

Hepatitis agudas (virales y tóxicas)

Pilar Codoñer Franch⁽¹⁾, Luis de la Rubia Fernández⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Dr. Peset. Universidad de València. Valencia

⁽²⁾Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria

Codoñer Franch P, de la Rubia Fernández L. Hepatitis agudas (virales y tóxicas).
Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:253-263



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

RESUMEN

Las hepatitis virales agudas son consideradas infecciones autolimitadas producidas por un conjunto de virus hepatotropos. Tienen diversas vías de transmisión y diferentes características epidemiológicas. Su clínica es variable, dependiendo de la fase, desde síntomas inespecíficos a síntomas digestivos o aparición de ictericia. Aunque la mayoría de las hepatitis virales se resuelven espontáneamente, algunas tienden a cronificarse y, en muy pocos casos, se produce una evolución fulminante a fallo hepático. El diagnóstico se establece por la clínica y por las cifras de las enzimas hepáticas. El diagnóstico etiológico es importante para poder establecer un pronóstico acertado. La prevención es otro pilar fundamental del manejo y el tratamiento es fundamentalmente sintomático en la mayoría de las hepatitis virales agudas. La afectación hepática por tóxicos o medicamentos supone una de las principales causas dentro del diagnóstico diferencial a la hora de evaluar a un paciente con elevación de transaminasas o síndrome colestásico. El tratamiento de base supone la retirada del agente tóxico. Muchas veces el diagnóstico se ve confirmado tras la normalización de la función hepática una vez retirado este.

1. HEPATITIS VIRALES AGUDAS

La hepatitis vírica aguda es la causa más frecuente de enfermedad hepática en la infancia. Se trata de una inflamación del hígado a consecuencia de la infección por alguno de los virus productores de hepatitis, de duración inferior a los seis meses. Generalmente autolimitada,

puede evolucionar a enfermedad hepática crónica según la etiología y en algunos casos podría producir fallo hepático.

Su incidencia varía en función del área geográfica, nivel socioeconómico y medidas profilácticas. Su gravedad dependerá del estado inmunológico del niño, su estado nutricional

y la existencia de infecciones concomitantes o enfermedades de base.

La hepatitis vírica clásica está ocasionada por un grupo heterogéneo de virus denominados virus hepatotropos (virus con tropismo hepático) o **virus de hepatitis**. Se han descrito, entre otros, los virus de hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), E (VHE) y D (VHD o delta). Además, se han descrito otros virus como el virus de la hepatitis F (VHF), virus de la hepatitis G (VHG) y los virus transmitidos por transfusión (VTT), de menor importancia en las hepatitis agudas. Además, existe un pequeño porcentaje de hepatitis (5%) en las que no ha sido posible identificar el virus causante, denominándose hepatitis no A-G.

Otros virus de afectación predominantemente sistémica tienen también capacidad de inflamar el hígado de forma secundaria: virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y otros virus del grupo herpes y parvovirus. Su repercusión en pacientes inmunocompetentes suele ser escasa.

En este capítulo trataremos las hepatitis virales agudas producidas por virus que originan enfermedad hepática demostrada, como son el VHA, VHB, VHC, VHE, VHD y VHG.

1.1. Epidemiología

La vía de transmisión del VHA y VHE es la vía fecal-oral, generalmente por consumo de aguas contaminadas, estando también descrita la vía sexual. La hepatitis por VHC se transmite principalmente por vía parenteral, aunque también puede transmitirse por vía sexual (inferior al 5%) o vertical durante el parto, sobre todo si existe una co-infección por el virus de la in-

munodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, también existe un porcentaje no desdeñable de casos en los que no se identifica una vía de transmisión definida. En la actualidad, los virus B y D se transmiten principalmente por vía sexual (mayor riesgo en la adolescencia), vía parenteral y transmisión vertical (contagio a partir de madre con carga viral elevada en el momento del parto).

