



ORIGINAL

Lesión hepática inducida por quimioterapia en niños



Emilia Urrutia-Maldonado^a, Ana Abril-Molina^b, María Alés-Palmer^c,
Jose María Gómez-Luque^c, Paloma Muñoz de Rueda^d y Esther Ocete-Hita^{e,*}

^a Servicio de Oncología Pediátrica, UGC médico quirúrgica de la infancia, Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves, Granada, España

^b UGC médico quirúrgica de la infancia, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

^d Instituto Biosanitario, Granada, España

^e UGC médico quirúrgica de la infancia, UCIP, Hospital Materno infantil Virgen de las Nieves, Universidad de Granada Ciber-EHD, Granada, España

Recibido el 25 de julio de 2018; aceptado el 9 de enero de 2019

Disponible en Internet el 15 de febrero de 2019

PALABRAS CLAVE

Hepatotoxicidad;
Quimioterapia;
Lesión hepática
inducida por
fármacos;
Niños

Resumen

Introducción: La lesión hepática inducida por fármacos debida a quimioterapia es una causa importante de morbilidad en enfermos oncológicos aunque sus manifestaciones clínicas son poco conocidas.

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue determinar las características (formas de presentación, gravedad y tipo de lesión) de la hepatotoxicidad por quimioterapia en niños tratados por cáncer.

Pacientes y método: Se incluyó en el estudio a un total de 22 enfermos oncológico en los que, tras descartar otras causas de aumento de transaminasas (infecciosa, metabólica, autoinmune o hereditaria), se concluye, según la escala de causalidad CIOMS, que se trata de un episodio posible, probable o definido de lesión hepática por fármacos.

Resultados: Todos los niños tuvieron más de un episodio de hepatotoxicidad, en total se analizan 98 episodios. Metotrexato fue el fármaco implicado con mayor frecuencia. El patrón histológico de daño predominante fue hepatocelular. Solo 2 episodios fueron clasificados de graves.

Conclusiones: La hepatotoxicidad idiosincrásica por quimioterapia es frecuente, la tendencia es a la recidiva con la reexposición y, aunque no suele tener consecuencias importantes, la elevada frecuencia hace aconsejable establecer algoritmos de seguridad estandarizados con controles muy estrictos de enzimas hepáticas durante los períodos de alto riesgo de quimioterapia.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: estherocete@ugr.es, ocete7@gmail.com (E. Ocete-Hita).

KEYWORDS

Hepatotoxicity;
Chemotherapy;
Drug-induced liver
injury;
Children

Chemotherapy-induced liver injury in children**Abstract**

Introduction: Drug-induced liver injury due to chemotherapy is an important cause of morbidity in cancer patients, although its clinical manifestations are poorly understood.

Objective: The objective of the present study was to determine the characteristics (forms of presentation, severity, and type of injury) of hepatotoxicity due to chemotherapy in children treated for cancer.

Patients and method: A total of 22 oncological patients were included in the study, after ruling out other causes of increased transaminases (infectious, metabolic, autoimmune, or hereditary), according to the CIOMS causality scale, it is concluded that it was a possible, probable or definite episode of hepatic injury by drugs.

Results: All children had more than one episode of hepatotoxicity, and a total of 98 episodes are analysed. Methotrexate was the most commonly implicated drug. The histological pattern of predominant damage was hepatocellular. Only 2 episodes were classified as serious.

Conclusions: Idiosyncratic hepatotoxicity due to chemotherapy is frequent, with a tendency to relapse with re-exposure. Although it does not usually have important consequences, the high frequency makes it advisable to establish standardised safety algorithms with very strict monitoring of liver enzymes during high periods of risk in chemotherapy.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) debida a quimioterapia es una causa importante de morbilidad en enfermos oncológicos. La mayoría de los casos de hepatotoxicidad inducida por la quimioterapia son idiosincrásicos y no tienen una firma clínica o histológica única que sea distinta de otros agentes que causan DILI¹. Los principales mecanismos subyacentes a la hepatotoxicidad relacionada con la quimioterapia se basan en la producción de metabolitos reactivos generados por reacciones de oxidación en fase I, daño inmunológico o alteraciones en la función mitocondrial. La hepatopatía subyacente y la afectación hepática por el propio tumor pueden ser modificadores importantes de la lesión hepática¹.

Debido a que los beneficios (remisión del cáncer) son altos, también lo son los riesgos que el oncólogo y el paciente deben estar dispuestos a asumir.

