

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

ÁREA DE FARMACOLOGÍA



**INFECCIÓN AGUDA POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS E EN PACIENTES CON SOSPECHA
DE DAÑO HEPÁTICO TÓXICO EN EL SPANISH
DILI REGISTRY**

TESIS DOCTORAL

JUDITH ADRIANA SANABRIA CABRERA


Málaga, Mayo de 2020





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Judith Adriana Sanabria Cabrera

 <http://orcid.org/0000-0002-7769-7008>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña JUDITH ADRIANA SANABRIA CABRERA

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA INVESTIGACION TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: INFECCIÓN AGUDA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS E EN PACIENTES CON SOSPECHA DE DAÑO HEPÁTICO TÓXICO EN EL SPANISH DILI REGISTRY

Realizada bajo la tutorización de M^a ISABEL LUCENA GONZÁLEZ y dirección de M^a ISABEL LUCENA GONZÁLEZ Y M^a MERCEDES ROBLES DIAZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 27 de MAYO de 2020

Fdo.: JUDITH SANABRIA CABRERA





D^a MARIA ISABEL LUCENA GONZÁLEZ, Catedrática en Farmacología, adscrita al Área de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

CERTIFICA

Que D^a. JUDITH ADRIANA SANABRIA CABRERA ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“Infección aguda por el virus de la Hepatitis E en pacientes con sospecha de daño hepático tóxico en el Spanish DLI Registry”**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a veinte siete de mayo de dos mil veinte.

María Isabel Lucena González

Fdo. Directora y Tutora de Tesis



D^a MARÍA MERCEDES ROBLES DÍAZ, Doctora por la Universidad de Málaga, adscrita al Área de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

CERTIFICA

Que D^a. JUDITH ADRIANA SANABRIA CABRERA ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“Infección aguda por el virus de la Hepatitis E en pacientes con sospecha de daño hepático tóxico en el Spanish DILI Registry”**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a veinte siete de mayo de dos mil veinte.

María Mercedes Robles Díaz

Fdo. Directora de Tesis Doctoral

*A mis padres y hermanas,
que pese a la distancia siempre han cuidado de mi*

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría expresar mi más amplio agradecimiento a la Dra. María Isabel Lucena González, por brindarme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral y pertenecer al Spanish DILI Registry. Por ser una fuente de inspiración y conocimiento. Agradezco su valiosa dirección para llevar a cabo este trabajo.

A la Dra. Mercedes Robles Díaz, un especial agradecimiento por su confianza depositada en mí. Por su apoyo constante, por todas las enseñanzas y la paciencia que me brindó durante la realización de esta tesis doctoral.

Quiero agradecer a familiares y amigos, el apoyo invaluable que me han brindado en todo momento para desarrollo de este proyecto. A mis padres y hermanas, por su paciencia y comprensión y por haber sido mi fuente de inspiración y soporte durante todos estos años. A mi amigos, por haberme acompañado en este largo recorrido.

Por último, agradecer a todos los profesionales que forman parte del Spanish DILI Registry, por su colaboración en la recopilación y envío de casos de toxicidad hepática.

ÍNDICE

I. Resumen.....	1
II. Introducción.....	4
III. Justificación, hipótesis y objetivos	20
IV. Material y métodos	23
V. Resultados.....	29
VI. Discusión.....	45
VII. Conclusiones.....	54
VIII. Bibliografía.....	56
Anexos.....	70

LISTADO DE ABREVIATURAS

Ag: Antígeno
ALT: Alanina aminotransferasa
AST: Aspartato aminotransferasa
BT: Bilirrubina total
CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences
CMV: Citomegalovirus
DILI: Drug induced liver injury
DILIN: Drug induced liver injury network
DM: Diabetes mellitus
DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EASL: European association for the study of the liver
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA: Fosfatasa alcalina
FHF: Fallo hepático fulminante
GGT: Gamma glutamil transferasa
HLA: Human leukocyte Antigen
HTA: Hipertensión arterial
INR: Ratio Internacional normalizado
IQR: Rango intercuartil
LSN: Límite superior de la normalidad
NET: Necrosis Epidérmica Tóxica
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
RUCAM: Roussel-Uclaf causality assessment method
SSJ: Síndrome de Steven Johnson
TH: Trasplante hepático
TP: Tiempo de protrombina
VEB: Virus de Epstein Barr
VHA: Virus de la hepatitis A
VHB: Virus de la hepatitis B
VHC: Virus de la hepatitis C
VHE: Virus de la hepatitis E
VHS: Virus herpes simple

I. RESUMEN

I. RESUMEN

Antecedentes y objetivos: el daño hepático inducido por fármacos también denominado DILI (Drug Induced Liver Injury), se presenta con un amplio espectro fenotípico que requiere un diagnóstico diferencial extenso. El virus de la hepatitis E (VHE) no se descarta sistemáticamente durante la evaluación de los casos de hepatitis aguda en España. Los objetivos del estudio fueron evaluar el papel de la infección por el VHE en los pacientes con sospecha de DILI y establecer características diferenciales entre pacientes con diagnóstico de DILI y los pacientes con hepatitis E.

Métodos: se realizó un análisis de 265 pacientes con sospecha de DILI que fueron enviados para su valoración al Spanish DILI Registry y 108 controles con perfiles hepáticos normales. Se analizó la presencia de anti-VHE IgG en suero de todos los sujetos. En aquellos con muestras de suero extraídas dentro de los 6 meses posteriores al inicio del daño hepático (n=144), se analizó por duplicado el antígeno y los anticuerpos anti-VHE IgM. Además, la RT-PCR (ARN-VHE) se realizó externamente en 8 pacientes. Se consideró infección aguda por VHE a los pacientes con transaminasas elevadas e IgM, Ag y/o ARN-VHE positivos. Se analizaron también características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes DILI y con infección aguda por el VHE.

Resultados: De 144 pacientes, 12 (8%) fueron positivos para anti-VHE IgM. Aunque la edad media fue mayor en los pacientes con hepatitis aguda E que en los pacientes DILI, no hubo diferencias estadísticamente significativas (61 vs 55 años, respectivamente). Dos de los 3 pacientes que presentaron cuadros más graves de hepatitis aguda E eran pacientes mayores, de 74 y 75 años, y con importantes comorbilidades. El tercero era una paciente de 26 años con antecedentes de dos trasplantes previos de hígado. Los pacientes con hepatitis E presentaron en términos generales una sintomatología clínica similar a los pacientes DILI. Adicionalmente, el 30% de los pacientes con hepatitis E presentó eosinofilia y el 25 % linfopenia. Las enfermedades hepáticas subyacentes (OR=23,4, $p<0,001$) y el pico AST >20 veces el límite superior normal (OR=10,9, $p = 0,002$) se asociaron con el diagnóstico de hepatitis E. La seroprevalencia (anti-VHE IgG+) general fue 35%, distribuido uniformemente entre pacientes con sospecha de DILI (34%) y controles (39%).

Conclusiones: El porcentaje de pacientes con hepatitis E es considerable en los pacientes con sospecha de DILI. En la infección aguda por hepatitis E así como en DILI, los

pacientes de edad avanzada pueden tener un cuadro clínico más severo, especialmente cuando tienen patología hepática subyacente. Los pacientes con hepatitis E, pueden presentar manifestaciones clínicas de inmunología de forma similar a los pacientes DILI por lo que, en ausencia de un diagnóstico serológico o microbiológico de VHE, la detección de estos signos y/o síntomas no ayudan a descartar un diagnóstico de VHE. La seroprevalencia del VHE es relativamente alta en España. Por todo lo anterior, se recomienda realizar una búsqueda activa para detectar una infección por el VHE en pacientes evaluados por sospecha de DILI, particularmente en pacientes de edad avanzada, con enfermedades hepáticas subyacentes y niveles altos de transaminasas.

II. INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCION

II.1. Preámbulo

El daño hepático inducido por fármacos o DILI por sus siglas del inglés (Drug-Induced Liver Injury), se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos (Navarro & Senior, 2006).

Existen dos tipos de daño hepático inducido por fármacos: intrínseco e idiosincrásico. El DILI intrínseco o dosis dependiente, es predecible y reproducible y ocurre con una minoría de fármacos. El ejemplo más característico es el daño hepático inducido por paracetamol. En cambio, el tipo idiosincrásico, ocurre de modo impredecible, y no es reproducible en animales de experimentación, se le asocian factores relacionados con la respuesta inmune y genéticos, entre otros (Dara et al., 2016; Dara et al., 2017). Este trabajo se enfocará principalmente en el daño hepático de tipo idiosincrásico.

DILI es un diagnóstico de exclusión por la ausencia de biomarcadores diagnósticos específicos, por ello, ante la sospecha de DILI deben descartarse causas alternativas de daño hepático. A pesar de que la infección aguda por el VHE es una de las principales causas mundiales de hepatitis viral aguda, que en los últimos años se ha descrito un número significativo de casos autóctonos en países industrializados (Capai et al., 2018; Aspinall et al., 2017) y que además existen estudios donde se evidencia que un porcentaje de pacientes con sospecha de DILI finalmente son diagnosticados con infección por el VHE (Dalton et al., 2007; Davern et al., 2011), éste no se descarta sistemáticamente durante la evaluación de los casos de DILI.

A continuación, se desarrollan los aspectos más importantes de cada entidad: DILI y hepatitis E.

II.2. Daño hepático idiosincrásico inducido por fármacos

El daño hepático inducido por fármacos es un problema de salud pública de primer orden, con un impacto importante no solo a nivel de población general sino también en la industria farmacéutica y agencias reguladoras. Puede ocasionar desde cuadros leves, hasta aquellos que requieren hospitalización e incluso producir fallo hepático fulminante con necesidad de trasplante (Reuben et al., 2010). Es la principal reacción adversa asociada a

medicamentos que motiva acciones como cese del desarrollo de fármacos en la fase preclínica o clínica, la denegación de la autorización de comercialización por parte de las agencias reguladoras y su retirada del mercado o la incorporación de restricciones en su uso en el periodo post autorización (Senior, 2007).

II.2.1 Epidemiología

Los datos de incidencia y prevalencia de DILI son difíciles de determinar dada la naturaleza de este tipo de reacción. La información disponible proviene mayoritariamente de estudios retrospectivos siendo, por lo tanto, importante considerar las limitaciones metodológicas inherentes a este tipo de diseño de investigación. En una base de datos hospitalaria de Suiza, se reportó que la prevalencia de DILI en el momento del ingreso hospitalario era de un 0,7% y la prevalencia general durante la hospitalización fue de 1,4% (Meier et al., 2005). En pacientes atendidos en consulta externas en Suecia y Reino Unido, se ha reportado una incidencia de 2,3 - 2,4 casos por 100.000 habitantes-años (De Valle et al., 2006; De Abajo et al., 2004). Las incidencias reportadas en estudio poblacionales varían desde 2,7 casos (Estados Unidos) (Vega et al., 2017), 14 casos (Francia) (Sgro et al., 2002), hasta 19 casos por 100,000 habitantes (Islandia) (Björnsson et al., 2013). Es importante destacar que las diferencias observadas pueden deberse a diferencias metodológicas como los criterios diagnósticos de DILI aplicados. Así, en el estudio de Vega et al. (2017), se utilizaron criterios más restrictivos de diagnóstico de DILI, lo que podrían explicar, en parte, la baja incidencia detectada. Información más actualizada proveniente de un estudio retrospectivo realizado en China, indica una incidencia anual estimada de 23,8 por 100.000 habitantes, la más alta reportada hasta la fecha (Shen et al., 2019).

II.2.2 Agentes causales

En Europa, así como en Estados Unidos, los medicamentos de uso común son la causa principal de DILI (Andrade et al., 2005; Björnsson et al., 2013; Chalasani et al., 2015) a diferencia de los países asiáticos (Wai et al., 2007; Shen et al., 2019) y latinoamérica (Andrade, 2019), donde las hierbas y los suplementos dietéticos son los principales agentes causales. Se ha identificado una serie de fármacos con potencial hepatotóxico reconocido, así como determinados fenotipos de DILI asociado a fármacos específicos (Andrade et al., 2019). Así mismo en la ficha técnica de cualquier fármaco se puede encontrar información relativa sobre la seguridad hepática, ya sea proveniente de

hallazgos durante sus distintas fases de desarrollo previas a su comercialización como información de estudios post autorización.

El principal grupo farmacológico asociado a DILI, son los antimicrobianos, dentro de los cuales destaca la amoxicilina-clavulánico que es responsable de hasta un 13% de los casos en los Registros de DILI (Andrade et al., 2005; Vega et al., 2017). En los estudios poblacionales prospectivos, los fármacos más implicados han sido los antiinflamatorios no esteroideos, agentes psicotrópicos, hipolipemiantes y antiinfecciosos en el estudio publicado por Sgro et al. (2002) en población francesa. Amoxicilina-clavulánico, diclofenaco y azatioprina en el estudio publicado por Björnsson et al. (2013) en población islandesa. Finalmente, en el estudio llevado a cabo por Vega et al. (2017), se reportó que el 36% de los casos de DILI estuvieron relacionados con antibióticos y un 43% a suplementos herbales y dietéticos. Adicionalmente, en un estudio realizado con la base de datos de atención primaria más grande de Reino Unido se observó que fármacos como la clorpromacina, azatioprina, diclofenaco y sulfasalazina presentan una alta incidencia de DILI, aproximadamente 1 caso por 1000 usuarios (De Abajo et al., 2004).