1.2. Clínica

Las manifestaciones clínicas son variadas pero similares en todas las hepatitis agudas: desde cuadros subclínicos o asintomáticos hasta cuadros clásicos de hepatitis aguda o incluso formas fulminantes, con fallo hepático, en las que la alteración del nivel de conciencia, la caída brusca de las cifras de transaminasas y la alteración en la hemostasia se consideran criterios de gravedad.

La clínica varía también según la edad del niño: a menor edad son más llamativos los síntomas gastrointestinales, mientras que la ictericia, coluria o acolia son más frecuentes en edades posteriores. Según la clínica acompañante:

- *Hepatitis abortivas o inaparentes*: los pacientes están asintomáticos y la única forma de detección es analítica.
- *Hepatitis anictéricas*: existen síntomas generales, pero falta la ictericia. Más frecuente en niños de uno a tres años.
- *Hepatitis colestásicas*: con ictericia importante, asociada a prurito de mayor o menor intensidad. Entre los datos de laboratorio destacan: fosfatasa alcalinas muy elevadas e hiperbilirrubinemia (predominio de

bilirrubina directa) que provoca incluso coloración verdínica. Suelen ser más prolongadas (duración mayor a un mes), pero esto no implica peor pronóstico.

- **Hepatitis recurrentes o en dos tiempos:** transcurren en forma de dos brotes de duración variable. Tras desaparecer los síntomas y normalizarse las transaminasas y otros exámenes de laboratorio, tiene lugar una recurrencia sin que exista ningún factor desencadenante conocido. Dicha recurrencia se manifiesta por nuevo aumento de las cifras de transaminasas, generalmente sin reaparición de la ictericia y sin síntomas relevantes. Este patrón aparece entre el 6 y 10% de los casos de hepatitis A. Su reconocimiento es importante para mantener las medidas higiénicas que limitan la difusión de la infección, ya que se ha demostrado la reaparición de la excreción fecal de virus en las fases de recaída. La presencia de dos brotes separados por dos a cinco semanas de mejoría clínica y de laboratorio, obliga a descartar la coinfección por virus B y D.
- **Hepatitis prolongadas:** duración mayor de dos meses sin exceder el año de evolución. No se acompaña de lesión crónica, si bien hay que descartar otra etiología desencadenante.
- **Hepatitis fulminante aguda:** Aparece insuficiencia hepática aguda en un porcentaje inferior al 1% de los casos, pero su gravedad es extrema. Existe un grave compromiso funcional hepático por necrosis masiva del parénquima asociado a encefalopatía en grado variable. Los hallazgos clínicos consisten en anorexia, ictericia progresiva e intensa, mal estado general, fiebre, náuseas, vómitos y

dolor abdominal localizado fundamentalmente en hipocondrio derecho por hepatomegalia dolorosa.

En la clínica clásica de la hepatitis aguda se distinguen **tres periodos:**

- **Periodo preictérico** en el que pueden aparecer *síntomas generales* a modo de cuadro pseudogripal junto a un exantema de diversos tipos, siendo el más frecuente el morbiliforme (sobre todo en el caso de VHB), o *síntomas digestivos* con anorexia precoz, náuseas, vómitos, diarrea, epigastralgia o dolor en hipocondrio y hepatomegalia dolorosa. Al final de este periodo se hace evidente la coluria.
- **Periodo de estado o icterico**, en el que van disminuyendo los síntomas previos, lo cual constituye un indicador de buena evolución. La ictericia es de intensidad variable, siendo a veces imperceptible. En pacientes no complicados la ictericia dura de una a dos semanas, durante las cuales se acentúa la coluria y la o incluso acolia. La hepatomegalia guarda paralelismo con la evolución de la enfermedad, pudiendo aparecer una discreta esplenomegalia. Pueden aparecer artralgias y lesiones dérmicas (por ejemplo, acrodermatitis pustulosa descrita por Giannotti y Crosti en Hepatitis B).
- El **periodo posictérico** es el periodo de convalecencia. Tiene duración variable, de dos a cuatro semanas, siendo más prolongado en niños mayores. En niños pequeños es prácticamente inexistente, ya que la recuperación es muy rápida. En este periodo desaparecen los síntomas previos, con vuelta progresiva a la normalidad clínica.