En cualquier caso, el daño relacionado con los fármacos utilizados para el cáncer todavía se evalúa mal debido a la subestimación clínica relativa y al difícil diagnóstico diferencial².

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna que representa el 25% de todas las neoplasias malignas en los niños^{3,4}. Aproximadamente, el 80% de todos los pacientes afectados se pueden curar, pero la resistencia a la terapia y sus efectos tóxicos siguen siendo problemas clínicos graves^{4,5}. Como resultado, el foco de la investigación está cambiando lentamente de tratar de aumentar las tasas de supervivencia a reducir las toxicidades relacionadas con la quimioterapia⁶. En la actualidad, la columna vertebral de la terapia de mantenimiento para LLA consiste en 6-mercaptopurina oral y metotrexato semanal³. A pesar de sus grandes beneficios, estos medicamentos están asociados

a altos grados de hepatotoxicidad y mielosupresión, que a menudo limitan su uso⁷. De hecho, la toxicidad de la quimioterapia es una causa común de morbimortalidad en niños con LLA, así como una fuente frecuente de secuelas a medio y largo plazo. Estos efectos adversos a menudo son consecuencia de la toxicidad directa en el tejido sano, como resultado de la baja especificidad mostrada por estos medicamentos y se vuelven más frecuentes a medida que se intensifica el tratamiento.

En este escenario, es obvio que cualquier factor capaz de modificar la farmacocinética o la farmacodinamia de los fármacos de quimioterapia tiene el potencial de ser crítico para la aparición de efectos adversos graves en los pacientes con LLA.

El objetivo del presente estudio fue determinar las características (formas de presentación, gravedad y tipo de lesión) de la hepatotoxicidad por quimioterapia en niños tratados por cáncer.

Pacientes y protocolo de estudio

Los niños incluidos en el presente estudio pertenecen al registro español de hepatopatías tóxicas en la población pediátrica. Se trata de un registro que comenzó a funcionar en Granada en el año 2008. A través de 3 proyectos financiados se han recogido 193 sospechas de hepatopatías tóxicas en niños. Este registro pretende realizar una vigilancia prospectiva de las hepatopatías asociadas a medicamentos y productos de herboristería en la población pediátrica mediante la creación de una red multicéntrica y multidisciplinaria para el estudio de la DILI en pediatría.

Una descripción detallada de la estructura operativa del registro, el registro de datos y la determinación de casos ha sido descrita en otra publicación⁸.

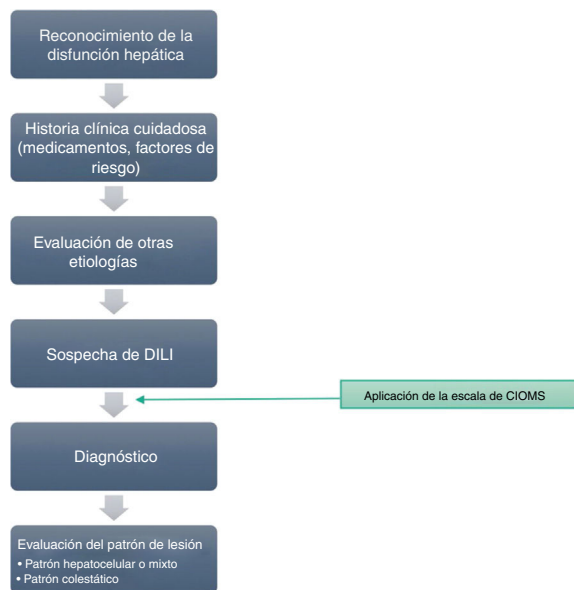


Figura 1 Algoritmo para el abordaje del diagnóstico de DILI.

Los criterios para DILI en el momento de las inclusiones de los niños en el estudio incluyen⁹ una relación cronológica entre la ingesta de medicamentos y el inicio de la hepatitis, así como la presencia de cualquiera de las siguientes condiciones: un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) de más de 5 veces superior al límite superior de la normalidad (LSN); un nivel de fosfatasa alcalina (ALP) de más de 2 veces por encima del LSN, o un nivel de ALT de más de 3 veces superior al LSN, con la elevación simultánea de los niveles de bilirrubina a más de 2 veces por encima del LSN. El patrón de lesión hepática se puede evaluar por el valor R , donde $R = (ALT/ULN) / (ALP/ULN)$, con $R \geq 5$, que refleja un patrón hepatocelular, $2 < R < 5$, que refleja un patrón mixto, y $R \leq 2$, que refleja un patrón colestático de lesión hepática.