II.2.3 Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la toxicidad hepática son complejos y poco conocidos (Andrade et al., 2009). Se ha postulado que las características químicas del fármaco son factores determinantes y que podrían influir en la exposición del hígado frente a metabolitos reactivos produciendo un estrés celular y con el consiguiente daño a nivel celular o inducir a una respuesta adaptativa (Lorga et al., 2017; Nouredin & Kaplowitz, 2018). Por su parte, el estrés oxidativo puede ocasionar también una respuesta del sistema inmune innato que provoca a su vez, una estimulación del sistema inmune adaptativo en determinados sujetos genéticamente susceptibles (Nouredin & Kaplowitz, 2018). De hecho, se sabe que el sistema inmune adaptativo, representado por el complejo mayor de histocompatibilidad HLA (Human Leukocyte Antigen), podría desempeñar un papel clave desencadenando y/o modulando la respuesta frente al agente agresor. Se podría decir entonces que DILI es el resultado de un proceso complejo donde interacciona la inmunogenicidad del fármaco o sus metabolitos y la respuesta inmune del sujeto (Dara et al., 2016).

II.2.4 Factores de riesgo

Se han descrito una serie de características como la edad, el sexo y la patología subyacente, entre otros, como factores de riesgo relacionados a DILI.

La edad es uno de los principales factores de riesgo tradicionalmente asociados. De hecho, la escala utilizada para valorar la causalidad en los casos de sospecha de DILI, conocida como Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel-Uclaf causality assessment method (CIOMS/RUCAM), da una puntuación extra en el caso que el paciente tenga 55 años o más (Danan & Benichou, 1993). De hecho, en un estudio poblacional realizado en Islandia se encontró que la incidencia de DILI era hasta cinco veces mayor en pacientes mayores de 70 años en comparación con la población de 15 a 29 años (Björnsson et al., 2013). Sin embargo, actualmente existen dudas sobre este hecho, dado que esta afirmación no ha podido ser corroborada por los estudios de los Registros más importantes de DILI, tanto el Español (Lucena et al., 2009) como el Americano (Chalasanani et al., 2015). Por otra parte, hay información consistente que sugiere que la edad sería un factor de riesgo para determinados fármacos, como es el caso de isoniazida en pacientes de edad avanzada (Tostmann et al., 2008; Fountain et al., 2005; Boelsterli & Lee, 2014), o la hepatotoxicidad por ácido valproico en pacientes jóvenes (Bryant & Dreifuss, 1986; Felker et al., 2014).

Se considera que el género puede actuar como un factor que modula la respuesta del individuo frente al daño hepático, convirtiéndose no solo en un factor de susceptibilidad para DILI sino también determinante del tipo de daño que se produce a nivel celular (Lucena et al., 2009; Suzuki et al., 2017). Esto último se fundamenta en hallazgos histológicos, donde se observan diferentes patrones de inflamación y daño entre mujeres y hombres, y entre aquellas menopáusicas y no menopáusicas (Suzuki et al., 2017). Sin embargo, los datos provenientes de los Registro de DILI, así como de estudios poblacionales, no respaldan que el género sea un factor de riesgo, por la ausencia de diferencias significativas en el porcentaje de hombres y mujeres de las poblaciones estudiadas (Lucena et al., 2009; Chalasanani et al., 2015; Björnsson et al., 2013). Lo que sí se ha observado en dichos estudios es que el género puede actuar como factor pronóstico, dado que las mujeres tienen un riesgo mayor de evolucionar a fallo hepático (Reuben et al., 2010; Robles et al., 2014).

Se ha atribuido la raza como otro factor de riesgo principalmente por las variaciones genéticas encontradas en diferentes grupos étnicos. Sin embargo, habría que considerar otros factores como la epigenética, que podrían influir en la regulación genética; la dieta y la microbiota, cuyos roles aún no han sido elucidados en la fisiopatología de este tipo de reacción (Andrade et al., 2019). En estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) realizados en población caucásica del noroeste de Europa y de Norte América se ha podido observar una estrecha asociación entre la toxicidad hepática inducida por amoxicilina-clavulánico y los haplotipos HLA clase II, HLA-DRB1*15:01-DQB1*06:02, y una nueva asociación independiente con el alelo HLA clase I, HLA-A*02:01. Sin embargo, esta última asociación solo ha sido corroborada en pacientes del noroeste de Europa, pero no en población española (Lucena et al., 2011). Adicionalmente, en reacciones adversas cutáneas graves como el Síndrome Steven Johnson (SSJ) y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET), que pueden presentar afectación hepática de un 13 a un 33% de los casos (Sanabria et al., 2019), se han identificado ciertos polimorfismos genéticos asociados a carbamazepina, fenitoína y lamotrigina, como el haplotipo HLA-B*15:02; es importante destacar que dicha asociación ha sido identificada principalmente en población asiática (Man et al., 2007; Lim et al., 2008). Por su parte, en el Síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), en el cual la afectación hepática concomitante puede producirse hasta en un 80% de los casos, se han establecido asociaciones con polimorfismo genéticos con diversos fármacos, como por ejemplo el haplotipo HLA B*58:01 asociado a alopurinol (Gonçalo et al., 2013) Este mismo haplotipo también ha sido asociado a SSJ y NET (Tassaneeyakul et al., 2009).

II.2.5 Presentación clínica

II.2.5.1 Manifestaciones clínicas

La mayoría de las reacciones hepatotóxicas aparecen de forma asintomática o con síntomas inespecíficos, por lo que se descubren habitualmente por una elevación de los niveles de transaminasas alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) o de las enzimas de colestasis, gamma glutamil-transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) en la analítica sanguínea. Otros síntomas y signos como la fiebre, el exantema cutáneo y la eosinofilia en sangre periférica son datos sugestivos de inmunología que aparecen en un 20-25% de los casos de DILI (Andrade et al, 2005;

Chalasanani et al., 2015; Ibañez et al, 2002). Estas características aunque no están presentes en la mayoría de los pacientes DILI son importantes al poner en manifiesto el componente inmunoalérgico de este tipo de reacción y que debe ser considerado durante la evaluación de causalidad (Devarbhavi et al., 2010).

La manifestación más común de hepatotoxicidad es a través de un cuadro clínico que simula la hepatitis vírica aguda, con ictericia, náuseas, astenia y malestar o dolor abdominal, pero son posibles otras presentaciones (Andrade & Lucena, 2012).

II.2.5.2 Definición de caso y tipo de daño. Criterios bioquímicos

La detección y evaluación actual de DILI se basa en la medición de analitos que han sido utilizados durante décadas. De manera habitual se han considerado la actividad enzimática sérica de aminotransferasas, ALT y AST, FA y la bilirrubina total (BT) en suero.

La definición de caso ha variado a lo largo del tiempo, desde la propuesta de Benichou en el año 1990 (Benichou, 1990) hasta la propuesta en el año 2011, por parte del Consorcio Internacional de Expertos en DILI y que es una de las más reconocidas y que se utiliza en el ámbito académico (Aithal et al., 2011). Benichou consideraba como criterios de DILI un aumento ≥ 2 veces el valor límite superior de la normalidad (LSN) en términos de ALT o bilirrubina directa o un aumento en la combinación de AST, FA o BT, siempre que uno de ellos sea ≥ 2 veces el LSN. La propuesta de Aithal et al. (2011), contempla una armonización de criterios, bajo la cual la definición de caso incluye uno de los siguientes criterios: i) elevación de ALT ≥ 5 veces el LSN, ii) elevación FA ≥ 2 veces el LSN (particularmente con elevaciones acompañantes de GGT y en ausencia de patología ósea conocida que justifique un aumento de la FA) o iii) elevación de ALT ≥ 3 veces el LSN y elevación simultánea de la concentración de la BT superior a 2 veces el LSN. En pacientes que presenten una alteración del perfil hepático de forma previa al inicio del fármaco, el LSN se reemplaza por los valores basales medios recogidos antes del inicio del episodio de DILI y los aumentos deben ser proporcionales a esta línea basal alterada.

En relación con el tipo de daño, la lesión hepática se denomina “hepatocelular” (Hep) cuando hay un aumento de 5 veces o más en la ALT o cuando la ratio ALT/ALP (expresados ambos valores como múltiplos de su LSN) es 5 o más. Por su parte, la lesión

hepática se designa como “colestásica” (Col) cuando hay un aumento de 2 veces o más en ALP o cuando la ratio ALT/ALP (expresados ambos valores como múltiplos de su LSN) es 2 o menos. Cuando la ratio de ALT/ALP está entre 2 y 5, la lesión hepática se denomina “mixta” (Mix) (Aithal et al., 2011). Aunque existe una escasa correlación entre el tipo de daño y los hallazgos histopatológicos observados en biopsias hepáticas, se ha visto que los casos de DILI con tipo de daño hepatocelular se asociaron con un mayor grado de inflamación, necrosis y apoptosis en las biopsias hepáticas (Kleiner et al., 2014). En estos casos la inflamación portal, se caracterizaba por un mayor número de células plasmáticas y eosinófilos. En contraste, los pacientes con patrón colestásico presentaron una mayor colestasis canalicular. La distribución de los cambios histológicos en la lesión mixta fue más similar a la del tipo de daño colestásico que hepatocelular (Kleiner et al., 2014).

II.2.5.3 Fenotipo Clínico

Clínicamente, DILI puede asemejarse a casi cualquier forma de enfermedad hepática aguda o crónica. El patrón de daño se usa a menudo para evaluar la probabilidad de que una droga específica sea responsable, esto es así porque algunos fármacos producen típicamente un patrón de daño específico. En muchos casos el fármaco causa una clínica reconocible (Fontana et al, 2010). Por ejemplo, los esteroides anabolizantes normalmente inducen una elevación de transaminasas leve con una elevación muy importante de la bilirrubina (Robles et al, 2015), las sulfonamidas dan lugar a hepatitis inmunoalérgica de forma abrupta con un corto periodo de incubación, y la isoniazida produce una clínica de hepatitis aguda viral de 1 a 6 meses tras iniciar el tratamiento. La guía en toxicidad hepática elaborada por la European Association for the Study of the Liver (EASL) recoge todos los fenotipos descritos hasta la fecha, las características clínicas y los fármacos asociados. Dichos fenotipos incluyen desde el síndrome de DRESS, hepatitis autoinmune inducida por fármacos, cirrosis hepática, enfermedad veno-oclusiva, hasta cuadros de neoplasias entre otros (Andrade et al., 2019).

II.2.5.4 Historia natural y pronóstico

La mayoría de los pacientes que son diagnosticados de DILI presentan una recuperación completa, tanto clínica como analítica. Sin embargo, se ha descrito que un 11-15% de los casos puede evolucionar a cuadros severos, presentando fallo hepático fulminante acompañando de encefalopatía y coagulopatía (Reuben et al., 2010; Wai et

al., 2007). Existe un predictor de gravedad para los casos de DILI, denominado la Ley de Hy por su creador, Hy Zimmerman (1978), quién observó que los casos de DILI con patrón hepatocelular e ictericia tenían un porcentaje de desenlace fatal de al menos un 10% en comparación con la hepatitis aguda viral, en la que el porcentaje de fatalidad era del 1% o menor. Se puede considerar que la ley de Hy es un predictor sensible para detectar los casos con potencial para ocasionar un cuadro severo de hepatotoxicidad (Temple, 2006). Si está presente indica que el daño hepatocelular es lo suficientemente severo para producir una alteración de la función hepática, lo que puede generar que el paciente experimente un fallo hepático con un desenlace fatal o que requiera un trasplante hepático. El Spanish DILI Registry ha lanzado una propuesta de optimización de la ley de Hy, llamada nueva ley de Hy así como de un modelo predictivo de fallo hepático agudo en pacientes con DILI, que mejora el balance entre sensibilidad y especificidad para la predicción de fallo hepático fulminante (Robles et al., 2014).

II.2.5.5 Cronicidad

Aunque existen diferentes definiciones de cronicidad en DILI, tradicionalmente, los parámetros utilizados para definirla han tenido en consideración el tipo de daño. En los casos con patrón hepatocelular se ha definido como DILI agudo cuando el cuadro se soluciona antes de los 3 meses y crónico cuando las anormalidades bioquímicas persisten más allá de estos 3 meses. En cambio, en el tipo de patrón colestásico y mixto se define como agudo cuando el daño se resuelve antes de 6 meses y crónico cuando la duración es mayor. El porcentaje de pacientes que desarrollan un cuadro crónico varía entre los estudios realizados, pudiendo deberse a la utilización de diferentes criterios de cronicidad y a la duración del seguimiento que se ha realizado al paciente. Por ejemplo, entre los estudios que consideraron como criterio de DILI crónico entre 3 a 6 meses, los porcentajes variaron desde un 5,7-13,4% (Andrade et al., 2006; Björnsson et al., 2007). En un estudio reciente del Spanish DILI Registry se sugirió que el punto de corte que mejor definía la cronicidad en DILI sería los 12 meses, debido a la observación de que el 92% de los casos que se incluyeron en estudio se resolvieron por completo antes del año, considerándose finalmente como DILI crónico en esta cohorte sólo el 8% de pacientes. A diferencia de otros estudios, el tipo de daño no fue considerado como factor de riesgo para la cronicidad (Medina et al., 2016).

II.2.6 Diagnóstico y Evaluación de la causalidad

El diagnóstico de DILI constituye un importante desafío, debido a la baja frecuencia de esta reacción adversa, la baja sospecha clínica por parte de muchos médicos, y finalmente a que se debe realizar una cuidadosa exclusión de otras causas alternativas de daño hepático. Esto se ve agravado por la falta de biomarcadores específicos (laboratorio, radiológicos o histológicos) en la práctica clínica y la ausencia de modelos experimentales predictivos.

Ante la complejidad para realizar el diagnóstico de DILI, se propone que el establecimiento de causalidad se realice mediante un proceso secuencial “paso a paso” que requiere un alto índice de sospecha clínica y que está basado en la evidencia circunstancial de la exposición a un agente con potencial hepatotóxico y la exclusión de otras causas alternativas de daño hepático (Figura 1).

