



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

Disponible 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 antituberciosos (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 CIBERhd (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 farmacoepidemiológica».

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 fosfatasa 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 período 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

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 1 (Continuación)

Exclusión de otras causas*Malformaciones congénitas*

- Atresia de vías biliares
- Quiste congénito de colédoco
- Enfermedad de Caroli
- Estenosis de colédoco terminal

*Tumores hepáticos y de vías biliares**Tóxicos*

- Alcohol
- Tóxicos industriales (colas, pegamentos, barnices, juguetes de vinilo, etc.)
- Drogas ilegales
- Toxinas (plantas, hongos)

*Enfermedades neoplásicas**Enfermedades sistémicas con afectación hepática*

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico
- Poliarteritis nudosa
- Insuficiencia cardíaca
- Hipo o hipertiroidismo
- Transfusiones múltiples
- Traumatismos graves abdominales
- Anoxia, hipoxia

*Vacunas**Anemias hemolíticas*

- Congénitas
- Adquiridas

Hepatitis posquirúrgicas

- Anestesia por halotano
- Infecciones bacterianas Hipoxia
- Hipotensión
- Otros fármacos

*Embarazo**Tatuajes**Hiperbilirrubinemia fisiológica*

- Recién nacido
- Lactancia materna

Infecciones víricas

- Hepatitis A, B, C, D
- Citomegalovirus
- Toxoplasma
- Epstein-Barr
- SIDA
- Sarampión
- Herpes simple
- Virus de la varicela-zoster
- Rubéola
- Coxsackie
- Echovirus

Infecciones protozoarias:

- Toxoplasma

*Pneumocystis carinii**Infecciones bacterianas*

- Sepsis, salmonelosis, brucelosis

*Parasitosis intestinales**Alteraciones metabólicas*

- 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.

Tabla 2 Evaluación de la causalidad de un fármaco en daño hepático agudo. Escala de CIOMS

	Tipo hepatocelular		Tipo colestásico o mixto		Evaluación
Tiempo desde inicio					
<i>Incompatible</i>	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>Desconocido</i>	Cuando la información no está disponible para calcular el tiempo desde el inicio				Insuficiente documentación
	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	Puntuación
<i>Con inicio del tratamiento</i>					
- Sugestivo	5-90 días	1-15 días	5-90 días	1-90 días	+ 2
- Compatible	< 5 días o > 90 días	> 25 días	< 5 días o > 90 días	> 90 días	+ 1
<i>Con final del tratamiento</i>					
- Compatible	< 15 días	< 15 días	< 30 días	< 30 días	+ 1
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		
<i>Después de cesar la ingesta</i>					
- 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
<i>Si lo continúa tomando</i>					
- Inconclusivo	En todas las situaciones		En todas las situaciones.		0
Factores de riesgo	Etanol		Etanol o embarazo		
<i>Presencia</i>					+ 1
<i>Ausencia</i>					0
<i>Edad > 50 años</i>					+ 1
<i>Edad < 50 años</i>					0

Tabla 2 (Continuación)

	Tipo hepatocelular	Tipo colestásico o mixto	Evaluación
Tratamiento concomitante			
- No o no información o tratamiento concomitante con incompatibilidad desde el inicio del tratamiento			0
- Tratamiento concomitante compatible o sugestiva desde el inicio del 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 "rechalege" o test validado)			- 3
Búsqueda de causas no relacionadas con fármacos			
<i>Grupo I (6 causas):</i>			
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	+ 2
		- Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas	+ 1
		- 4 o 5 causas del grupo I razonablemente descartadas	0
		- Menos de 4 causas del grupo I razonablemente descartadas	- 2
<i>Grupo II:</i>			
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.

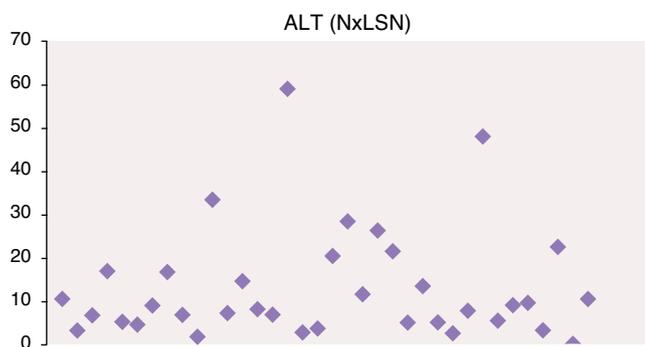


Figura 1 Valores máximos de ALT. ALT:alanino-aminotransferasa.

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.

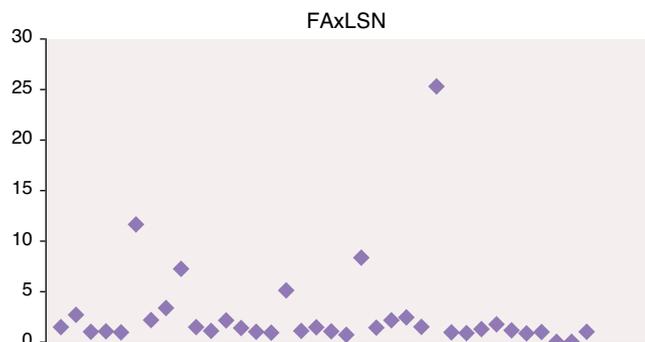


Figura 2 Valores máximos de fosfatasa alcalina. FAxLSN:fosfatasa alcalina por límite superior de la normalidad.



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

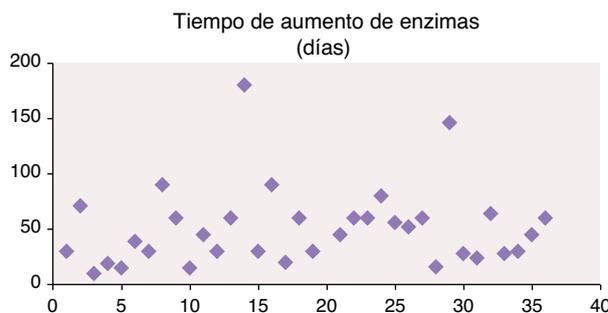


Figura 4 Días que se mantuvieron aumentadas las enzimas hepáticas.

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	Infección respiratoria
27	Hombre	6	Amoxicilina-clavulánico	6	Oral	Infección 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	Infección respiratoria
33	Hombre	120	Amoxicilina-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

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 glucuronooconjugación). 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 implanta 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 afectados 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354:731-9.
- 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. Bessmertny 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. *Pharmacoevidemiol 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. *Pharmacoevidemiol 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.