Si se detecta una de las anteriores señales de alarma, los casos son notificados mediante un protocolo estructurado que descarta posibles causas alternativas. En todos los pacientes se obtiene una historia clínica detallada en lo que respecta a antecedentes de enfermedad biliar o hepática, así como información sobre factores de riesgo asociados a enfermedad hepática. Los marcadores serológicos de hepatitis aguda viral se determinan en todos los pacientes previamente al diagnóstico de hepatotoxicidad así como la ceruloplasmina sérica y una batería de autoanticuerpos relacionados con enfermedades hepáticas de origen autoinmune. El protocolo de trabajo se presenta en la figura 1.

Descartadas enfermedades infecciosas, metabólicas, autoinmunes y hereditarias, se han incluido aquellos casos que cumplían los criterios clínicos y, además, cuya evaluación de causalidad al fármaco haya sido estimada como *posible*, *probable* o *definida* por la escala de CIOMS/RUCAM⁹⁻¹¹, que evalúa los criterios cronológicos, el curso de la enfermedad, los factores de riesgo, la información disponible sobre hepatotoxicidad del medicamento, la exclusión de otras causas y la respuesta a la readministración del medicamento (tabla 1).

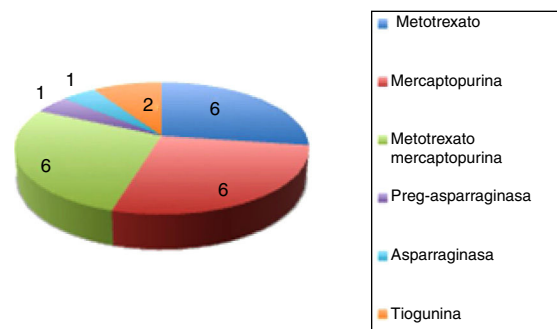


Figura 2 Fármaco implicado en el primer episodio de DILI.

Declaración de ética

El presente estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki. El proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética provincial. En todos los casos se firmó, por parte de los padres o tutores, el consentimiento informado para la inclusión del enfermo en el estudio.

Resultados

Se incluyó en el estudio a un total de 22 enfermos, 14 fueron hombres y 8 mujeres. La edad media fue de 5,45 años, con un rango de 1 a 13 años. En la tabla 2 se presentan las principales características epidemiológicas y analíticas de los pacientes.

Todos los niños tuvieron más de un episodio de DILI. En total, se analizan 98 episodios de hepatotoxicidad. Metotrexato fue el fármaco más implicado en los episodios de DILI, hasta en 94 de los 98 episodios intervino como fármaco implicado, de manera aislada en 62 (63,3%) de los episodios y combinado con mercaptopurina en 32 (32,6%). La dosis media acumulada de metotrexato en el momento de aparecer la DILI fue de 11.086,2 mg (70-34.578 mg).

La mayoría de los niños (19 de ellos, que representan un 86,4%) estaban en tratamiento por LLA, 2 pacientes (9%) presentaban un linfoma y un paciente (4,5%) estaba tratado de una histiocitosis.

El protocolo de tratamiento fue SHOP 2005 en 9 de los niños en tratamiento por LLA (47,3% de los niños con LLA) y SEHOP-Pethema 2014 en 10 de los pacientes con LLA (52,63%). El protocolo de tratamiento en los enfermos tratados por linfoma fue Euro-LB02.

En la figura 2 se representa el fármaco o combinación de fármacos que desencadenó DILI.

En cuanto al momento del tratamiento en el que aparece el primer episodio de DILI, en 6 enfermos fue en inducción, en 6 enfermos fue en consolidación, en 7 niños en mantenimiento, en 2 enfermos en reinducción y en un paciente en bloque AR-2.

El patrón de lesión predominante, basado en el valor R calculado a partir del primer análisis de muestra de sangre después del reconocimiento DILI, fue hepatocelular ($n = 90$), seguido de mixto ($n = 8$); no hubo ningún episodio colestático.