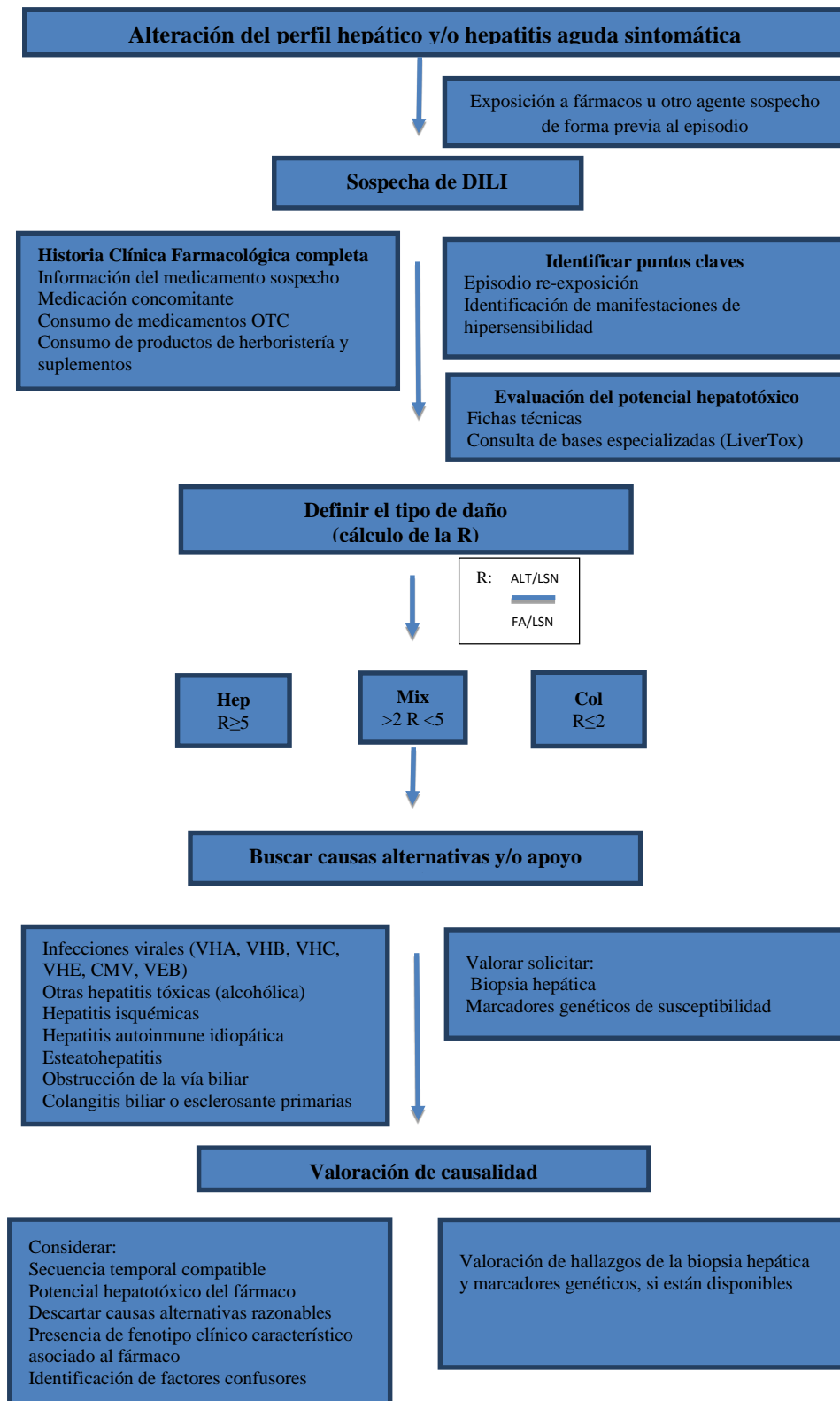


Figura 1. Aproximación gradual al diagnóstico de DILI (adaptado de la Guía de Toxicidad Hepática elaborada por la EASL) (Andrade et al., 2019). Abreviaturas: FA, fosfatasa alcalina; ALT, alanina aminotransferasa; Col, patrón de lesión colestásico; CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VHA, virus hepatitis A; VHB, virus hepatitis B; VHC, virus hepatitis C; Hep, patrón de lesión hepatocelular; VHE, virus hepatitis E; Mix, patrón de lesión mixta; OTC, medicamentos de venta libre; LSN, límite superior de la normalidad.

El abordaje inicial de su sospecha debe abarcar una historia clínica detallada que incluya un interrogatorio exhaustivo acerca de los antecedentes médicos y factores de riesgo, uso de fármacos prescritos o automedicados, y de sustancias no convencionales como medicina alternativa y herbales; adicionalmente, se debe indagar sobre el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas. Todos estos datos deben ir acompañados del tiempo de inicio del consumo para asociarlo temporalmente con la lesión hepática, sobre todo en los pacientes polimedcados. Lo anterior se debe complementar con los exámenes bioquímicos hepáticos usuales, las pruebas de coagulación estándar y albúmina, estos dos últimos para evaluar la función hepática y detectar los casos de fallo hepático que requieran trasplante inmediato. Otras pruebas que se solicitan son marcadores serológicos y las imágenes biliares de rutina .

II.2.6.1 Métodos de Evaluación de la causalidad

El establecimiento de la relación causal entre el fármaco sospecho y el evento clínico, es un factor determinante en el diagnóstico de cualquier reacción adversa. La valoración de la causalidad basada en el juicio clínico individual puede ser variable, lo cual deriva en una baja reproducibilidad y validez en los resultados (Kramer et al., 1981). Para abordar este problema y en un intento de asignar un valor cuantitativo uniforme a la imputabilidad de un agente en una reacción, en las últimas décadas se han desarrollado más de 20 métodos para la evaluación de causalidad de los efectos adversos secundarios a fármacos (Arimone et al., 2006). Estos métodos son útiles, pero ninguno es completamente satisfactorio y ni exento de limitaciones. Estos métodos incluyen el juicio clínico de expertos en la materia, y escalas diagnósticas, entre otros.

II.2.6.1.1 Opinión de expertos

En DILI, la opinión estructurada de expertos es considerada como una herramienta fundamental para el diagnóstico. El grupo de estudio Americano - DILIN (Drug Induced Liver Injury Network) ha intentado estandarizar la opinión de expertos para la evaluación de causalidad (Fontana et al., 2009; Rockey et al., 2010). La evaluación se realiza por 3 hepatólogos, los cuales revisan datos de laboratorio y clínicos recogidos prospectivamente. Cada revisor asigna independientemente una probabilidad en la atribución en una escala de 1 (definido) a 5 (poco probable) y posteriormente se realiza un consenso (Fontana et al., 2010). La evaluación de expertos tiene sus limitaciones, entre ellas su falta de reproducibilidad y que, además no se puede eximir el componente de

variabilidad inter-evaluador. La evaluación por el grupo de expertos podría tener un papel más protagónico en los casos de sospecha de toxicidad hepática relacionado con nuevos compuestos o moléculas, dado que la escala de CIOMS se adapta mejor a compuestos conocidos y bien caracterizados (Regev et al., 2014).

II.2.6.1.2 Escalas diagnósticas y específicas para DILI

Se han desarrollado varias escalas que permiten valorar la probabilidad de DILI. Entre ellas, la más ampliamente usada y validada es la CIOMS/RUCAM (Benichou, 1990; Danan & Benichou, 1993); esta permite clasificar el diagnóstico de DILI en definitivo, probable, posible, poco probable y descartado, según el patrón de lesión hepática (hepatocelular o colestásica/mixta), 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; este último criterio sólo se debe valorar si existe una re-exposición inadvertida, no se debe realizar voluntariamente para valorar si el fármaco vuelve a producir daño hepático por los riesgos que conlleva para el paciente (Anexo 1). Pese a que se trata de una herramienta fundamental para la evaluación de los casos de DILI, no está exenta de limitaciones. Entre ellas se sabe que puede existir una variabilidad inter-evaluador, y el hecho de que los fármacos nuevos sin potencial hepatotóxico conocido y los productos de herboristería (que no tienen ficha técnica) no se pueden evaluar adecuadamente con esta escala. Así mismo no contempla la exclusión de muchas causas alternativas de daño hepático como es el caso de la hepatitis E aguda, causa muy importante de hepatitis agudas tanto en países en vías de desarrollo como en países industrializados. Actualmente está bajo revisión, para abordar sus limitaciones y lanzar una propuesta de mejora.

II.2.6.1.2.1 Limitaciones principales de la escala de CIOMS

Información previa de la hepatotoxicidad del fármaco

Aunque prácticamente cualquier fármaco comercializado ha sido involucrado en algún caso de hepatotoxicidad, la capacidad de producir lesión hepática no es la misma para todos (Biour et al, 2000). Por ejemplo, medicamentos como digoxina, teofilina, insulina y la estreptomycin se han venido utilizando durante décadas sin aparecer datos de DILI. Por el contrario, sustancias como la isoniazida, el diclofenaco o la amoxicilina-

clavulánico han sido los compuestos más frecuentemente implicados en enfermedad hepática secundaria a medicamentos en las últimas décadas (Andrade et al., 2005; Biorjesson et al., 2013; Licata et al., 2017; de Lemos et al., 2016). Sin embargo, la información acerca de la probabilidad de causar lesión hepática es escasa o no viene de forma clara en las fichas técnicas de los productos. Con el fin de conocer y recabar información sobre el potencial hepatotóxico de un medicamento en concreto, se puede recurrir a las bases de datos de fármacos hepatotóxicos como “LiverTox”® (<http://LiverTox.nih.gov/>) (Hoofnagle, 2013). Sin embargo, los productos de herboristería y suplementos dietéticos carecen de ficha técnica y con frecuencia contienen múltiples ingredientes no siempre bien recogidos en su etiqueta (cuando tienen etiqueta). Por ese motivo, en la evaluación por CIOMS, en el apartado “Información previa de hepatotoxicidad del fármaco” deja de sumar 2 puntos en “Reacción recogida en la ficha técnica del producto” reduciendo así la puntuación final del score.

Los medicamentos con potencial hepatotóxico pueden tener características específicas propias o “firma” en cuanto a la temporalidad, tipo de lesión y las manifestaciones clínicas que producen, por lo tanto, aunque existe gran variabilidad interindividual, el conocimiento de estos datos es importante a la hora de la evaluación de casos de lesión hepática inducida por medicamentos (Aithal et al., 1999 ; Kaplowitz, 2004) . Por otro lado, también debe tenerse en cuenta que existen excepciones a dicha regla como ocurre por ejemplo con amoxicilina-clavulánico cuyo patrón más característico es el colestásico aunque también se han descrito casos de lesión hepatocelular e insuficiencia hepática aguda (Lucena et al., 2006)

II.2.6.2 Búsqueda y evaluación de causas de daño hepático alternativas (no farmacológicas)

La carencia de especificidad clínica y de laboratorio de las reacciones hepatotóxicas obliga a excluir otras causas de daño hepático. De forma tradicional, dicha evaluación incluye la realización de pruebas serológicas y/o de PCR de los virus hepatotropos A, B y C (anti-VHA IgM, AgHBs, anti-HBc IgM, anti-VHC, PCR-VHC), en un contexto sugestivo, también serología de citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y virus de herpes simple (anti-CMV, VEB y VHS 1 y 2 IgM). En casos de signos y síntomas de infección bacteriana (leucocitosis con neutrofilia y diarrea) se debe realizar serología bacteriana (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria*, *Coxiella*). Para descartar

complicaciones de una enfermedad hepática subyacente es importante la determinación de marcadores de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares-ANA, anticuerpos anti mitocondriales-AMA, anticuerpos anti-músculo liso AML y anticuerpos antimicrosomas del hígado y riñón de tipo I o Anti-LKM1) y marcadores metabólicos (ceruloplasmina, índice de saturación de transferrina, alfa-1-antitripsina) (Andrade et al., 2004; Benichou, 1990; Larrey, 2000). Así mismo también son importantes elementos de la historia clínica para el diagnóstico de exclusión, si se ha producido previamente una ingesta excesiva de alcohol, un fallo cardíaco, hipotensión, hipertermia o hipoxia, lo que puede causar hepatitis isquémica y daño hepatocelular o complicaciones como sepsis o nutrición parenteral que pueden dar lugar a daño hepático colestásico (Fontana et al., 2010). Por último, las pruebas de imagen como la ultrasonografía, la colangio-resonancia magnética, la tomografía computarizada de abdomen y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica ayudan a descartar lesiones neoplásicas, vasculares y patología de la vía biliar, de las cuales la más utilizada es la ecografía abdominal por su menor coste y riesgo. En el diagnóstico diferencial de DILI, el estudio de infección por VHE se ha recomendado por algunos autores sólo en caso de haber viajado a zonas endémicas (Andrade et al., 2004). Sin embargo, en la escala de CIOMS, entre las hepatitis virales a descartar no se incluye el VHE ni si quiera en esos casos. Esto puede dar lugar a que casos de hepatitis E, por coincidir con la toma de medicamentos y al no solicitarle una batería serológica de pruebas adecuadas, sean diagnosticados como DILI.

II.3. Infección por el virus de la hepatitis E

Como se mencionaba anteriormente, de forma habitual la exclusión de la infección por el VHE se realizaba únicamente en lugares de alta prevalencia o en caso de que hubiese antecedentes de viaje reciente a alguna zona endémica. Esto es debido a que la infección por el VHE se ha considerado tradicionalmente endémica en los países en desarrollo, y una condición rara en los países industrializados donde los casos agudos eran esporádicos y relacionados principalmente con viajes a zonas endémicas (casos importados) (Pérez et al., 2015). Sin embargo, en los últimos años se ha descrito un número significativo de casos autóctonos en países industrializados y hoy en día se considera una enfermedad emergente e incluso endémica en algunos países industrializados (Capai et al., 2018; Aspinall et al., 2017).