1.3. Diagnóstico bioquímico

Las **transaminasas o aminotransferasas**, tanto la glutámico oxalacético transaminasa (GOT) o aspartato aminotransferasa (AST), pero sobre todo la glutámico pirúvico transaminasa (GPT) o alanin aminotransferasa (ALT), son el mejor indicador de lesión hepática aguda, aunque sus niveles no se correlacionan con la gravedad. En las hepatitis agudas comienzan a elevarse a los 7-10 días desde el contagio y pueden alcanzar cifras de hasta 10-50 veces el valor normal, sobre todo en infección por VHA. En la infección por VHC las cifras alcanzan valores menores (200-600 UI/ml). Una vez se alcanza el periodo de convalecencia, las transaminasas disminuyen gradualmente en semanas o meses.

La **bilirrubina**, que va aumentando progresivamente durante 10-14 días, es otro dato bioquímico a tener en cuenta. Tanto la bilirrubina directa como la indirecta contribuyen a este aumento de bilirrubina total, si bien el predominante es el de la bilirrubina directa. Una vez alcanzado su pico máximo, disminuye de forma progresiva durante semanas o meses. Las **fosfatasa alcalinas** son generalmente normales, aunque niveles elevados se pueden encontrar en las formas colestásicas.

El tiempo de **protrombina** permite valorar la gravedad del daño hepático. Suele ser normal en las hepatitis agudas virales no complicadas. Puede estar alargado en procesos graves. Una prolongación del tiempo de protrombina significa daño intenso del parénquima hepático y posible evolución a fallo hepático fulminante, sobre todo si no responde a la administración de vitamina K.

Asimismo, niveles de **glucosa** muy bajos son frecuentes en situaciones de necrosis hepática masiva, aunque no es infrecuente niveles

bajos de glucosa en hepatitis no complicadas dado la escasa ingesta de estos niños por la anorexia acompañante.

En las hepatitis agudas no se suele producir alteración en las cifras de **proteínas séricas**, siendo conveniente solicitarlas ante agudización de un proceso crónico.

Para el **diagnóstico etiológico** de las hepatitis virales, se utilizan tanto técnicas serológicas como técnicas moleculares que van a mostrar genoma viral en los pacientes infectados. Se espe cifican posteriormente para cada virus cuando se describen estos.

1.4. Tratamiento

El tratamiento inicial de las hepatitis virales agudas es de carácter sintomático, conservador y de soporte, y dependerá del estado general del niño, al igual que la necesidad o no de hospitalización. Solo en el caso de hepatitis agudas por virus C postransfusional se ha demostrado útil la administración de interferón durante la fase aguda para conseguir disminuir la evolución a cronicidad.

El niño pequeño puede recuperar su actividad normal a las dos semanas, siendo el periodo de convalecencia más prolongado en adolescentes. La higiene del paciente y el aislamiento de excretas son un pilar fundamental para evitar la transmisión. Además, se intentará identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar una hepatitis fulminante.

No suele ser necesaria la hospitalización del niño salvo en lactantes o preescolares pequeños, así como en los que se sospeche curso grave o fulminante.

1.5. Profilaxis

La profilaxis es uno de los pilares fundamentales en el manejo de estas entidades, ya que ayuda a prevenir la transmisión, sobre todo en VHA y VHE. En las hepatitis de transmisión parenteral es recomendable el uso de métodos barrera durante la exposición a fluidos corporales potencialmente contaminantes (guantes, mascarillas o preservativos en caso de relaciones sexuales).

A continuación, se describen las características más importantes de los principales virus hepatotrofos causantes de hepatitis aguda.