Los valores medios de AST fueron de 208,72 U/l (43-929), los de ALT 471,8 U/l (123-1.488) (fig. 3), ALP 240,72 U/l

Tabla 1 Escala de CIOMS/RUCAM

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		
Presencia					+1
Ausencia					0
Edad > 50 años					+1
Edad < 50 años					0
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 indicativo con el inicio del tratamiento					-2
● Tratamiento concomitante con evidencia para este efecto (positivo «rechallenge» o test validado)					-3
Búsqueda de causas no relacionadas con fármacos					
<i>Grupo I (6 causas)</i>			Todas las causas (grupos II y III) razonablemente descartadas		+2
<i>Reciente infección viral con VHA (IgM anti-VHA) o VHB (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)</i>			Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas		+1

Tabla 1 (continuación)

Búsqueda de causas no relacionadas con fármacos

Grupo II	4 o 5 causas del grupo I razonablemente descartadas.	0
Complicaciones de enfermedad subyacente: clínica o biológico	Menos de 4 causas del grupo I razonablemente descartadas	-2
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

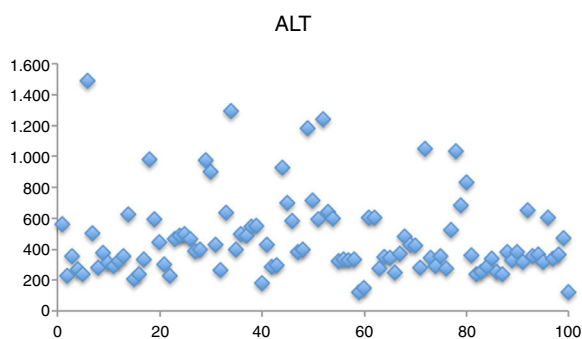


Figura 3 Valores de ALT en el momento del diagnóstico de DILI.

(63-402), gammaglutamil transpeptidasa 54,75 U/l (10-220) y bilirrubina 1,04 mg/dl (0,3-3,47).

Cuando se evaluó la causalidad según la escala de CIOMS¹², se encontró un diagnóstico de probabilidad como posible en un caso (4,5%), probable en 4 casos (18,2%) y muy probable o definida en 17 de los casos (77,3%)⁹.

En cuanto a la gravedad, solo 2 de los episodios presentaron coagulopatía y, por tanto, fueron calificados de graves¹³.

Se realizó ecografía en 18 pacientes, 3 presentaron patrón de esteatosis, 2 pacientes mostraron hepatomegalia y el resto de las ecografías no mostró hallazgos patológicos.

La clínica acompañante al aumento de enzimas hepáticas se muestra en la figura 4.

Con respecto a la actitud en el tratamiento que determinó el episodio de DILI, se decidió reducir la dosis y continuar el tratamiento en 42 de los episodios de hepatotoxicidad (42,8%) y en 46 (46,9%) ocasiones se decidió suspensión temporal del tratamiento con reducción de la dosis en el

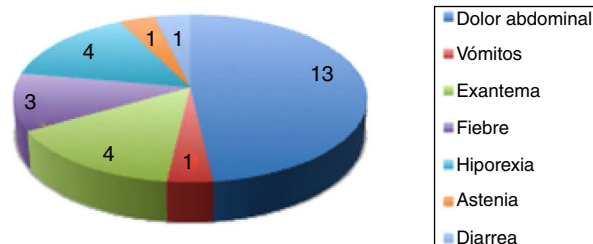


Figura 4 Síntomas acompañantes al aumento de transaminasas.

siguiente ciclo con el mismo fármaco. En 7 ocasiones (7,1%) se optó por suspensión temporal del tratamiento con retraso del siguiente ciclo que se realizó con una dosis reducida. Se decidió la interrupción total del tratamiento en un caso. En 3 episodios se mantuvo una actitud expectante y no se modificaron las dosis de tratamiento ni la secuencia del mismo.

Discusión

Pese a que la hepatotoxicidad por fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer es bien conocida, no existen trabajos en la literatura que hayan analizado los episodios de DILI en niños oncológicos de forma estandarizada como se ha realizado en el presente trabajo.