II.3.1 Epidemiología del VHE

El VHE es una de las principales causas mundiales de hepatitis viral aguda. La Organización Mundial de la Salud estima 20 millones de nuevos casos anuales, de los cuales 3,3 millones son sintomáticos y 44000 mueren . Así, el VHE es responsable de aproximadamente el 3,3% de la tasa de mortalidad total causada por las hepatitis virales (WHO, 2014). Se estima que el 5-15% de todas las hepatitis agudas son causadas por el VHE y algunos de estos casos se pueden diagnosticar erróneamente como otras hepatitis agudas o como hepatitis no filiadas (Clemente et al., 2016). Además, la infección por VHE es una causa reconocida de insuficiencia hepática aguda en los pacientes con daño hepático crónico y supone el 12% de las descompensaciones en estos pacientes (Shalimar et al., 2017).

La seroprevalencia informada de anti-VHE IgG, que indica infección previa, varía entre el 0,03% y el 52,2% en los países europeos según el área geográfica y método diagnóstico utilizado (Clemente et al., 2016; Lapa et al., 2015). En España, la tasa de seroprevalencia del VHE en 12 estudios realizados en el periodo 1995-2012 en diferentes grupos poblacionales fue inferior al 12%, excepto en una cohorte de trabajadores de la industria porcina, en la que se detectó una seroprevalencia del 18% (Echevarría et al., 2015). Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en el 2013 en Cataluña, con un número amplio de donantes de sangre, se reportó una seroprevalencia del 20% (Saudela et al., 2015), lo que sugiere un aumento de la seroprevalencia del VHE en España. Aunque, en otro estudio realizado en el mismo año, en pacientes con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), del centro-sur de España se informó una seroprevalencia menor, de un 9,8% (Rivero et al., 2015), esto quizá se explicaría por el menor tamaño de la cohorte y que se trata de un grupo de pacientes con una patología específica en comparación al estudio en donantes de sangre. Con respecto a la infección aguda por VHE, durante el período 2000-2013, en España se reportó en la literatura de 150 casos, provenientes mayoritariamente del norte de España (Echevarría et al., 2015). En un estudio español más reciente, se detectó que el 0,035% en donantes de sangre presentaban una viremia de VHE (Rivero et al., 2019), que es un porcentaje similar a lo reportado en países en los que la infección por el VHE se considera endémica (Boland et al., 2019; Dalton et al., 2014).

II.3.2 Rutas de transmisión

La principal ruta de transmisión es el consumo de agua contaminada en los países en desarrollo, mientras que la transmisión zoonótica ocurre más comúnmente en los países industrializados y, en cierta medida, también en los países en desarrollo. En España, se cree que cerdos y ciervos son los principales reservorios, seguidos por otras especies como jabalíes, ovejas, conejos y mariscos bivalvos (Echevarría et al., 2015). Sin embargo, la seroprevalencia en jabalíes parece ir aumentando hasta un 59% reportado en un estudio reciente (Wang et al., 2019). El consumo de productos de cerdo crudos o poco cocidos se considera un factor de riesgo para la infección por VHE en Europa (Aspinall et al., 2017). Otras vías de transmisión son la transfusión de hemoderivados infectados (Kraef et al., 2018), la transmisión vertical de una mujer embarazada a su feto (documentado en países en desarrollo) (Sharma et al., 2017; Khuroo et al., 2008; Kumar et al., 2004), y los donantes de órgano sólido (McPherson et al., 2018).

II.3.3 Presentación clínica

Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos, el VHE puede provocar insuficiencia hepática aguda, infección crónica y cirrosis, especialmente en pacientes con enfermedades hepáticas subyacentes y pacientes con estados inmunes alterados como el VIH (Kamar et al., 2008; Dalton et al., 2009). Los síntomas comunes son generalmente indistinguibles de otras hepatitis virales e incluyen diarrea, ictericia, anorexia, letargia, dolor abdominal y vómitos. Además, la infección por el VHE también puede ocasionar manifestaciones extrahepáticas, especialmente neurológicas y renales (Debing et al., 2016; Pischke et al., 2017).

III. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III.1. Justificación del estudio

En España, la infección por el VHE no se incluye de forma rutinaria en la evaluación de las hepatitis agudas, de hecho, hay varios centros hospitalarios en los cuales las pruebas serológicas o moleculares para el descarte del VHE, no están disponibles localmente y se tienen que externalizar a centros de referencia. Esto se ve agravado por la falta un método gold estándar para el diagnóstico de la hepatitis E y a la información limitada sobre la curva serológica y sus periodos de ventana. Todo ello contribuiría a que las infecciones por VHE se diagnostiquen erróneamente como casos de DILI en pacientes que hayan estado expuestos a tratamientos farmacológicos de forma previa al inicio de los síntomas. De hecho, se ha observado en estudios previos que la infección por el VHE se enmascara como DILI en un porcentaje no menospreciable de pacientes (Dalton et al., 2007; Davern et al., 2011).

Desde el año 2019, la EASL recomienda incluir el despistaje del VHE en la evaluación de todos los pacientes con hepatitis aguda. Además, recomienda usar una combinación de técnicas moleculares y serológicas para un correcto diagnóstico (Andrade et al., 2019).

III.2. Hipótesis

Se trata de un estudio observacional ambispectivo con información procedente del Spanish DILI Registry, en el que se establece la hipótesis de que existe un porcentaje de pacientes con hepatitis E entre los pacientes con sospecha inicial de daño hepático tóxico y que estos pueden tener un fenotipo clínico diferente.

III.3. Objetivos

III.3.1 Objetivo Principal

- Evaluar el papel de la infección por VHE en los pacientes con sospecha de DILI del Spanish DILI Registry.

III.3.2 Objetivos secundarios

- Identificar el porcentaje de pacientes con infección aguda por hepatitis E entre los pacientes con sospecha de DILI del Spanish DILI Registry.
- Establecer la seroprevalencia en este grupo de pacientes y en pacientes controles.
- Caracterizar el fenotipo clínico de los pacientes que fueron inicialmente sospechosos de DILI pero que finalmente fueron diagnosticado de infección aguda por VHE.
- Identificar las características diferenciales entre los pacientes DILI y los pacientes con infección aguda por VHE en cuanto a:
 - Edad de presentación e influencia de la misma en la presentación clínica y severidad.
 - Reacciones de hipersensibilidad asociadas.
 - Influencia de patología subyacente asociada.
 - Patrón de daño hepático.
 - Rango de elevación de enzimas de colestasis y transaminasas.
 - Severidad global en pacientes con DILI y pacientes con infección aguda por VHE.
 - Otras manifestaciones clínicas asociadas a cada diagnóstico.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS



IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional ambispectivo, en el que 265 pacientes con daño hepático agudo con sospecha de DILI fueron enviados para su evaluación al Spanish DILI Registry, y cuyas muestras fueron obtenidas durante el periodo 2009-2017, así como 108 controles con perfiles hepáticos normales incluidos durante el periodo 2009-2016. Los pacientes controles fueron incluidos desde las salas de extracciones del Hospital Virgen de la Victoria y se verificó de forma previa a su inclusión, que tuvieran un perfil hepático normal.

El Spanish DILI Registry, fundado en 1994 por RJA y MIL de la Universidad de Málaga es un proyecto colaborativo multicéntrico que se enfoca en identificar prospectivamente casos DILI, principalmente casos de DILI idiosincráticos. La estructura operativa y los procedimientos del registro, la recopilación de datos y la inscripción de casos se han publicado previamente (Andrade et al., 2005). Los datos clínicos correspondientes a cada paciente con DILI se recopilan mediante un protocolo estandarizado para garantizar que se recopile la información necesaria para adjudicar un caso como DILI: (1) historial detallado de medicamento(s), incluidos los suplementos herbales y dietéticos y los medicamentos de venta libre para establecer una relación temporal entre la ingesta inicial de medicamentos y la aparición de daño hepático y entre la interrupción del agente sospechoso y la resolución del daño hepático; (2) bioquímica, serología, imágenes y, si está disponible, datos histológicos para excluir causas alternativas de daño hepático; (3) desenlace de la reacción (Anexo 2).

Después de la evaluación por un grupo de expertos en DILI de los 265 casos enviados al Spanish DILI Registry, 193 pacientes fueron adjudicados como DILI y 72 fueron excluidos como casos relacionados con un medicamento debido a la información insuficiente para establecer un diagnóstico de suficiente seguridad de DILI o no presentar una relación temporal sugestiva entre el consumo de drogas y el inicio del daño hepático (daño hepático no DILI).

Tanto a los 265 casos como a los 108 controles se les realizó detección de anti-VHE IgG. Debido a que los anticuerpos IgM tienen una vida relativamente corta, solo 144 pacientes con muestras obtenidas dentro de los primeros seis meses de la detección

del daño hepático fueron seleccionados para la evaluación serológica de anti-VHE IgM. En este grupo de 144 pacientes con muestras obtenidas dentro de los 6 primeros meses del daño hepático se determinó también el antígeno (Ag) del VHE. Este grupo lo conformaban 89 pacientes adjudicados como casos de DILI y 55 como daño hepático no DILI.

El uso de muestras para investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Victoria en Málaga. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la recogida de muestras biológicas.

Criterios bioquímicos

Los criterios bioquímicos utilizados para el diagnóstico de DILI en este registro fueron los que inicialmente se establecieron por el CIOMS (Benichou, 1990) y que fueron posteriormente adaptados por Aithal et al. (2011) y se detallan en la introducción, sección “II.2.5.2 Definición de caso y tipo de daño. Criterios bioquímicos”.

Patrón de lesión hepática

El patrón de lesión hepática (hepatocelular, colestásica y mixta) se determinó calculando la relación (R) de ALT a FA a partir del primer análisis de sangre disponible después del reconocimiento DILI, utilizando múltiplos del LSN para ambos valores (Aithal et al., 2011)

$$R = (ALT/LSN) / (FA/LSN)$$

1. Lesión hepatocelular : $R \geq 5$.
2. Lesión colestásica: $R \leq 2$.
3. Lesión mixta: R entre 2 y 5.

Clasificación de gravedad

La gravedad de cada episodio DILI se evaluó utilizando el índice de gravedad definido por Aithal et al. (2011).

- Leve:** elevación de ALT y/o FA pero con BT <2 x LSN
- Moderado:** elevación de ALT y/o FA y BT ≥ 2 x LSN o síntomas hepáticos.
- Severo:** elevación de ALT y/o FA y BT ≥ 2 x LSN y, al menos, uno de los siguientes:
 - *Ratio Internacional Normalizado (INR) ≥ 1.5
 - *Ascitis y/o encefalopatía, duración de la enfermedad <26 semanas, y ausencia de cirrosis subyacente.
 - *Fallo de otro órgano debido al episodio de DILI (por ejemplo, renal o pulmonar)
- Fatal /trasplante hepático:** muerte o trasplante por el episodio de DILI.

El fallecimiento y la necesidad de trasplante de hígado se evaluaron en un máximo de 6 meses desde el inicio de DILI.

Crterios de inmunoalergia o hipersensibilidad

Las manifestaciones de hipersensibilidad se evaluaron en base a los criterios utilizados previamente por Andrade et al. (2005), y que además son criterios reconocidos por otros autores (Pirmohamed et al., 2011): incluyeron hallazgos clínicos o de laboratorio característico (fiebre, rash, eosinofilia en sangre o citopenia) y/o acompañado de hallazgos patológicos como infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos y/o formación de granulomas).

Evaluación serológica del VHE

Las muestras de suero se almacenaron a -80°C tras la extracción y hasta el momento del análisis. La detección de anticuerpos anti-VHE IgG y anti-VHE IgM se realizó mediante ELISA (Wantai, Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd), siguiendo las instrucciones del fabricante. Todas las muestras se analizaron para

detectar anti-VHE IgG y las muestras obtenidas dentro de los primeros seis meses desde el inicio del daño hepático también se analizaron para detectar anti-VHE IgM y Ag-VHE. Los positivos para anti-VHE IgM se confirmaron mediante inmunoblot (recomBlot VHE IgM , Mikrogen Diagnostik GmbH). La detección del Ag del VHE se realizó mediante ELISA (Wantai, Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd). Adicionalmente, se realizó RT-PCR (ARN-VHE) por un laboratorio externo, en ocho pacientes, la cual fue solicitada a criterio del médico responsable.

Para establecer el diagnóstico de infección por VHE se tuvo en consideración, un aumento de transaminasas y al menos uno de los siguientes criterios: anti-VHE IgM(+), Ag-VHE (+) o detección de ARN-VHE (Davern et al., 2011; Zhao et al., 2015).

IV. 2. Análisis estadístico

En el análisis estadístico de las variables de estudio se utilizaron tanto técnicas descriptivas como estadística diferencial.

Las características demográficas y clínicas se examinaron mediante estadística descriptiva. Se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado (χ^2) que se basa en la comparación de las frecuencias observadas frente a las frecuencias esperadas si ambas variables fueran independientes. Las variables continuas se expresaron como medias o medianas y se compararon mediante la prueba t de Student o ANOVA. En aquellas variables que no siguieron una distribución normal, se utilizaron análisis no paramétricos (prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis).

En todos los casos se consideró con significación estadística un valor p menor de 0.05. Las variables que se asociaron con la hepatitis E aguda en los análisis univariantes se incluyeron como posibles covariables en un modelo de regresión logística multivariante. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY).

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

V.1. Población incluida en el estudio

Los 265 pacientes sospechosos de DILI (193 adjudicados como casos de DILI y 72 excluidos) y 108 controles fueron incluidos en el estudio (Figura 2). Se realizaron comparaciones entre ambos grupos en base a características demográficas y clínicas. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, excepto por la ausencia de enfermedades hepáticas subyacentes en el grupo control (Tabla 1).