1.5.1. *Virus hepatitis A*

Virus ARN icosaedro sin envoltura, mide aproximadamente 28 nm de diámetro y contiene 7.500 nucleótidos. Pertenece a la familia *Picornaviridae* del género hepatovirus y se han descrito hasta seis genotipos, pero solo un serotipo. Las infecciones por hepatitis A son la causa más común de hepatitis viral a nivel mundial. En los países en vías de desarrollo, con saneamiento e higiene deficientes, la mayoría de las infecciones ocurren entre niños pequeños y son asintomáticas. Casi el 100% de la población presenta anticuerpos frente a este virus en la primera década de la vida. Existen varios patrones epidemiológicos, desde los que suceden en países subdesarrollados de **endemidad elevada** (exposición en la infancia), a los que tienen lugar en países más desarrollados con elevado nivel socio-sanitario y **baja endemidad**, como es el caso de España, en los cuales el contagio suele ocurrir tras viajes a zonas endémicas. La tasa de prevalencia en España varía desde un 5% en niños hasta un 15% en adolescentes.

El VHA puede ser aislado en las heces del paciente durante la infección, siendo más difícil detectarlo en sangre dada su corta viremia. Su síntesis tiene lugar en el hepatocito de forma exclusiva.

La respuesta inmune humoral consiste en la aparición de anticuerpos IgM anti-VHA contra proteínas de la cápsida viral durante la incubación, persistiendo durante un periodo de tres a seis meses, por lo que su determinación presenta valor diagnóstico. Los anticuerpos IgG anti-VHA aparecen en la convalecencia y se mantienen de forma indefinida, confiriendo frente al virus *inmunidad de por vida* ante nuevos contactos.

La mortalidad relacionada con el VHA es baja y suele ser debida a casos de hepatitis fulminantes. El riesgo de fallo hepático aumenta con la edad y con la presencia de hepatopatía de base. La infección por VHA no cursa de forma crónica.

La vacunación a partir de virus inactivados y la gammaglobulina específica son muy eficaces en casos de exposición a contactos. La vacuna frente al VHA se administra en mayores de 12 meses (por presencia de anticuerpos maternos transmitidos que pueden interferir en la vacuna), en dos dosis separadas por 6 a 12 meses. Una dosis induce anticuerpos en el 95% de los individuos a las 2-4 semanas, confiriendo protección durante un año. Tras la segunda dosis el porcentaje de seroprotección es superior al 99%, confiriendo protección durante 10 a 20 años. En la población pediátrica estaría indicada en colectivos de riesgo como son aquellos con enfermedades hepáticas crónicas o candidatos a trasplante o en situación de riesgo de contagio. La profilaxis posexposición estaría indicada durante los primeros 14 días tras el contacto estrecho.

1.5.2. Virus hepatitis B

Es un virus ADN perteneciente a la familia *Hepadnaviridae* que presenta una estructura compleja de 42 nm: una **cubierta externa** (compuesta por proteínas, lípidos y carbohidratos) de 7 nm de tamaño y que corresponde al AgHBs o antígeno de superficie. La **nucleocápside** o estructura interna (*core*) de 28 nm de diámetro que contiene el ADN parcialmente bicatenario [una cadena larga (L-) con más de 3.000 nucleótidos, y una cadena corta (L+) de longitud variable] y dos enzimas, la ADN-polimerasa, responsable de la síntesis de ADN viral en las células infectadas, y una proteinkinasa encargada de la síntesis de la cadena larga. Contiene también una proteína, el antígeno core, que en el momento de la replicación se excreta a sangre y constituye el antígeno “e”.

Gracias a los programas de vacunación, su prevalencia está disminuyendo de forma global. Los casos pediátricos suelen ser niños inmigrantes o adoptados que no han recibido pauta vacunal o no han recibido profilaxis durante el parto de madres infectadas. Otro grupo sería los adolescentes con prácticas sexuales de riesgo, drogadictos o afines a prácticas de riesgo como son los *piercing* y tatuajes, entre otros. Si el contagio ha tenido lugar durante la infancia (neonatal o en menores de cinco años) la cronicidad de la enfermedad es elevada, hasta 90-95%, a diferencia de los adultos, que cronicifica en un 5%. La mayoría de los niños son diagnosticados en fase replicativa con AgHBe positivo. Se han descrito hasta ocho genotipos distintos (A, B, C, D, E, F, G y H), con implicación clínica y de respuesta al tratamiento, siendo los más prevalentes en nuestro país el A2, D2 y D3.