La selección de un régimen antineoplásico para un paciente de oncología se basa primero en la disponibilidad de medicamentos efectivos y, luego, en un equilibrio de las posibles toxicidades relacionadas con el tratamiento, con la condición clínica del paciente y las comorbilidades asociadas¹². Aunque la hipertransaminasemia se observan

Tabla 2 Características epidemiológicas y analíticas de los enfermos

Caso	Sexo	Edad	Enfermedad de base	N.º episodios	Fases tratamiento	Citostático	Dosis acumulada (unidades para Peg-asp, mg resto de fármacos)	ALT media, U/l	Gravedad	International normalized ratio
1	Varón	5	LLA	5	Consolidación, mantenimiento	MTX	12.935	331	No grave	Normal
2	Varón	4	LLA	3	Consolidación, mantenimiento	MTX	9.680	758,3	1 grave, 3 no graves	1,8
3	Varón	3	LLA	2	Mantenimiento	6-MP	2.790	347	No grave	Normal
4	Varón	5	LLA	3	Mantenimiento	MTX + 6-MP	19.100 + 14.332	324,7	No grave	Normal
5	Mujer	3	LLA	4	Inducción, mantenimiento	6-MP	4.120	353,5	No grave	Normal
6	Mujer	4	LLA	4	Consolidación, mantenimiento	MTX + 6-MP	7.801 + 3.612	581,7	No grave	Normal
7	Varón	7	LLA	10	Bloques AR, mantenimiento	Peg-asp, tioguanina, 6-MP	780 1.583,4, 10.695	523,3	No grave	Normal
8	Mujer	5	LLA	3	Mantenimiento	MTX + 6-MP	15.700 + 11.100	732,3	No grave	Normal
9	Varón	4	LLA	2	Mantenimiento	MTX + 6-MP	13.361 + 7812	447,5	No grave	Normal
10	Mujer	5	LLA	4	Inducción, reinducción, mantenimiento	6-MP	2.420	442,25	No grave	Normal
11	Varón	1	LLA	3	Mantenimiento	MTX + 6-MP	11.100 + 8.940	340	No grave	Normal
12	Varón	5	LLA	5	Consolidación, intensificación, mantenimiento	MTX	13.470	597,6	No grave	Normal
13	Mujer	3	LLA	6	Inducción, mantenimiento	6-MP	5.100	829,3	No grave	Normal
14	Mujer	12	LLA	4	Inducción, intensificación, mantenimiento	MTX	24.860	333,25	No grave	Normal
15	Varón	5	LLA	7	Inducción, intensificación, mantenimiento	ASP MTX + 6-MP	83.200, 8.471 + 18.085	353,7	No grave	Normal
16	Mujer	9	LLA	5	Reinducción, mantenimiento	Tioguanina, MTX	462, 22.344	392,8	No grave	Normal
17	Varón	6	LLA	4	Consolidación, intensificación, mantenimiento	MTX + 6-MP	11.370 + 3641	491,25	1 grave, 3 no graves	1,7
18	Varón	5	LLA	6	Inducción, mantenimiento	6-MP	13.512	617,8	No grave	Normal
19	Varón	3	Linfoma linfoblástico	7	Mantenimiento	MTX + 6-MP	13.200 + 12948	282,7	No grave	Normal
20	Varón	5	LLA	4	Inducción, mantenimiento	6-MP	6.123	354	No grave	Normal
21	Varón	13	Linfoma linfoblástico	4	Reinducción, mantenimiento	Tioguanina, MTX + 6-MP	1.344, 34.578 + 16.454	426,5	No grave	Normal
22	Varón	8	Histiocitosis	3	Mantenimiento	MTX + 6-MP	281 + 4752	436,3	No grave	Normal

ASP: asparaginasa; LLA: leucemia linfoblástica aguda; 6-MP: 6-mercaptopurina; MTX: metotrexato; Peg-asp: asparaginasa pegilada.

comúnmente en esta población de pacientes, la identificación de su etiología es a menudo difícil. La inmunosupresión, los fenómenos paraneoplásicos, las enfermedades infecciosas, las metástasis y la polifarmacia pueden ensombrecer la situación. Son necesarios protocolos estandarizados, como se ha realizado en este trabajo, para conocer mejor la toxicidad hepática de la quimioterapia.

Las 2 categorías principales de DILI son intrínsecas/dependientes de la dosis e idiosincrásicas/independientes de la dosis. La primera se refiere a fármacos que son capaces de causar daño hepático de manera predecible en humanos o en modelos animales cuando se administran en dosis suficientemente altas. El hecho de que la elevación de transaminasas se haya repetido en el 100% de los enfermos estudiados, a pesar de que en el 95,9% se redujo la dosis, induce a pensar que los episodios de hepatotoxicidad por quimioterapia son idiosincrásicos y, por tanto, independientes de las dosis.