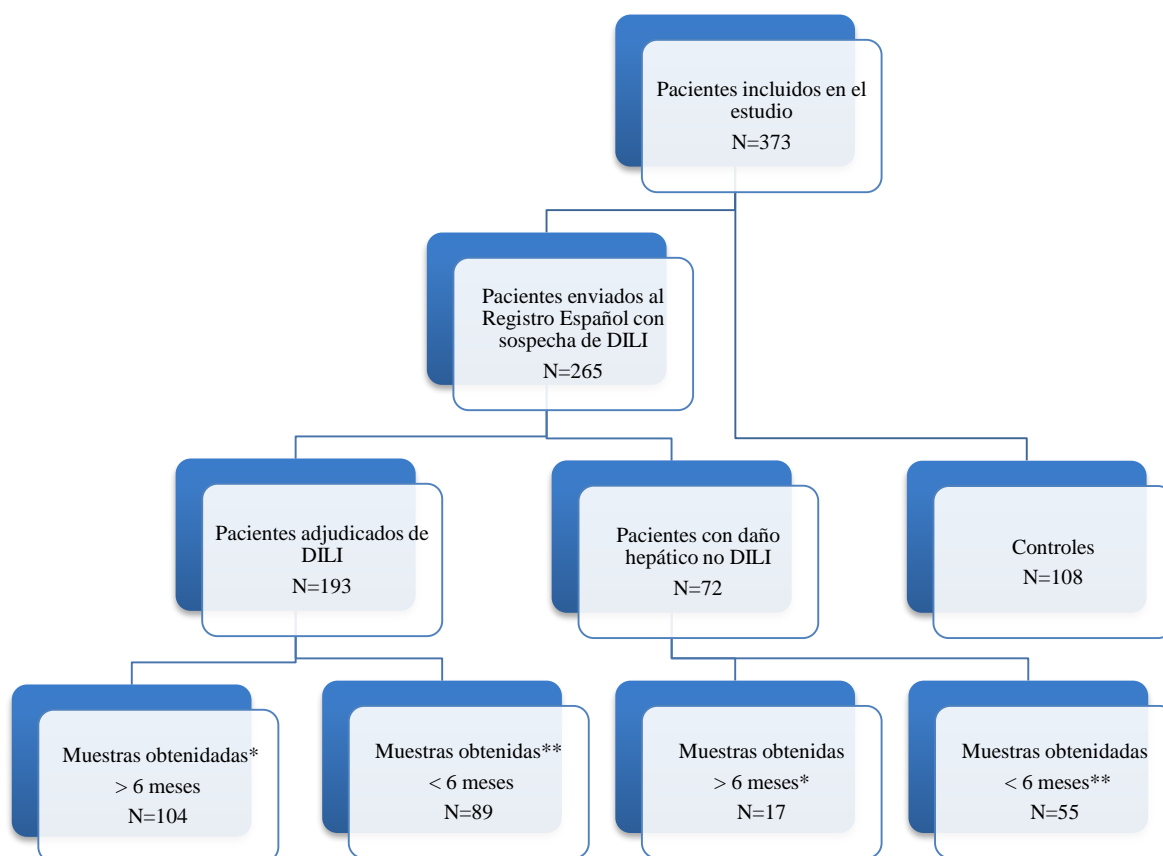


Figura 2. Pacientes incluidos en el estudio

*Pacientes con muestras obtenidas después de los seis primeros meses de iniciado el episodio.

**Pacientes con muestras obtenidas en los seis primeros meses de iniciado el episodio.

Tabla 1. Comparación de las características clínicas y demográficas entre los diferentes grupos de estudio: adjudicado como lesión hepática inducida por fármacos (adjudicado DILI), excluida como relacionada con los fármacos (daño hepático no DILI) y controles.

	Adjudicado DILI (N=193)	Daño hepático no DILI (N=72)	Controles (N=108)	Valor p
Edad (años), media \pm DE	53 \pm 18	54 \pm 18	49 \pm 17	0,090
Mujer, n (%)	86 (45)	41 (57)	60 (55)	0,091
Comorbilidad, n (%)				
Hipertensión Arterial	49 (28)	16 (22)	24 (22)	0,402
Diabetes	20 (10)	8 (11)	10 (9,3)	0,900
Dislipemias	30 (16)	9 (13)	15 (14)	0,805
Enfermedad hepática subyacente	16 (8,3)	11 (16)	0	<0,001
Enfermedad renal crónica	3 (1,6)	2 (2,8)	2 (1,9)	0,876
Enfermedad autoinmune	16 (8,3)	9 (13)	4 (3,7)	0,090
Hipotiroidismo	13 (6,7)	5 (6,9)	3 (2,8)	0,306
Neoplasia	11 (5,7)	4 (5,6)	4 (3,7)	0,727
Trasplante órgano	2 (1,0)	2 (2,8)	0	0,177

DE: desviación estándar

V. 2. Determinación de anti-VHE IgM y Ag-VHE

De los 265 pacientes con daño hepático agudo enviados al Spanish DILI Registry por sospecha de DILI, de 144 se obtuvieron muestras dentro de los 6 meses posteriores al inicio del episodio. De estos, 12 (8%) pacientes dieron positivo para anti-VHE IgM (ELISA (Wantai)) y fueron confirmados por inmunoblot (recomBlot VHE-IgM). No hubo discrepancias entre ambas pruebas. El Ag-VHE fue positivo en tres de los 144 pacientes analizados (2,08%), y el ARN-VHE fue positivo en dos de ocho pacientes evaluados (25%) (Tabla 2).

Tabla 2. Infección aguda por el virus de la hepatitis E (VHE) (IgM, Ag o ARN-VHE positivo) en 144 pacientes con muestras obtenidas dentro de los 6 meses posteriores al inicio del episodio y seroprevalencia de anti-VHE IgG en 265 pacientes sospechosos de DILI y 108 controles

	Pacientes enviados al SDR por sospechosa de DILI	Controles
Anti-VHE IgM +, n (%) (n=144)	12 (8,3) [†]	NA
Ag-VHE, n (%) (n=144)	3 (2,08) [‡]	NA
ARN-VHE, n(%) (n=8)	2 (25) [§]	NA
Anti-VHE IgG+, n (%)	89 (34) n=265	42 (39) n=108

[†]9 casos adjudicados como DILI y 3 casos como daño hepático no DILI

[‡]Todos los casos adjudicados como DILI

[§]Todos los casos adjudicados como DILI

Ig: inmunoglobulina; Ag: antígeno; NA: no aplicable; SDR: Spanish DILI Registry

V.3. Características diferenciales entre pacientes DILI y pacientes con infección aguda por el VHE

Para identificar las diferencias entre casos de DILI y de hepatitis E aguda, se consideraron como DILI todos los pacientes adjudicados como tal con muestras recogidas en los primeros 6 meses tras el inicio del episodio de daño hepático con anti-VHE IgM (-) (n=80), ningún paciente con anti-VHE IgM (-) tenía positivo el Ag o el ARN del VHE. El grupo de hepatitis aguda E lo conformaron los pacientes con IgM, Ag y/o ARN de VHE (+) procedentes tanto del grupo de adjudicados como DILI como del grupo de daño hepático no DILI (n=12). Se compararon los parámetros demográficos y clínicos entre los dos grupos. No se encontraron diferencias significativas en la edad o el sexo.

Con respecto al historial médico, encontramos un mayor porcentaje de pacientes con enfermedades hepáticas subyacentes (42% vs 5%, $p = 0,009$) y antecedente de trasplante previo de órganos sólidos (27% vs 0%, $p = 0,001$) en el grupo con hepatitis E aguda en comparación con pacientes adjudicados DILI anti-VHE IgM (-). Las pruebas de laboratorio mostraron que los valores máximos medios de ALT y AST expresados respecto al LSN fueron mayores en el primer grupo (31 vs 11, $p = 0,018$ y 30 vs 6, $p = 0,055$, respectivamente). No se encontraron diferencias en los valores de BT o FA entre los grupos. Del mismo modo, no se detectaron diferencias en el patrón de lesión hepática o gravedad entre los grupos (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de parámetros demográficos, clínicos y de laboratorio entre hepatitis E aguda (IgM+) y pacientes adjudicados como DILI (IgM-) con muestras recogidas dentro de los 6 meses desde el inicio de la lesión hepática.

	Hepatitis E aguda IgM+ (N=12)	Adjudicado DILI IgM- (N=80)	Valor p
Edad (años), media \pm DE	61 (16)	55 (19)	0,222
Mujer, n (%)	5 (42)	34 (43)	0,957
Comorbilidad, n (%)			
Hipertensión Arterial	5 (42)	22 (29)	0,501
Diabetes	3 (25)	9 (11)	0,590
Dislipemias	4 (33)	8 (10)	0,047
Enfermedad hepática subyacente	5 (42)	4 (5,0)	0,009
Enfermedad renal crónica	0	3 (3,8)	1,000
Enfermedad autoinmune	1 (8,3)	2 (2,5)	0,324
Hipotiridismo	0	8 (10)	0,590
Neoplasia	1 (8,3)	6 (7,5)	1,000
Trasplante órgano sólido	3 (27)	0	0,001
Patrón de daño, n (%)			
Hepatoceleular	8 (67)	39 (50)	0,654
Colestásico	3 (25)	23 (29)	
Mixto	1 (8,3)	16 (21)	
Gravedad, n (%)			
Leve	2 (16)	21 (27)	0,103
Moderado	7 (58)	52 (66)	
Severo	2 (16)	6 (7,6)	
Fatal/trasplante hepático	1 (8,3)	0	
Pico parámetros laboratorio (x LSN) mediana (IQR 25-75)			
BT	8 (3-17)	8 (2-14)	0,943
ALT	31 (16-68)	11 (6-24)	0,018
AST	30 (3-53)	6 (3-19)	0,055
FA	2 (2-3)	2 (1-2)	0,171

BT; bilirrubina total; FA: fosfatasa alcalina; ALT: alaninaaminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; IQR: rango intercuartil; DE: desviación estándar; LSN: límite superior de la normalidad; Ig: Immunoglobulina; índice de gravedad, Leve: elevación ALT/FA con BT < 2 mg/dl; Moderado: elevación ALT/FA con BT ≥ 2 g/dl; Severo: elevación ALT/FA y una de las siguientes: ascitis, encefalopatía, INR $> 1,5$ y/o otro fallo de órgano por DILI; Fatal: muerte o trasplante por DILI.

En un modelo de regresión logística, las enfermedades hepáticas subyacentes y el pico de AST > 20 x LSN se asociaron con hepatitis E aguda (OR = 23,4; IC del 95%: 3,9-205, $p < 0,001$ y OR = 10,9; IC del 95% 2,4- 77, $p = 0,002$, respectivamente).

V.4 Características clínicas y parámetros de laboratorio de los pacientes con hepatitis E

De 12 pacientes con hepatitis E aguda, 11 eran caucásicos y uno era árabe. En relación a la edad, 9 (75%) de los 12 pacientes tenían una edad igual o mayor a 60 años, la edad media fue de 61 años. Hubo un ligero predominio del sexo masculino (58%). La mayoría de los pacientes (58%) tenían comorbilidades importantes, incluyendo cirrosis hepática (dos), enfermedad hepática alcohólica (una), cáncer de próstata (uno) y otras afecciones médicas importantes (dos pacientes con antecedentes de trasplante de hígado y un paciente con antecedentes trasplante pulmonar, en todos se descartó el rechazo del injerto). La mayoría de los pacientes (83%) eran sintomáticos, y solo dos pacientes tenían elevaciones asintomáticas del perfil hepático. Los síntomas clínicos incluyeron dolor abdominal, náuseas, anorexia, astenia, coluria, ictericia, prurito, dolor en las articulaciones, diarrea, mialgia, fiebre y malestar general. En relación a las manifestaciones típicas de hipersensibilidad a parte de la fiebre (en 2 pacientes, en estos casos justificados por la infección viral más que como manifestaciones de hipersensibilidad), 4 pacientes presentaron eosinofilia, 3 en sangre periférica y 1 en biopsia únicamente, ningún paciente presentó rash. Adicionalmente, hubo 3 pacientes que presentaron linfopenia. Según la gravedad, dos (17%) fueron leves, siete (58%) fueron moderados, dos (17%) fueron severos y uno (8%) desarrolló un fallo hepático fulminante (FHF) que requirió un trasplante de hígado. De los tres pacientes con cuadros más graves, dos pacientes tenían más de 70 años (cuadro severo) y una paciente de 26 años (FHF/necesidad de trasplante) tenía antecedentes de patología hepática subyacente (2 trasplantes hepáticos previos).

De los 144 pacientes evaluados para Ag-VHE, solo tres fueron positivos. El ARN-VHE se realizó en ocho pacientes, de los cuales dos (25%) resultaron positivos. En las tablas 4 y 5 se muestra la información sobre demografía, datos clínicos y parámetros de laboratorio, incluida la serología y la detección de ARN-VHE de los 12 pacientes con infección aguda por el VHE

Tabla 4. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con infección por hepatitis E aguda.

Caso	Edad/ Sexo	Historia Médica	Fármaco sospechoso	Latencia (días)	Tratamiento (días)
1	49/F	Historia médica no relevante	Paracetamol	1	1
2	74/M	DM, HTA, infarto agudo miocardio	Cefditoreno	41	6
3	26/F	TH debido a enfermedad de Wilson Retrasplante por isquemia hepática	Dexketoprofeno	5	7
4	71/M	HTA, osteoartrosis	Isoniazida	33	41
5	35/F	Historia médica no relevante	Eritromicina	30	3
6	75/M	TH por enfermedad alcohólica, HTA, EPOC	Amoxicilina	4	7
7	75/M	HTA, DM, DLP, EPOC, fibrilación auricular, cáncer de próstata, cirrosis de etiología desconocida	Amoxicilina- clavulánico	77	10
8	63/M	HTA, DM, dislipemia, obesidad, consumo moderado de alcohol	Productos de Herboristería	1	30
9	60/M	Historia médica no relevante	Amoxicilina- clavulánico	30	10
10	63/M	Trasplante de pulmón y alcoholismo	Voriconazol	5	15
11	64/F	Cirrosis de etiología desconocida	Amoxicilina- clavulánico	28	7
12	71/F	Fibrilación auricular, DLP, hipertiroidismo	Carbimazol	203	211

M: Hombre; F: Mujer; DM: Diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica DLP: dislipemia; TH: trasplante hepático.

