a los medicamentos y, aunque relativamente raras en el conjunto de las reacciones adversas, las hepáticas tienen una especial trascendencia por su gravedad potencial<sup>42</sup>. Por otra parte, hay una ausencia prácticamente total de estudios epidemiológicos diseñados para investigar de manera prospectiva la relación entre agentes farmacológicos, entre otros factores, y enfermedad hepática<sup>39,43</sup>.

El objetivo sería establecer una red multicéntrica y multidisciplinaria de vigilancia enfocada hacia el diagnóstico de las hepatopatías asociadas a medicamentos en pediatría, donde se incorpore una actitud epidemiológica a las condiciones habituales de la práctica clínica<sup>44</sup>.

Se ha consensuado un protocolo estructurado de recogida de datos de incidencias de hepatotoxicidad, con criterios uniformes e internacionalmente aceptados del establecimiento de la causalidad y de la clasificación de la lesión hepatotóxica<sup>45</sup> (v. anexo 1).

Pensamos que la participación en un proyecto de investigación en un potente instrumento para favorecer un cambio cultural. Facilita una mayor atención y profundización sobre el tema objeto de estudio, fomenta un espíritu crítico y permite la transferencia a la práctica clínica de los resultados obtenidos, siempre en pro de los principales beneficiarios: los niños. Una epidemiología que produce datos y establece relaciones de causalidad es, en definitiva, una disciplina integrante de la inteligencia clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- European Medicines Evaluation Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. London: Medicines Control Agency, 1997.
- European Medicines Evaluation Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. London: Medicines Control Agency, 1999. CPMP/ICH/2711/99.
- Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: Problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 93-97.
- Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 142-145.
- 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. *Br Med J* 2000; 320: 79-82.
- Choonara I, Dunne J. Licensing of medicines. *Arch Dis Child* 1998; 78: 67-69.
- Addis A, Bonati M. Use of nimesulide in children. *Lancet* 1999; 354: 1034.
- Autret E, Dutertre JP, Barbier P, Jonville AP, Pierre F, Berger C. Parenteral opinion about biomedical research in children in Tours, France. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20: 64-71.
- Choonara I, Gill A, Nunn A. Drug toxicity and surveillance in children. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 407-410.
- Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, Greenawway CL, Bray RJ, Smith PJ et al. Metabolic acidosis in fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *Br Med J* 1992; 304: 613-616.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 2084.
- Bonati M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 300-305.
- Moore P. Children are not small adults. *Lancet* 1998; 352: 630.
- Impicciatore P, Choonara I. Status of new medicines approved by the European Medicines Evaluation Agency regarding paediatric use. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 15-18.
- Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Giaquinto C, Cantarutti L. Acute monitoring of adverse drug reactions in children. *Lancet* 2000; 355: 1613-1614.
- Martínez-Valverde A, Lastra G. Exploración del hígado. En: Galdó A, Cruz M, eds. Tratado de exploración clínica en pediatría. Barcelona: Masson, 1995; 429-445.
- Brines J, Codoñer P. Hepatopatías agudas. Hepatitis víricas. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría, 7ª ed. Barcelona: Espaxs, 1994.
- Cruz M, Peiré MA. Algunas peculiaridades de la farmacoterapia en el período neonatal. *Arch Pediatr* 1997; 48: 164-170.
- Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic data collection in children and neonates. A quiet frontier. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 1-9.
- Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210-258.
- De Wildt S, Kearns GL, Leeder JS, Van den Anker JH. Cytochrome P450 3<sup>a</sup> Ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 485-505.
- Cruz M, Peiré MA. Fundamentos del tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes. Principios básicos y métodos actuales. Barcelona: Espaxs, 1999.
- Olive G. Pharmacovigilance chez l'enfant. *Thérapie* 1989; 44: 141-144.
- Chiaretti A, Wismayer DS. Salicylate intoxication using a skin ointment. *Acta Paediatr* 1997; 86: 330-331.
- Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatr* 1998, 132: 22-27.
- Kearns GL, Leeder JS, Wasserman GS. Acetaminophen intoxication during treatment: What you do not know can hurt you. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 133-144.
- Kenna JG, Neuberger J, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Williams R. Halothane hepatitis in children. *Br Med J* 1987; 294: 1209-1211.
- Dreifuss FE, Santilli N. Valproic acid hepatic fatalities. A retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379-385.
- Shah RR. Drug-induced hepatotoxicity: Pharmacokinetic perspectives and strategies for risk reduction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999; 18: 181-233.
- Morales M, Pinilla E, Ruiz I. Suspected carbamazepine-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 252-255.
- Shevell M, Schrerber R. Pemoline-associated hepatic failure: A critical analysis of the literature. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 14-16.
- Kumra S, Herion D, Jacobsen LK, Briguglia C, Grothe D. Case study: Risperidone-induced hepatotoxicity in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 701-705.
- Matheson I. Drug utilization in non-hospitalised newborns infants and children. En: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. Pediatric Pharmacotherapy. Therapeutic principles in practice, 2ª ed. Philadelphia: Saunders, 1992.
- Grodin MA, Aspert JJ. Children as participants in medical research. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 1389-1401.
- Kauffman RE. Drug trials in children: Ethical, legal and practical issues. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 296-299.
- Rubio A, Suárez A. Farmacología pediátrica. ¿Va la terapéutica infantil precedida de una adecuada investigación? *An Esp Pediatr* 1989; 30: 359-362.
- Peiré MA. Guía práctica sobre ensayos clínicos con medicamentos en pediatría. [En prensa, 2000].
- Harpin V, Rutter N. Percutaneous absorption and skin necrosis in a preterm infant. *Arch Dis Child* 1982; 57: 477-478.

39. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Epidemiology. Nutrition* 1998; 14: 153-157.
40. Micheli JL, Duc G. Pathologie néonatales et périnatale. En: Sizonenko P, Griscelli C, eds. *Précis de Pédiatrie*. Lausanne: Payot, Doin Éditeurs-Paris, 1996.
41. Pearn JH. The child and clinical research. *Lancet* 1984; 2: 510-512.
42. Andrade Bellido RJ, Lucena Gonzalez MI. Hepatitis tóxicas. En: Bruguera M, Miño G, Pons F, Moreno R, eds. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas*. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid: Nilo Industria Gráfica, 1997; 201-210.
43. Andrade RJ, Lucena MI, Tognoni G. Hepatología clínica y farmacoepidemiología: un enfoque multidisciplinario pendiente. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 449-451.
44. Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortés M. Utilidad de los registros de hepatotoxicidad por fármacos. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 250-255.
45. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 123-130.

## ANEXO 1. Protocolo de estudio de hepatopatías asociadas a medicamentos en pediatría

Nº de Historia clínica	_____
Nombre, apellidos	_____
Edad (fecha nacimiento)	_____
Sexo: 1. Varón 2. Mujer	_____
Peso (kg)	_____
Talla (cm)	_____
Superficie corporal (SC = $\sqrt{\text{peso} \times \text{talla} / 3.600}$ ) (m <sup>2</sup> )	_____
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	_____
<b>Medicamento(s) sospechoso(s) de causar la reacción (principio activo)</b>	
<b>Especialidad farmacéutica (nombre comercial)</b>	
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)	_____
<b>Descripción de la(s) reacción(es) adversa(s)</b>	
(incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio) y signos/síntomas extrahepáticos	
Astenia, anorexia: 1, sí; 2, no	Exantema: 1, sí; 2, no
Ictericia: 1, sí; 2, no	Eosinofilia: 1, sí; 2, no
	Prurito: 1, sí; 2, no
	Fiebre: 1, sí; 2, no
<b>Medicamentos concomitantes</b>	
Prescritos o por automedicaciones ingeridos por la madre en período de lactancia (excluyendo los usados para tratar la reacción adversa)	
<b>Preparado</b>	<b>Dosis diaria</b>
<b>Vía</b>	<b>Indicación</b>
<b>Duración</b>	
_____	Desde _____ Hasta _____
_____	Desde _____ Hasta _____
_____	Desde _____ Hasta _____
_____	Desde _____ Hasta _____
_____	Desde _____ Hasta _____
<b>Datos importantes de la historia clínica</b>	
Alergias, metabopatías 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	
<b>Pruebas diagnósticas</b>	
ECG, TC, colangiografía, niveles plasmáticos de medicamento y/o sus metabolitos, etc.	
<b>Biopsia hepática</b>	
Descripción y fecha de su realización	
<b>Determinación de niveles plasmáticos</b>	
<b>Desenlace de la reacción</b> (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	

(Continúa)

## ANEXO 1. Protocolo de estudio de hepatopatías asociadas a medicamentos en pediatría (Continuación)

	Antes del tratamiento (fecha)	Inicial (fecha)	Evolución (fecha)	Evolución (fecha)	Al alta (fecha)
<b>Datos bioquímicos</b>					
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					
<b>Hemograma</b>					
Hematies					
Hemoglobina					
Hematócrito					
VCM					
VSG					
Plaquetas					
Actividad de protrombina					
Leucocitos					
Polimorfonucleares					
Linfocitos					
Monocitos					
Eosinófilos					
Basófilos					

(Continúa)



## ANEXO 1. Protocolo de estudio de hepatopatías asociadas a medicamentos en pediatría (Continuación)

	Iniciales (fecha)	Evolución (fecha)	Alta (fecha)
<b>Marcadores</b>			
IgM anti-HVA			
HBsAg			
Anti-HBc			
Anti-HCV: ELISA			
Anti-HCV: RIBA			
Anti-HCV: PCR			
Anti-HEV			
CMV IgM			
VEB IgM			
Otros			
<b>Autoanticuerpos</b>			
ANA			
AML			
AMA			
Anti-LKM-1			
Factor reumatoide			
Alfa-1-antitripsina (n = ...)			
Células LE			
<b>Exclusión de otras causas</b>			
<i>Hiperbilirrubinemia fisiológica</i> Recién nacido Lactancia materna	<i>Malformaciones congénitas</i> Atresia de vías biliares Quiste congénito de colédoco Enfermedad de Caroli Estenosis de colédoco terminal		
<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>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>Infecciones protozoarias:</i> Toxoplasma <i>Pneumocystis carinii</i>	<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>Infecciones bacterianas</i> Sepsis, salmonelosis, brucelosis	<i>Vacunas</i>  <i>Anemias hemolíticas</i> Congénitas Adquiridas		
<i>Parasitosis intestinales</i>	<i>Hepatitis posquirúrgicas</i> Anestesia por halotano, infecciones bacterianas, hipoxia Hipotensión Otros fármacos		
<i>Alteraciones metabólicas</i> Síndrome de Gilbert Enfermedad de Wilson Déficit de alfa-1-antitripsina Fibrosis quística Glucogenosis Galactosemia Tirosinemia	<i>Embarazo</i>  <i>Tatuajes</i>		