El virus no es citopático, es la propia respuesta inmune la que destruye el hepatocito infectado.

De la duración e intensidad de dicha respuesta inmune dependerán las manifestaciones clínicas y la gravedad. En pacientes inmunodeprimidos la infección pasará desapercibida, dado que no producirá clínica y tenderá a cronificarse.

Su contagiosidad es elevada, dependiendo de la presencia del VHB en sangre y la vía de transmisión varía según la prevalencia. En regiones de **endemicidad elevada** (China, Indonesia, África subsahariana, sudeste de Asia, islas del Pacífico), la transmisión vertical es la principal forma de transmisión. En regiones de **endemicidad intermedia** (Europa del Este, Europa del Norte, Japón, Mediterráneo, Oriente Medio, América Central y América del Sur), la infección puede producirse en cualquier edad, generalmente tras exposición percutánea. En regiones de **baja prevalencia** (América del Norte, Australia, Nueva Zelanda, Europa del Oeste), la transmisión es principalmente horizontal, siendo la transmisión sexual la más frecuente, seguido de los adictos a drogas por vía parenteral y por accidente laboral en personal sanitario.

Durante el curso agudo de la enfermedad se detecta el antígeno de superficie (AgHBs) al inicio del periodo de incubación (50-180 días), desapareciendo durante el periodo de estado o fase icterica. Su persistencia en el tiempo se relaciona con la cronicidad. Dicho antígeno desencadena la formación de anticuerpos anti-HBs (IgG, a partir de los tres meses desde la infección) cuya concentración es elevada y estable de forma indefinida cuando existe curación.

El anticuerpo que aparece de forma más precoz y que implica contacto con el virus es el anticuerpo frente a la cápside viral o antígeno del core (IgM anti-HBc primero e IgG anti-HBc después). Puede estar presente tanto en los cua-

dros agudos como crónicos. El antígeno “e” (AgHBe) está relacionado con la replicación del virus y, por tanto, a mayores cifras mayor riesgo de contagio; cuando es negativo al mes del inicio de los síntomas se relaciona con la curación. El anticuerpo anti-HBe aparece a los 5-6 meses en aquellos sujetos que han curado la infección. La cronicidad es el mayor problema que plantea la infección por el VHB dado el elevado riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma. El ADN viral puede detectarse mediante técnicas de hibridación o amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y permite valorar el grado de replicación del virus.

El periodo de incubación alcanza desde un mes a seis meses. La mayoría de los pacientes menores de cinco años están asintomáticos o cursan de forma. Por encima de esta edad, la incidencia de hepatitis clínica es mayor presentando síntomas poco específicos como dolor abdominal o pérdida de apetito. Puede tener, aunque no es frecuente, un curso fulminante con hepatitis icterica.

La vacunación y la gammaglobulina específica son muy eficaces en casos de exposición a contactos, al igual que ocurre en la infección por VHA. La vacunación induce respuesta en un 98% de los casos, siendo necesario control posvacunación solo en los hijos de madres con VHB. Se consideran títulos protectores de anticuerpos aquellos que se sitúan por encima de 10 mUI/ml, aunque si descienden con el tiempo en un individuo que previamente había seroconvertido, la memoria inmunológica persiste, no siendo necesaria la revacunación. salvo en los niños sometidos a diálisis. Se consideran factores relacionados con títulos de anticuerpos bajos la administración antes de los seis meses de la última dosis, recibir la primera do-

sis al nacimiento y el no cumplimiento del número de dosis.