Como el diagnóstico de DILI sigue siendo de exclusión, se trata de uno de los trastornos más difíciles que deben ser manejados por oncólogos pediátricos. Los mecanismos multifactoriales parecen ser la base de la DILI¹⁴. Los factores de riesgo relacionados con el fármaco desempeñan un factor importante; metotrexato fue el medicamento implicado en el 95,9% de los episodios de hepatotoxicidad observados en el presente estudio. De los factores de riesgo relacionados con el huésped, los episodios previos de DILI fueron los más importantes en nuestra población, pues, en todos los casos, se produjeron nuevos episodios al reintroducir el fármaco. Otros factores de tipo ambiental han sido relacionados también con la hepatotoxicidad en oncología: características metabólicas del paciente (p. ej., obesidad), el tipo de dieta, el consumo de alcohol, café y tabaco, la terapia multimedicamentosa, el estado inmunológico y el estado nutricional¹⁴⁻¹⁶. El presente estudio no puede poner de manifiesto estos factores ambientales por el bajo número de pacientes que integran la muestra. Son necesarios estudios multicéntricos amplios para determinar la importancia de los factores ambientales.

Después de un desafío positivo, los pacientes que reciben beneficios de un medicamento muy crítico para su enfermedad, o incluso para su vida como ocurre en los pacientes oncológicos, sin duda pueden ser considerados para la reexposición a fármacos¹⁷, como ocurrió con los pacientes analizados. Estudios clínicos prospectivos recientes, que examinan cientos de eventos de reintroducción, actualmente definen una nueva exposición positiva al fármaco como un nivel de ALT de $3-5 \times$ LSN o mayor, que generalmente ocurre mucho más rápidamente que la DILI inicial^{12,14,15}. La reexposición a fármacos puede ser apropiada para medicamentos críticos, cuando no hay alternativas más seguras disponibles y el beneficio objetivo del paciente excede su riesgo¹⁶.

Desde una perspectiva nosográfica, existe una propensión a tratar de distinguir los diversos patrones de daño hepático y asociar fármacos específicos con cada patrón. Sin embargo, no siempre es posible hacer tales asociaciones. El patrón clínico de hepatotoxicidad puede variar según la interacción entre los factores del fármaco (dosis, biodisponibilidad y duración del tratamiento) y los factores del huésped (edad, sexo y absorción del fármaco)¹⁸. El presente estudio no pudo poner de manifiesto diferencias

entre el patrón de DILI y los distintos fármacos, puesto que metotrexato intervino en la mayoría de los episodios (95,9%) de hepatotoxicidad, bien de forma aislada (63,3%) o asociado con mercaptopurina (32,6%). Además, el 91,8% de las reacciones fueron de tipo hepatotóxico. El patrón mixto fue raro (8,2%), sin haber detectado ninguna reacción de tipo colestásico.

Se han utilizado los marcadores tradicionales de daño hepático (ALT, ALP y bilirrubina); no obstante, hay que señalar que, en niños con cáncer, los patrones de daño hepático pueden estar determinados por las condiciones patológicas y eventos subyacentes descritos en la literatura tales como apoptosis, necrosis y necroptosis, inflamación, estrés oxidativo y activación del sistema inmunitario¹⁸. Son necesarios nuevos biomarcadores de DILI para la detección temprana de hepatotoxicidad, que, además, ayuden al diagnóstico más adecuado en las circunstancias que están presentes en enfermos oncológicos.

Recientemente, se ha publicado que la esteatosis hepática previa puede afectar a la susceptibilidad y los patrones de DILI¹⁹. No se conoce la importancia que pueda tener este hecho en la población pediátrica en la que la esteatosis hepática constituye la primera causa de hipertransaminasemia.

El diagnóstico de DILI se basa en el diagnóstico diferencial de exclusión de otras etiologías plausibles. En pacientes con cáncer tratados mediante tratamiento con terapias anticancerosas, la identificación de DILI grave es especialmente desafiante, debido a las complejidades de la polifarmacia anticancerosa y a que los mecanismos por los cuales las terapias anticancerígenas pueden causar daño hepático en individuos susceptibles no son todavía completamente conocidos²⁰⁻²². Este hecho condicionó que no hayan podido ser incluidos en el registro otros niños oncológicos con aumento de transaminasas pero sin que la escala de CIOMS los clasificara como posible DILI al perder peso la probabilidad por la enfermedad subyacente y los rigurosos criterios de selección.