Tabla 5. Datos clínicos y parámetros de laboratorio (en el momento de diagnóstico) en pacientes con infección aguda de Hepatitis E (VHE)

Caso	BT (IU/L)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	FA (IU/L)	TP (%)	Patrón de daño hepático [†] (hallazgos de biopsia hepática)	Severidad	Tiempo de resolución (días)	ARN VHE	Ag VHE	Comentarios
1	3,1	1657	1063	378	63	Hep	Moderado	31	-	+	Neutropenia moderada, plaquetopenia leve, anemia moderada, eosinofilia periférica
2	4,7	4191	2702	166	45	Hep (colestasis y necrosis submasiva)	Severo	173	+	+	Fallo renal y hepático Linfopenia
3	13,4	1178	1561	29	45	Hep (Necrosis submasiva de explante hepático, nódulos de regeneración y colestasis severa)	Fatal	Trasplante hepático	-	-	
4	2,4	699	239	229	ND	Hep	Moderado	94	-	-	
5	5,8	2469	969	195	71	Hep	Moderado	138	ND	-	Eosinofilia periférica
6	8,5	2517	1685	NA	70	Hep (hepatitis colestásica)	Moderado	181	+	-	Tratamiento con ribavirina Linfopenia y plaquetopenia Eosinofilia en biopsia
7	16,8	668	1000	420	29	Col	Severo	164	-	+	Fallo renal agudo Linfopenia a y eosinofilia periférica
8	8,0	1004	339	286	ND	Hep	Moderado	89	-	-	
9	7,9	3866	1832	276	62	Hep	Moderado	77	-	-	
10	ND	103	49	285	100	Col	Leve	51	ND	-	
11	5,5	104	112	300	ND	Col	Moderado	408	ND	-	
12	0,9	386	125	339	ND	Mix	Leve	51	ND	-	

Hep: Hepatocelular; Col: Colestásico; Mix: Mixto; ND: no disponible. Índice de severidad, Leve: ALT/FA elevada cumpliendo los criterios de DILI con bilirrubina total <2 mg/dl; Moderado: ALT/FA elevada con bilirrubina total ≥ 2 g/dl; Severo: ALT/FA elevada y uno de los siguientes criterios: ascitis, encefalopatía, INR >1,5 y/o otro fallo de órgano debido a DILI; Fatal: muerte o trasplante hepático debido a DILI

[†]Patrón de daño hepático calculado por R (ratio): ALT+LSN/FA+LSN; donde $R \leq 2$ se considera daño colestásico, $R \geq 5$ se considera daño hepatocelular y $2 < R < 5$ se considera daño mixto

A continuación, se realiza una descripción detallada de los pacientes con infección aguda por VHE (transaminasas elevadas, anti-VHE IgM, Ag y/o PCR VHE +).

V.5. Descripción detallada de cada caso clínico de hepatitis E aguda

Caso Clínico nº1

Mujer caucásica de 49 años sin hábitos tóxicos y con antecedente de hipertensión arterial (HTA). Acudió a urgencias presentando picos de fiebre de hasta 40°C, astenia, dolor abdominal, náuseas, anorexia y pérdida de peso (5-6 kg) en la última semana. Tres días antes del inicio de la sintomatología, se le había aplicado inyecciones de ácido hialurónico en los labios. Al día siguiente, presentó fiebre y astenia, por lo que se automedicó con aproximadamente 7 g de paracetamol a lo largo del día. Un día después presentó dolor abdominal y náuseas. Los análisis de urgencia revelaron una AST: 1840 UI/L (LSN: 40 UI/L); BT: 2,2 mg/dl (LSN: 1,1 mg/dl); INR de 1,3. En el hemograma se evidenció anemia fluctuante, una neutropenia hasta de 800 neutrófilos/ μ L (valor normal (VN): 1,8-8,0 $\times 10^3/\mu$ L), eosinofilia hasta de un 11,30% (VN:0,80-4,90%), y plaquetopenia 136 $\times 10^3/\mu$ L en una determinación (VN:140.000-450.000 μ L). Dado que estaba clínicamente estable, fue dada de alta en urgencias y se indicó seguimiento ambulatorio estrecho. Las pruebas complementarias incluyeron, serología para VHA, VHB, VHC, VEB, VHS, CMV, panel de autoinmunidad con resultados negativos, y una ecografía abdominal sin hallazgos patológicos. Inicialmente, se sospechó un daño hepático inducido por paracetamol y se obtuvieron muestras para el estudio. Tras aplicar la escala de CIOMS se obtuvo una puntuación de 8 puntos (probable). El perfil hepático retornó a sus valores normales un mes después. En las muestras obtenidas para estudio que se analizaron se detectó la presencia de anti-VHE IgM e IgG (+), así como del Ag-VHE (+) mientras que el ARN-VHE fue negativo.

Caso Clínico nº2

Varón caucásico de 74 años con antecedentes de alergias a las sulfamidas, HTA, diabetes mellitus tipo 2 e infarto de miocardio. Recibió tratamiento con cefditoreno 200 mg/12 h durante 6 días como profilaxis después de la escisión de un queratoacantoma en la frente. Tras 41 días, el paciente desarrolló astenia y coluria, adicionalmente se encontraba irritable y tenía dificultades para realizar sus actividades diaria. En las pruebas complementarias se evidenció una alteración del perfil hepático: ALT: 4191 UI/L (LSN:

40 UI/L); AST: 2702 UI/L (LSN: 40 UI/L); FA: 166 UI/L (LSN: 117 UI/L); BT: 4,7 mg/dl (LSN <1,1 mg/dl); INR: 1,6 (LSN: 1,2). En el hemograma se observó una linfopenia leve en una determinación aislada de 17,6% (VN: 19,60 a 40,80%). Las serología para VHA, VHB, VHC, VIH y el panel de autoinmunidad fueron negativos. La ecografía abdominal reveló una dilatación mínima del conducto biliar intrahepático y una cantidad moderada de líquido libre en la pelvis. En la resonancia magnética no se evidenció dilatación de la vía biliar. Los hallazgos de la biopsia hepática realizada fueron una reacción ductular extensa, colestasis y necrosis submasiva. Durante la hospitalización, el estado del paciente empeoró llegando a presentar un cuadro hepático severo, caracterizado por ascitis, coagulopatía (INR 1,9), niveles elevados de BT (20 mg/dl) e hipoalbuminemia 2,68 g/dl (normal >3,4 g/dl) e insuficiencia renal creatinina 3,05 mg/dl. Un mes después del ingreso, tras mejora de la función hepática y renal el paciente fue dado de alta. Inicialmente se sospechó de daño hepático inducido por cefditoreno y se recogieron muestras de sangre para el estudio. Tras aplicar la escala de CIOMS se consideró incompatible por el prolongado tiempo (mayor de 15 días) entre fin del tratamiento con cefditoreno e inicio del daño. Al analizar las muestras recogidas, éstas fueron positivas para anti-VHE IgM e IgG (+), ARN-VHE (+) y Ag-VHE (+).

Caso Clínico nº3

Mujer árabe de 26 años con antecedentes médicos de trasplante ortotópico de hígado a los 16 años debido a la enfermedad de Wilson y re-trasplante posterior a las 2 semanas por un cuadro de isquemia hepática, en tratamiento con ciclosporina, furosemida y espirolactona. Acude a urgencias presentando orina oscura e ictericia en los últimos dos días. La paciente había tomado desketoprofeno por un dolor abdominal durante los últimos 7 días. Al ingreso, el análisis de laboratorio se encontró una actividad de protrombina de 45%; AST 1561 UI/L, (LSN: 40 UI/L); ALT 1178 UI/L, (LSN: 40 UI/L); FA 299 UI/L (LSN: 117 UI/L); BT 13,41 mg/dl (LSN <1,1 mg/dl). La BT alcanzó cifras de 24,25 mg/dl. El hemograma presentaba pancitopenia que estaba ya presente antes del inicio del episodio debido a la hipertensión portal y esplenomegalia que presentaba la paciente de base. La ecografía hepática mostró un tamaño y ecogenicidad normal del hígado, se evidenció una dilatación portal (20 mm) y esplenomegalia (20 cm). Las serologías para VHA, VHB, VHC, así como el panel de autoinmunidad fueron negativos. Se evidenció en la biopsia hepática una hepatitis colestática aguda con necrosis confluyente. Se sospechó de daño hepático inducido por desketoprofeno y se obtuvieron

muestras para el estudio. Tras aplicar la escala CIOMS se obtuvo una puntuación de 8 (probable). El cuadro clínico se complicó con una hemorragia digestiva alta, insuficiencia hepática y renal, requiriendo ingreso urgente en la Unidad de Cuidados Intensivos. La paciente fue re-trasplantada un mes después del ingreso sin presentar complicaciones en el post operatorio. Posteriormente, tras analizar las muestras obtenidas, se detectó que eran positivas para anti-VHE IgM e IgG, mientras que el Ag-VHE fue negativo y el ARN-VHE fue negativo.

Caso Clínico nº4

Mujer caucásica de 71 años, con antecedentes médicos de alergia a metamizol y penicilina, así como hipertensión arterial. En tratamiento profiláctico con isoniazida para la tuberculosis pulmonar. La paciente comenzó con astenia, pérdida de peso y malestar, un mes y medio después del comienzo de dicho tratamiento. El tratamiento con isoniazida se interrumpió 7 días después de que aparecieran los síntomas. En el perfil hepático solicitado se evidenció una AST: 850 UI/L (LSN: 40 UI/L); ALT 954 UI/L, (LSN: 42 UI/L). No presentó alteraciones en el hemograma. Las serologías para VHA, VHB, VHC fueron negativas. La ecografía abdominal no mostró hallazgos patológicos. Se sospechó de daño hepático inducido por isoniazida y se obtuvieron muestras para estudio. Tres meses después, las enzimas hepáticas volvieron a sus valores normales. El resultado de la escala CIOMS fue de 8 puntos (probable). Posteriormente, el análisis de las muestras recogidas fueron positivas para anti-VHE IgM e IgG, mientras que el Ag-VHE fue negativo.

Caso Clínico nº5

Varón caucásico de 35 años sin antecedentes médicos relevantes que fue tratado con eritromicina 750 mg/día debido a una faringoamigdalitis. No se reportó medicación concomitante. Un mes después, el paciente acudió a urgencias por presentar ictericia, astenia, dolor abdominal y prurito (sin *rash* cutáneo). En el perfil hepático se evidenció una ALT: 2469 UI/L, (LSN: 40 UI/L); AST 969 UI/L, (LSN: 37 UI/L); BT: 5,8 mg/dl (LSN: 1,1 mg/dl). No se evidenció alteración de linfocitos ni plaquetas, pero sí una eosinofilia discreta de 5.9% (VN: 0,80-4,90%), detectada en una analítica durante el seguimiento. El paciente fue dado de alta y se indicó seguimiento ambulatorio. Las serologías para VHA, VHB, VHC, VEB, así como el VIH y el panel de autoinmunidad fueron negativos, y la serología para CMV fue positivo débil. En ecografía abdominal no

se evidenció hallazgos patológicos. Se sospechó de daño hepático inducido por eritromicina y se obtuvieron muestras para el estudio. El resultado de aplicar la escala CIOMS fue incompatible por el tiempo prolongado transcurrido entre el fin de tratamiento e inicio de la sintomatología. El perfil hepático se normalizó tras cuatro meses. Posteriormente, en las muestras recogidas se detectó anti-VHE IgM e IgG, mientras que el Ag-VHE fue negativo.

Caso Clínico nº6

Varón caucásico de 75 años, con antecedentes médicos de HTA, sobrepeso y cirrosis alcohólica que requirió trasplante hepático en el 2013 (trasplante normofuncionante al momento del episodio). Acudió a urgencias por presentar astenia, náuseas, ictericia y coluria de cuatro días de evolución. En la semana previa al inicio del cuadro había recibido tratamiento con amoxicilina 750 mg/8h y omeprazol por una infección dental. Así mismo refiere la ingesta de nolutil (desde hace 2 meses) y paracetamol ocasionalmente. Su tratamiento habitual incluye tacrolimus, bisoprolol, heparina sódica, lorazepam, lacidipino y ramipril. Al momento de la hospitalización los parámetros hepáticos fueron AST: 1685 UI/L (LSN: 40 UI/L); ALT 2517 UI/L (LSN: 42 UI/L); BT: 8,49 mg/dl (LSN: 1,1 mg/dl). El pico de ALT fue de 2967 UI/L (LSN: 42 UI/L) y BT 26,39 mg/dl (LSN 1,1 mg/dl). En el hemograma presentó una linfopenia del 16,3% (VN: 19,60 a 40,80%) con valor total de leucocitos normal, y una plaquetopenia de $130 \times 10^3/\mu\text{L}$ en una determinación (VN: 140.000-450.000/ μL), ambas transitorias. Se descartó VHA, VHB, VHC, VEB, HSV, y los autoanticuerpos fueron negativos. En la ecografía abdominal no se evidenció hallazgos patológicos. Los hallazgos de la biopsia hepática fueron: presencia de eosinófilos, polimorfo nucleares, y escasas células plasmáticas, daño mínimo a nivel de interfase, predominancia de inflamación lobular compatible con una lesión aguda colestásica. Inicialmente, se sospechó que el paciente tenía daño hepático inducido por amoxicilina, la puntuación de la escala CIOMS fue de 7 puntos (probable). Posteriormente se le diagnosticó hepatitis E aguda (IgM positiva y PCR positiva) y se le trató con rivabirina 600 mg/24h. Después de dos semanas de comienzo, las transaminasas comenzaron a disminuir (AST: 513 UI/L; ALT: 987 UI/L). El paciente tuvo un buen curso clínico y 6 meses después el perfil hepático fue normal

Caso clínico nº7

Varón caucásico de 75 años de edad, con antecedentes de dislipemia, HTA, EPOC, fibrilación auricular, adenocarcinoma de próstata tratado con radioterapia un año antes y cirrosis de etiología desconocida. Acudió a urgencias presentando ictericia y heces acólicas durante los últimos cuatro días. El tratamiento concomitante incluía acenocumarol, digoxina, deflazacort, furosemida, broncodilatadores inhalados, ramipril, clortalidona y vildagliptina. Dos meses antes del inicio del cuadro, el paciente había tomado amoxicilina-clavulánico durante 10 días. El día del ingreso presentaba molestias en el abdomen, a nivel de cuadrante superior derecho y en epigastrio y los siguientes parámetros bioquímicos, AST: 742 UI/L, (ULN: 31 UI/L), BT: 14,10 mg/dl, (LSN: 1,1 mg/dl). Los valores pico fueron, AST 1000 UI/L (ULN: 31 UI/L), ALT 668 UI/L, (LSN: 31 UI/L) y BT 21,73 mg/dl (LSN: 1,1 mg/dl). En el hemograma se evidenció linfopenia en una determinación aislada 15,7% (VN:19,60 a 40,80%), y eosinofilia hasta de un 6,3% (VN<6%). Las serologías para VHC, VHB y CMV fueron negativas, al igual que el panel de autoinmunidad. La ecografía reveló signos de enfermedad hepática crónica, colelitiasis sin dilatación de la vía biliar, estos hallazgos se confirmaron con resonancia magnética. El diagnóstico inicial fue daño hepático inducido por amoxicilina-clavulánico y se recogieron muestras para el estudio. Sin embargo, el resultado de la escala CIOMS fue incompatible, por el tiempo transcurrido tras la finalización del tratamiento e inicio de la sintomatología. Tras cinco meses y medio de iniciado el cuadro, el perfil hepático retornó a sus valores normales. En las muestras de estudio analizadas se detectó anti-VHE IgM e IgG (+), mientras el Ag-VHE fue negativo y el ARN-VHE fue negativo.