En hijos de madres portadoras de VHB con AgHBs positivo en el momento del parto sería necesaria la administración intramuscular de gammaglobulina específica (0,5 ml) en las primeras 24 horas (a ser posible en las primeras 12 horas) junto a una primera dosis de vacuna. En la vacunación de estos lactantes se admiten pautas de cuatro dosis cuando reciban vacunación neonatal (0, 2, 4 y 6 meses). También se recomienda pauta 0, 2, 4 y 6 meses de vacuna frente a VHB en madres con serología desconocida y control subóptimo durante la gestación.

Existen circunstancias especiales, como es la punción accidental con objeto punzante contaminado con restos hemáticos, conocidos o no como contaminados por VHB, en niños no inmunes. Deberán ser tratados con una dosis de gammaglobulina intramuscular (0,06 ml/kg, máximo 5 ml) en las primeras 24 horas posexposición o en su defecto en los primeros siete días. Recibirán de forma simultánea una dosis de vacuna que se repetirá al mes y a los seis meses salvo si el niño ya estaba vacunado; en este caso solo se administraría una dosis de recuerdo.

La lactancia materna no está contraindicada en hijos de madre con VHB y AgHBs positivo siempre y cuando se lleve a cabo la profilaxis adecuada.

1.5.3. Virus hepatitis E

Virus ARN con genoma de 7.500 nucleótidos y 27 nm de diámetro de tamaño. Se han descrito cuatro genotipos de diferente prevalencia geográfica. La hepatitis VHE tiene baja prevalen-

cia en población pediátrica de nuestro medio (ocasiona infección aguda y autolimitada en adolescentes y niños mayores), aunque existen casos graves en mujeres embarazadas con una alta mortalidad.

Se transmite fundamentalmente vía fecalo-oral y puede surgir a modo de brotes en zonas endémicas o como casos esporádicos en personas que viajan a zonas con alta prevalencia. El periodo de incubación es corto (6 semanas), no evoluciona a cronicidad y en la mayoría es asintomática o subclínica. En inmunodeprimidos se han descrito casos aislados de cronificación.

El diagnóstico se basa en la presencia de IgM-anti VHE y en seroconversión de IgG-anti VHE y su profilaxis se basa en medidas higiénico-sanitarias.

2. HEPATITIS MEDICAMENTOSA Y TÓXICA

La afectación hepática por tóxicos o medicamentos (HTM) supone una de las principales causas dentro del diagnóstico diferencial a la hora de evaluar a un paciente con elevación de transaminasas o síndrome colestásico. Su incidencia real se desconoce ya que en muchos casos no presentan sintomatología y a nivel pediátrico es difícil de cuantificar.

2.1. Patogenia

El concepto de HTM incluye cualquier grado de afectación hepática, desde la simple elevación asintomática de transaminasas hasta el fallo hepático.

Desde un punto de vista conceptual, se han establecido tres grandes categorías de HTM.

1. Hepatotoxicidad **intrínseca** del fármaco, conocida y relacionada con la dosis administrada y con un periodo de latencia corto (horas, días), siendo su exponente más conocido el paracetamol. De otro lado están aquellas reacciones impredecibles (**idiosincrásicas**) que no dependen de la dosis administrada y que se presentan con periodos de latencia muy variables (días, semanas). Son el resultado de interacciones complejas, de factores genéticos, adquiridos y de respuesta de adaptación inmune asociado al HLA, no claramente explicadas por las vías metabólicas habituales. Aunque son menos frecuentes, son las que se presentan en la mayor parte de los medicamentos.
2. Patrón bioquímico observado en el paciente. Se han establecido tres patrones: necrosis hepatocelular, colestásico o mixto. Un cociente entre los valores de ALT y fosfatasa alcalina superior a cinco es indicativo de daño hepatocelular; si es inferior a dos de patrón colestásico y los valores intermedios definen el patrón mixto.
3. En función del mecanismo patogénico el daño puede clasificarse como inmune o no inmune. Si hay base inmune asocia fiebre, rash, eosinofilia, artralgias y puede detectarse la presencia de autoanticuerpos (64% pediatría). Existe generalmente un corto periodo de latencia y la sintomatología reaparece de manera precoz tras su reintroducción. Dentro de este grupo se encuentran medicamentos de uso común como amoxicilina, diclofenaco, fenitoína, atsomoxetina, azitromicina, lamotrigina y antidepresivos tricíclicos. En ocasiones resulta complicado diferenciar estos casos de la hepatitis autoinmune clásica si bien la ausencia de reactivación tras la retirada de la