A pesar de que se han establecido los criterios para estandarizar la lesión hepática, las modificaciones de la dosis a menudo se basan en el juicio clínico empírico. Por lo tanto, es esencial una comprensión exhaustiva de las manifestaciones hepatotóxicas de los agentes quimioterapéuticos más comunes²⁰. En el presente estudio, el clínico encargado de tratamiento decidió, en la mayoría de los casos (95,9%), la reducción de la dosis del fármaco, bien continuando la cadencia de tratamiento o retrasando la pauta siguiente. En el momento actual, no existen pautas establecidas para la decisión de la medida terapéutica más correcta ante la aparición de un episodio de DILI. Los oncólogos que intervinieron en el tratamiento de los niños del presente trabajo decidieron conductas terapéuticas distintas ante la hipertransaminasemia detectada (conducta expectante, mantener dosis y retrasar el ciclo posterior, disminución de dosis o retraso del ciclo posterior, fundamentalmente); no existió, pues criterio estandarizado.

La tasa de reintroducción positiva del 100% hace recomendar una reintroducción controlada y prudente de fármacos que han producido un primer episodio de DILI. Dos de los episodios de hepatotoxicidad han sido clasificados como graves, por lo que es necesario establecer algoritmos de seguridad estandarizados con controles muy estrictos de

enzimas hepáticas durante los períodos de alto riesgo. No consideramos la posibilidad de interrupción definitiva del fármaco que ha provocado un episodio de DILI por tratarse de medicamentos críticos, sin que existan alternativas seguras disponibles, de manera que el beneficio objetivo del paciente excede su riesgo.

Financiación

El presente estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (números de contrato: PI12 / 00378, SAS-PI-0239/2012, AC-0073-2013). CIBEREHD es financiado por el Instituto de Salud Carlos III. Las fuentes de financiamiento no tuvieron participación en el diseño del estudio; en la recopilación, análisis e interpretación de datos; en la redacción del informe o en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Thatishetty AV, Agresti N, O'Brien CB. Chemotherapy-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17:671–86.
2. Vincenzi B, Armento G, Spalato Ceruso M, Catania G, Lealos M, Santini D, et al. Drug-induced hepatotoxicity in cancer patients —implication for treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1219–38.
3. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2009;46:52–63.
4. Fernández-Delgado R. La oncología pediátrica: pasado, presente y futuro. *An Pediatr (Barc).* 2016;85:59–60.
5. Denton CC, Rawlins YA, Oberley MJ, Bhojwani D, Orgel E. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;65:e26891.
6. Baena-Gómez MA, Mora Matilla M, Lassaletta Atienza A, Andiñón Catalán M, Hernández Marqués C, Madero López L. Linfoma no Hodgkin: excelentes resultados a expensas de elevada toxicidad del tratamiento. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:381–7.
7. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: Clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36:503–17.
8. Ocete Hita E, Martín García JA, Gimenez Sanchez F, Flores Gonzalez JC, abril Molina A, Salmeron Escobar J, et al. Hepatotoxicity due to drugs or natural products in children. *An Pediatr.* 2013;78:248–59.
9. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:806–15.
10. 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.
11. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1331–6.
12. Barrett JS, Patel D, Dombrowsky E, Bajaj G, Skolnik JM. Risk assessment of drug interaction potential and concomitant dosing pattern on targeted toxicities in pediatric cancer patients. *AAPS J.* 2013;15:775–86.
13. Fontana RJ, Watkin PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: Rationale, design and conduct. *Drug Saf.* 2009;32:55–68.
14. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015;63:503–14.
15. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology.* 2014;146:914–28.
16. Ghabril M, Chalasani N, Björnsson E. Drug-induced liver injury: A clinical update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:222–6.
17. Hunt CM, Papay JI, Stanulovic V, Regev A. Drug rechallenge following drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2017;66:646–54.
18. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med.* 2016;28:9–16.
19. Mansfield AS, Rudek MA, Vulih D, Smith GL, Harris PJ, Ivy SP. The effect of hepatic impairment on outcomes in phase I. Clinical trials in cancer subjects. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5472–9.
20. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Seminars in Oncology.* 2006;33:50–67.
21. Senior JR. Unintended hepatic adverse events associated with cancer chemotherapy. *Toxicol Pathol.* 2010;38:142–7.
22. Parks D, Lin X, Painter JL, Cheng J, Hunt CM, Spraggs CF, et al. A proposed modification to Hy's law and Edish criteria in oncology clinical trials using aggregated historical data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:571–8.