Caso Clínico nº8

Varón caucásico de 63 años de edad, con antecedentes médicos de dislipemia, HTA, obesidad y bebedor habitual. Sin antecedentes de viajes recientes, comportamiento sexual de alto riesgo o consumo de drogas. El tratamiento concomitante incluía carvedilol, simvastatina, omeprazol y tamsulosina. En las últimas dos semanas, comenzó a tomar un producto a base de hierbas, Herbasunina® (compuesto por renaria, cola de caballo, grama y sauco). Acudió a urgencias por astenia, sudoración profusa en los últimos quince días y diarrea desde el día previo a su ingreso. El paciente refirió que los síntomas comenzaron un día después del consumo de productos herbales. Al ingreso los parámetros hepáticos fueron AST: 2298 UI/L (LSN: 40 UI/L), BT: 6,9 mg/dl (LSN: 1,1

UI/L). El hemograma no presentó alteraciones. Las serología para VHA, VHB, VHC, VEB, CMV y VHS fueron negativas, así como el panel de autoinmunidad. La ecografía abdominal no mostró hallazgos patológicos. Se sospechó de un daño hepático inducido por Herbasunina y se recogieron muestras para el estudio. Tras aplicar la escala de CIOMS se obtuvo un puntuación de 7 (probable). Tres meses después, el perfil hepático volvió a su valor normal. En el análisis de las muestras de estudio se detectó anti-VHE IgM e IgG (+), mientras que el Ag-VHE y el ARN-VHE fueron negativos.

Caso Clínico nº9

Varón caucásico de 60 años de edad, sin antecedentes médicos relevantes, ni viajes recientes, comportamiento sexual de alto riesgo, consumo de drogas, consumo de carne cruda o de suplementos dietéticos o productos de herboristería. Acudió a urgencias, manifestando malestar general, dolor epigástrico, orina oscura, mialgias y episodios de fiebre (hasta 38°C) de dos semanas de evolución. Un mes antes del episodio, el paciente había tomado amoxicilina-clavulánico durante 10 días después del procedimiento dental. Posteriormente, el tercer día del comienzo de los síntomas, el paciente volvió a tomar amoxicilina-clavulánico durante 3 días, no se especificó la dosis. Al momento del ingreso, los parámetros hepáticos fueron AST: 1832 UI/L (LSN: 40 UI/L), ALT 3866 UI/L (LSN: 40 UI/L), FA 276 UI/L, (LSN: 117 UI/L), BT 7,85 mg/dl, (LSN: 1,1mg/dl), TP 62%. BT alcanzada, 16,96 mg/dl. No se evidenció alteración en el hemograma. Se descartaron VHA, VHB, VHC, VEB, CMV, VHS y enfermedades autoinmunes. La ecografía abdominal fue normal, sin hallazgos patológicos. Inicialmente, se sospechó de daño hepático inducido por amoxicilina-clavulánico y se recogieron muestras para el estudio. Al aplicar la escala de CIOMS el resultado fue incompatible por el tiempo transcurrido tras la suspensión del fármaco y el inicio de la sintomatología. Debido al resultado de la serología de hepatitis E, el caso se diagnosticó finalmente como hepatitis E aguda. Dos meses y medio después, el perfil hepático fue normal. El análisis de las muestras mostró anti-VHE IgM e IgG (+), mientras que el Ag-VHE fue negativo y el ARN-VHE fue negativo.

Caso Clínico nº10

Varón caucásico de 63 años con antecedentes de trasplante de pulmón y enfermedad hepática alcohólica, con episodios de niveles altos de GGT que a veces coincidían con la ingesta de voriconazol indicado para el tratamiento de una celulitis

fúngica, fue hospitalizado por un nuevo episodio de celulitis. La medicación habitual incluía amlodipino, azitromicina, metilprednisolona, micofenolato, tacrolimus, nistatina, atenolol y calcio. Tras ser hospitalizado, el paciente inició tratamiento con voriconazol y levofloxacino durante 15 y 5 días respectivamente. Cinco días después, el paciente presentó elevación asintomática de los parámetros hepáticos: ALT 125 UI/L (LSN: 37 UI/L); AST 107 UI/L (LSN: 40 UI/L) y GGT 1321 UI/L (LSN: 50 UI/L). El valor pico de FA fue de 285 UI/L (LSN: 129 UI/L). Antes de este episodio, tenía un valor basal de GGT de 349 UI/L, no disponía de un valor basal de FA. La serología para VHA, VHC, VHB, VEB y CMV, fueron negativas, así como el panel de autoinmunidad. El hemograma presentaba alteraciones vistas antes del inicio del episodio. La ecografía reveló un parénquima heterogéneo sin dilatación de las vías biliares. Casi dos meses después, los parámetros hepáticos volvieron a sus valores iniciales. Inicialmente se sospechó de un daño hepático inducido por voriconazol, en la escala de CIOMS se obtuvo una puntuación de 8 (probable) y se recogieron muestras para el estudio. Sin embargo, posteriormente se excluyó como DILI debido a dudas en el diagnóstico (perfil hepático alterado previo al episodio). Las muestras de estudio recogidas fueron positivas para anti-VHE IgM e IgG, mientras que el Ag-VHE fue negativo.

Caso Clínico nº11

Mujer caucásica de 64 años con antecedentes de cirrosis hepática de etiología desconocida, no bebedora ni fumadora, no se informaron medicamentos concomitantes. Tenía un perfil hepático normal once meses antes del episodio. Fue diagnosticada con “linfadenopatía dolorosa” en atención ambulatoria. El paciente comenzó con amoxicilina-clavulánico durante 6 días, 22 días después de suspender la medicación, presentó astenia, coluria y acolia. Dos semanas después de los síntomas iniciales, los parámetros hepáticos fueron ALT 23 UI/L (LSN: 31 UI/L); AST 112 UI/L (LSN: 31 UI/L); GGT 81 UI/L (LSN: 43 UI/L) y FA 300 UI/L (LSN: 110 UI/L), BT 5,4 mg/dl (LSN: 1,1mg/dl). La serología para VHC, VHB fueron negativas, así como VIH, ANA, anti-LKM y AMA. El hemograma no presentaba alteraciones. La ecografía reveló signos de enfermedad hepática crónica, sin dilatación de la vía biliar. El diagnóstico inicial fue daño hepático inducido por amoxicilina clavulánico, la puntuación de la escala de CIOMS fue de 6 (probable) y se recogieron muestras para el estudio. Sin embargo, posteriormente el paciente fue excluido como DILI debido a la falta de serologías para descartar otras hepatitis virales (VHA, VEB, CMV). El perfil hepático se normalizó tras seis meses del

inicio del cuadro, excepto la FA que permaneció elevada (144 UI/L) hasta el final del seguimiento. En las muestras del estudio recogidas se detectó anti-VHE IgM e IgG, mientras que el Ag-VHE fue negativo.

Caso Clínico nº12

Mujer caucásica de 71 años con fibrilación auricular y dislipemia, sin hábitos tóxicos. Fue diagnosticada de hipertiroidismo, iniciando tratamiento con carbimazol. Otros tratamientos concomitantes fueron simvastatina, omeprazol, torasemida y zolpidem. Casi siete meses después del inicio del carbimazol presentó elevación asintomática de las transaminasas: AST: 125 UI/L (LSN: 37 UI/L); ALT 646 UI/L (LSN: 41 UI/L); GGT 649 UI/L (LSN: 39 UI/L); FA 339 UI/L (LSN:104 UI/L); BT 0,9 mg/dl (LSN: 1,1 mg/dl). No hubo evidencia de VHA, VHB, VHC o hepatitis autoinmune. El hemograma no presentaba alteraciones. Inicialmente se sospechó de un daño hepático inducido por carbimazol, en la escala CIOMS se obtuvo una puntuación de 6 (probable) y se recogieron muestras para el estudio. Posteriormente el paciente fue excluido como DILI debido a la falta de información necesaria para adjudicar un caso como DILI (no se realizó ecografía abdominal). Casi dos meses después, el perfil hepático se normalizó. Las muestras de estudio recogidas fueron positivas para anti-VHE IgM e IgG, mientras que el Ag-VHE fue negativo.

V.6 Determinación de anti-VHE IgG

De 265 pacientes sospechosos de DILI, 89 (34%) fueron positivos para anti-VHE IgG. De los 108 controles, 42 fueron positivos para anti-VHE IgG, lo que resulta en una seroprevalencia del 39% en este grupo (Tabla 2). La tasa de seroprevalencia general en la cohorte total del estudio fue del 35%.

Al comparar las características clínicas de acuerdo con la presencia de anti-VHE IgG, los pacientes positivos para anti-VHE IgG fueron mayores que los que fueron negativos (edad media 59 años vs 49 años, respectivamente, $p < 0,001$). Además, el grupo positivo para anti-VHE IgG presentó una mayor proporción de pacientes con HTA (32% vs 22%, $p = 0,040$), dislipemia (20% vs 12%, $p = 0,015$) y trasplante de órganos sólidos (3,1% vs 0%, $p = 0,015$) en comparación con el grupo con anti-VHE IgG negativo (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de características demográficas y datos clínicos de 373 sujetos (265 pacientes sospechosos de DILI y 108 controles) agrupados de acuerdo a la presencia o ausencia de anticuerpos anti-VHE IgG.

	Anti-VHE IgG+ (N=131)	Anti-VHE IgG- (N=242)	Valor p
Edad (años), media \pm DE	59 \pm 16	49 \pm 18	<0,001
Mujeres, n (%)	57 (44)	130 (54)	0,060
Comorbilidad, n (%)			
Diabetes	17 (13)	21 (8,7)	0,182
Hipertensión arterial	39 (32)	50 (22)	0,040
Neoplasia	7 (5,3)	12 (5,0)	0,872
Hipotiroidismo	9 (6,9)	12 (5,0)	0,445
Enfermedad hepática subyacente	13 (10)	16 (6,6)	0,254
Disfunción renal crónica	1 (0,8)	6 (2,5)	0,429
Enfermedad autoinmune	13 (10)	16 (6,6)	0,311
Dislipidemia	26 (20)	28 (12)	0,015
Trasplante de órgano sólido	4 (3,1)	0	0,015

DE: desviación estándar

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

La hepatitis E, cada vez es más reconocida como una causa de daño hepático en los países en desarrollo y se sabe además que puede enmascarar casos de DILI. Es posible que muchos pacientes con una infección por el VHE estén tomando medicamentos en el momento de la infección viral debido al uso extendido de tratamientos farmacológicos en la actualidad. En consecuencia, una infección por VHE en pacientes en tratamiento con algún medicamento antes de los síntomas de VHE puede confundirse inicialmente con un caso sospechoso de DILI. Adicionalmente, el inicio de los síntomas de una infección aguda por VHE puede llevar a iniciar algunos medicamentos y posteriormente, cuando se identifica la lesión hepática, sospechar que son los medicamentos los responsables. Por esta razón, ante la sospecha de DILI deben incluirse en la batería de pruebas serológicas y microbiológicas, el VHE como causa alternativa del daño hepático.

La elección del método para detectar la infección por el VHE es un factor importante para evaluar la incidencia y la seroprevalencia. En este estudio se utilizó el ensayo comercial ELISA Wantai VHE para detectar IgG, IgM y Ag en función de los datos de sensibilidad y especificidad encontrados en la literatura (Zhao et al., 2015; Lhomme et al., 2019). El ensayo comercial Wantai es ampliamente utilizado en la mayoría de los estudios publicado de VHE de acuerdo con una revisión reciente (Lhomme et al., 2019) y, por lo tanto, el uso de esta técnica nos permite realizar una mejor evaluación comparativa con los resultados publicados anteriormente. Además, se utilizó un segundo método (inmunoblot) para las pruebas de confirmación. Varios estudios han demostrado que Ag-VHE tiene una buena concordancia y correlación con ARN-VHE (Zhao et al., 2015; Trémeaux et al., 2016), y en este estudio se ha determinado la presencia de Ag-VHE. El uso del Ag-VHE también se encuentra entre las pruebas que recomienda la guía práctica clínica de la EASL para el diagnóstico de la infección por el VHE (Dalton et al., 2018).