medicación inmunosupresora descartaría las formas autoinmunes clásicas. Los que no presentan un mecanismo inmune suelen tener un periodo de latencia largo y variable, carecen de manifestaciones sistémicas y, en casos de reintroducción del fármaco, la detección del daño es más tardía.

2.2. Factores de riesgo

En el riesgo de los fármacos para desarrollar hepatotoxicidad influyen diferentes factores van desde la edad, el sexo, factores genéticos, la existencia de patología hepática previa hasta las propias características farmacodinámicas del producto.

Se ha relacionado una mayor edad con un mayor riesgo. Pero si exceptuamos situaciones concretas como son la mayor susceptibilidad al ácido valproico y los salicilatos (síndrome de Reye) en la infancia y a la isoniácida en adultos, existen numerosos factores de confusión, como es la polimedicación en los ancianos, y los más frecuentes controles analíticos en este grupo de edad.

Aunque estudios iniciales indicaban que el sexo femenino estaría más expuesto a presentar hepatotoxicidad, estudios poblacionales recientes y más amplios no han encontrado tal relación, salvo con algunos fármacos concretos (metildopa, nitrofurantoína, fenitoína, eritromicina, isoniácida, minociclina) y con el hecho de un mayor riesgo de desarrollar fallo hepático.

Es conocida la influencia de los factores genéticos sobre el metabolismo de los fármacos, así como su implicación en los mecanismos de daño y reparación tisular. Existe una especial sensibilidad de tipo familiar a los efectos tóxicos de los metabolitos generados por al-

gunos anticonvulsivantes. Además, también existe una mayor susceptibilidad de presentar hepatotoxicidad en personas que presentan ciertos haplotipos HLA de clase I y II cuando se les administra amoxicilina-clavulánico (fármaco mayormente implicado como responsable de hepatotoxicidad de mecanismo idiosincrático).

Por último, se ha postulado que la existencia de hepatopatía previa podría aumentar la toxicidad de algunos fármacos debido a la disminución de su metabolismo y aclaramiento. Esto se ha confirmado en pacientes con hepatitis crónica B o C en tratamiento con isoniácida o con algunos retrovirales. El consumo de alcohol carece de datos concluyentes como factor agravante, excepto para las sobredosis de paracetamol, metotrexate y halotano. Semejante situación puede aplicarse al hígado graso no alcohólico, con mayor riesgo de HTM relacionado con metotrexate y tamoxifeno.

2.3. Etiología

Respecto a la HTM en niños, los antibióticos son el principal grupo implicado (50% de casos), seguido de los fármacos para el sistema nervioso central (antiepilépticos, medicación para el TDAH, antidepresivos). Sin embargo, como fármaco aislado es la minociclina, empleada para el tratamiento del acné, el que acumula el 13% del total de casos. Como dato a añadir, la amoxicilina-clavulánico no se ha encontrado como causa importante en niños, a diferencia del basiliximab, en el que los únicos casos de hepatotoxicidad se han registrado en población pediátrica.

2.4. Diagnóstico

Establecer un diagnóstico con seguridad es con frecuencia complicado. En muchas ocasiones el

diagnóstico es de exclusión, por ello se deben descartar otras causas conocidas de afectación hepática. En la evaluación clínica de un paciente con elevación de transaminasas o colestasis no hay que olvidar una detallada anamnesis que recoja la ingesta de medicación, administración de productos de herboristería o el consumo de suplementos dietéticos. Se puede encontrar información detallada y actualizada de la toxicidad hepática de los diferentes fármacos en la página web del NIDDK (www.livertox.nih.gov).

Muchas veces el diagnóstico se ve confirmado tras la normalización de la función hepática una vez retirado el agente tóxico. El tiempo medio de normalización en adultos es de 30 días cuando hay un patrón de daño hepatocelular y de 38 días en el patrón colestásico o mixto. En población pediátrica se ha establecido un tiempo medio de 44 días para la normalización de las cifras de bilirrubina y de 119 días para las de ALT.

El papel de la biopsia hepática es controvertido para establecer el diagnóstico por la ausencia de lesiones histológicas específicas, debiéndose reservar para casos muy seleccionados. El patrón histológico más frecuente es la fibrosis, si bien en niños no se ha descrito evolución a cirrosis. Se ha sugerido realizar biopsia en aquellos casos en los que no haya disminuido un 50% la cifra de transaminasas en 1-2 meses, o un 50% en las cifras de bilirrubina y fosfatasa alcalina en los seis meses siguientes a la retirada del tóxico. Otra excepción sería en aquellos casos con dificultad para diferenciarlos de una hepatitis autoinmune clásica.

2.5. Tratamiento

El tratamiento se basa en la retirada del agente tóxico. Se ha sugerido que incrementos entre

tres y cinco veces el valor de referencia de transaminasas obligarían a un seguimiento frecuente (semanal, quincenal, mensual) de la función hepática. Cifras por encima de 10 veces el valor de referencia, obligarían a su retirada inmediata.

En aquellos casos con antídoto específico (como N-acetilcisteína para paracetamol o L-carnitina para el ácido valproico), se deberá administrar según pautas establecidas. En el resto, se debe realizar un seguimiento clínico y analítico estrecho dependiendo de la situación clínica de cada paciente. En general, se acepta que el uso de corticoides puede ser útil y en pauta corta (seis meses) en pacientes con sospecha de mecanismo inmune. No se disponen de suficientes datos que avalen el uso del ácido ursodeoxicólico en los pacientes con patrón colestásico. La reintroducción del fármaco sospechoso de haber causado la sintomatología debe ser evitada, salvo en aquellas situaciones clínicas que conlleven riesgo vital y en los que no disponemos de terapias alternativas eficaces, ya que la hepatotoxicidad puede reaparecer de forma más rápida, más grave y con mayor posibilidad de evolucionar a fallo hepático.

BIBLIOGRAFÍA

Hepatitis virales agudas

- Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of hepatitis e virus: recent advances in its diagnosis and management. *Int J Hepatol*. 2015; 2015: 872431.
- Aristegui Fernández J, Díez Domingo J, Marés Bermúdez J, Martínón Torres F. Vacunación frente a hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(2): 113-8.

- Lemon SM, Ott JJ, Van Damme P, Shouval D. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol.* 2018; 68(1): 167-84.
- Marugán de Miguelsanz MJ, Torres Hinojal MC. Hepatitis aguda. *Pediatr Integral.* 2015; 19(3): 198-204.
- Nannini P, Sokal EM. Hepatitis B: changing epidemiology and interventions. *Arch Dis Child.* 2017; 102(7): 676-80.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019; 70(6): 1222-61.
- Molleston JP, Fontana RJ, López MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: Results from the DILIN prospective study. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2011; 53: 182-9.
- Shi Q, Yang X, Greenshaw JJ, Salminen AT, Russo-tti GM, Salminen WF. Drug-Induced liver injury in children: Clinical observations, animal models, and regulatory status. *Int J Toxicol.* 2017; 36: 365-79.
- Zhu Y, Li Y, Wang J, Liu S, Wang L, Zhao Y, et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China. *Gut Liver.* 2015; 9: 525-33.

Hepatitis medicamentosa y tóxica

- Amin MN, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27: 625-33.