En España, hay datos limitados sobre la incidencia actual de infección aguda por el VHE. Una búsqueda bibliográfica sobre casos de VHE en España entre 2000 y 2013 reveló 150 casos publicados con hepatitis E aguda (diagnosticada con anti-VHE IgM o ARN-VHE), de los cuales 38 fueron importados y el resto fueron casos autóctonos (Echevarría et al., 2015). Sin embargo, el número de casos reportados en la Unión Europea (incluidos los países con sistemas de vigilancia específicos para la detección del

VHE) ha aumentado de 514 casos el año 2005 a 5617 en 2015, la mayoría de las infecciones fueron adquiridas localmente (Aspinall et al., 2017).

En el presente estudio, el 8% de los pacientes con sospecha de DILI dieron positivo para anti-VHE IgM. Para este estudio se ha considerado a los pacientes con anti-VHE IgM positivo como pacientes con una infección aguda por el VHE a pesar de que algunos de ellos tenían un resultado negativo del Ag o no se detectó ARN-VHE, dado que algunas muestras fueron obtenidas hasta seis meses después del inicio de la lesión hepática. Mientras que algunas muestras se obtuvieron poco después del inicio del cuadro clínico, otras se obtuvieron varios meses después. Las muestras obtenidas en una fase posterior pueden haber pasado la etapa de viremia y antigenemia, a pesar de ser positivas para VHE IgM. De hecho, ARN y Ag-VHE solo se detectan en la sangre hasta unas 3-4 semanas después del inicio de los síntomas (Huang et al., 2010; Zhao et al., 2016). Por lo tanto, si se toma una muestra de un paciente en la fase más tardía de la enfermedad, un resultado negativo de ARN o Ag-VHE en la sangre no excluye una infección reciente.

El porcentaje de pacientes positivos para anti-VHE IgM en el contexto de DILI varía entre los estudios realizados hasta la fecha. En una cohorte prospectiva, perteneciente al Registro Americano de DILI (DILIN), el 3% de los pacientes tenían evidencia serológica de hepatitis E aguda (Davern et al., 2011). Por otro lado, un estudio retrospectivo más pequeño realizado en una cohorte de pacientes con sospecha de DILI en Inglaterra encontró que el 12,7% de los pacientes eran positivos para el VHE (Dalton et al., 2007). Las diferencias en el porcentaje de pacientes entre los estudios, pueden explicarse por variaciones en la distribución del VHE entre áreas demográficas, pero también por diferencias en el grado de sospecha de una infección por VHE y la estrategia de búsqueda posterior de la infección. Estos hallazgos respaldan la necesidad de evaluar la infección aguda por VHE durante la evaluación de un posible caso de DILI.

En nuestra cohorte de pacientes con sospecha inicial de DILI, la edad media de los pacientes diagnosticados con hepatitis E aguda, fue de 61 años, que es ligeramente inferior a la de los pacientes con hepatitis E en las cohortes de los EE.UU. y el Reino Unido, con edades medias de 64 y 67 años, respectivamente (Davern et al., 2011; Dalton et al., 2007). Una edad media similar se observó en un estudio en una cohorte española de pacientes con diagnóstico de infección por VHE, 65 años en el momento del diagnóstico (Monteserín et al., 2017). Todos los datos publicados hasta la fecha en países

desarrollados, indican que hepatitis E aguda ocurre con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada. En el caso del DILI, sin embargo, la edad no parece aumentar el riesgo de padecerlo. En un estudio muy reciente con 843 pacientes del Spanish DILI Registry la edad media fue 54 años, el 55% de los pacientes tenía 55 años o más, y solo el 33% fueron mayor de 65 años (datos aún no publicados). Por otra parte, en un revisión reciente se concluyó que los datos disponibles hasta la fecha no demuestran que los pacientes con 65 años o más sean más susceptibles a presentar un cuadro de DILI en comparación con los más jóvenes (Lucena et al., 2020, en impresión) , es decir que la edad no parece ser un factor de riesgo en líneas generales. En nuestro estudio, la edad media de los pacientes con hepatitis E fue mayor que en los adjudicados como DILI IgM (-), aunque estas diferencias no fueron significativas posiblemente por el limitado tamaño de la muestra de pacientes con hepatitis aguda E. Esto pone de manifiesto que, si ya es importante descartar VHE en todos los pacientes con sospecha de DILI, lo es aún más en aquellos pacientes de edades más avanzadas.

En el grupo de paciente con hepatitis E aguda de nuestro estudio, no se evidenció diferencias importantes en la distribución por sexo, aunque hubo un ligero predominio de hombres (58%), mientras que un estudio anterior de pacientes españoles con hepatitis E encontró un porcentaje menor de hombres (47%) (Monteserín et al., 2017). El estudio español citado representa una pequeña cohorte de pacientes con hepatitis E aguda, lo que dificulta detectar diferencias significativas y sacar conclusiones fiables sobre la influencia del sexo en la infección aguda por VHE. Sin embargo, el predominio masculino (61%-69%) entre pacientes con infección aguda por VHE ha sido reportado en otros estudios basados en datos de 17 países europeos durante el período 2005-2015 (Aspinall et al., 2017).

Con respecto al patrón de daño hepático, nuestros pacientes con hepatitis E aguda tenían predominantemente una lesión hepática de tipo hepatocelular, presentando valores máximos de AST y ALT más altos que los pacientes adjudicados como DILI. Estudios adicionales también han encontrado que los pacientes diagnosticados con hepatitis E aguda presentan niveles más altos de ALT y relación ALT/ALP en comparación con los casos confirmados de DILI (Dalton et al., 2007). Por lo tanto, la infección aguda por VHE debe considerarse junto con otras formas de hepatitis viral, en pacientes sospechosos de DILI, particularmente en presencia de elevaciones importantes de aminotransferasas.

En relación a las manifestación de hipersensibilidad (eosinofilia, linfopenia, rash, entre otras), si bien no se presentan en líneas generales en la mayoría de pacientes con DILI (Sanabria et al., 2019; Pirmohamed et al., 2011), son un importante reflejo del componente inmunoalérgico de las reacciones a medicamentos y, por lo tanto, su presencia se debe considerar en toda valoración de causalidad. Tras analizar los 12 pacientes con hepatitis E de este estudio, se ha podido observar la presencia de eosinofilia en 4 (30%), y linfopenia en 3 pacientes (25%). Ningún paciente presentó rash. Esto indicaría que, a efectos del diagnóstico diferencial en los pacientes con sospecha de DILI, si bien la presencia de manifestaciones de hipersensibilidad estaría a favor de la causalidad en DILI, no se puede descartar que estas sean producidas por cuadro virales como se puede observar en los casos reportados de este estudio. Esto último concuerda con lo publicado en relación a las manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHE, donde se evidencia que puede producir alteraciones hematológicas, así como otros fenómenos autoinmunes, aunque no son las más frecuentes ni característicos (Andrade et al., 2019).

Nuestros hallazgos respaldan firmemente que las comorbilidades juegan un papel decisivo en el desarrollo del cuadro de hepatitis E aguda, ya que la mayoría de los pacientes de este estudio con hepatitis E aguda, tenían una condición médica subyacente importante. Se han propuesto que comorbilidades como el alcoholismo, la esteatosis hepática subclínica, la fibrosis (Dalton et al., 2011), el VIH y el EPOC, entre otras (Davern et al., 2011), como posibles factores de riesgo para la infección aguda por VHE. Además, ser receptor de un trasplante de órgano y el consiguiente tratamiento de inmunosupresión podrían hacer que el paciente sea más susceptible a cualquier tipo de infección, incluido la ocasionada por el VHE. Esto es coherente con nuestros resultados, dado que el 25% de nuestros pacientes con hepatitis aguda E (anti-VHE IgM+) habían sido sometidos a trasplante de órganos de forma previa, mientras que en el grupo con anti-VHE IgM (-) no había pacientes trasplantados. Nuestro Registro, a diferencia del Norteamericano (DILIN), no se limita a la inclusión de pacientes no trasplantados y este hecho debe tenerse en cuenta al comparar la prevalencia del VHE entre registros. Otros autores consideran que la enfermedad hepática subyacente y enfermedades que cursan con inmunosupresión son considerados factores pronósticos más que factores de riesgo para la infección por VHE (Kamar et al., 2008). Por lo tanto, tales enfermedades subyacentes podrían aumentar el riesgo de tener un episodio más grave (sintomático) y

un peor desenlace, sobre todo en pacientes de edad avanzada. De hecho, un paciente con infección aguda de hepatitis E en nuestra cohorte desarrolló insuficiencia hepática aguda que requirió un trasplante de hígado y este mismo paciente había sido trasplantado previamente. En un estudio británico/francés realizado en pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada, el 3,2% tenía hepatitis E aguda, de los cuales el 27% tuvo un desenlace fatal (Blasco et al., 2015). De manera similar, en la cohorte española más grande de hepatitis E aguda reportada hasta la fecha, el 20% de las muertes se encontraron entre pacientes con enfermedad hepática subyacente (Monteserín et al., 2017). Estos estudios, así como el presente estudio, respaldan que los pacientes con enfermedad hepática crónica tienden a ser más susceptibles a desarrollar manifestaciones clínicas y un curso clínico más severo de infección por VHE. Por lo tanto, es importante descartar el VHE en estos pacientes cuando haya signos o síntomas de descompensación hepática para proporcionar una atención óptima al paciente. En la misma línea, en los pacientes DILI se han identificado como factores de riesgo independientes para desarrollar cuadros severos, el ser paciente mayor de 65 años y tener patrón de daño hepatocelular y la presencia de patología hepática subyacente, de acuerdo con los resultados de un estudio reciente del Spanish DILI Registry aún no publicado.

En relación a la evaluación de causalidad en los 12 pacientes con sospecha inicial de DILI que finalmente fueron positivos para anti-VHE IgM observamos que, tras aplicar la escala de CIOMS, 8 fueron casos probables, y 4 incompatibles. Los casos incompatibles por CIOMS se debieron a periodo mayor de 15 días entre la finalización del fármaco y el inicio del cuadro hepático (tiempo máximo estipulado en CIOMS para el patrón de daño hepatocelular). Dos de los casos de sospecha de DILI incompatibles por CIOMS tuvieron como fármaco sospechoso la amoxicilina-clavulánico. En estos, la reacción se produjo varias semanas tras la suspensión del fármaco. Esta presentación tardía ha sido descrita ampliamente en casos de DILI asociados a este fármaco (González et al., 2019), por esta razón, a pesar del tiempo transcurrido entre la finalización del fármaco y el inicio del daño, dichos casos permanecieron siendo sospechosos de DILI hasta obtener el resultado microbiológico de infección aguda por VHE. Tras aplicar la escala de CIOMS, la mayoría de pacientes obtuvieron un resultado de “probable asociación al fármaco”. Esto pone de manifiesto la necesidad de descartar el VHE dentro de la exclusión de causas alternativas de daño hepático así como de incluir el VHE en el apartado de exclusión de la escala de CIOMS. En nuestro estudio podemos observar que,

incluso en casos con alta sospecha de DILI, con relación cronológica altamente sugestiva de DILI y fármaco con alto potencial hepatotóxico, podemos encontrar que la causa del daño sea realidad una infección aguda por el VHE.

En cuanto a la seroprevalencia, al comparar los pacientes según sean positivos o no para anti-VHE IgG, se observa que la seroprevalencia IgG+ (infección pasada), es más frecuente en pacientes de edad avanzada. Así mismo se destaca una serie de comorbilidades frecuentes que son comunes en la población general y esperables para este grupo etario.

En nuestro estudio, encontramos una seroprevalencia (anti-VHE IgG+) similar entre los pacientes enviados al registro con sospecha de DILI y los controles (34% y 39%, respectivamente). Estos altos porcentajes de seroprevalencia sugiere que la infección por hepatitis E puede presentarse como infección asintomática o con síntomas leves en muchos pacientes y por tanto pasar desapercibida. Además, la seroprevalencia encontrada en este estudio es más alta que la última reportada en España (20%), en una cohorte de donantes de sangre en Cataluña (Sauleda et al., 2015). Sin embargo, debe señalarse que el estudio Catalán incluyó un mayor número de pacientes con comparación con este estudio. Aunque, las diferencias pueden deberse a ubicación geográfica, esta diferencia también podría deberse a un posible aumento en la tasa de seroprevalencia de anti-VHE IgG en España en los últimos años. En nuestro país vecino, Francia, donde la infección por VHE se considera endémica, la seroprevalencia de anti-VHE IgG estimada es del 22,4%, variando del 8% al 86% según el área geográfica dentro del país (Mansuy et al., 2016). La seroprevalencia en España parece ser tan alta como en Francia. Es necesario realizar estudios confirmatorios en España, para abordar este problema y proporcionar información no solo sobre la seroprevalencia de IgG anti-VHE, sino también sobre la tasa de incidencia, los mecanismos de transmisión y posibles reservorios del virus.

Los resultados de este estudio resaltan dos hechos fundamentales que son, la presencia del VHE en nuestro medio, y la necesidad de considerar como diagnóstico alternativo la infección por el VHE en los pacientes con sospecha de DILI. Los resultados de este trabajo fueron presentados en una comunicación en congreso (Sanjuan et al., 2017) y dicha comunicación ha sido destacada y referenciada en publicaciones de sociedades científicas a nivel nacional e internacional: en el documento de consenso de Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas perteneciente a la Sociedad Española de

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica sobre el diagnóstico, manejo y prevención de la infección por el virus de la Hepatitis E publicado en el año 2018 (Rivero et al., 2018) y en la guía de práctica clínica “EASL Clinical Practice Guidelines: Drug Induced Liver Injury” publicada en la revista Journal Hepatology en el año 2019 (Andrade et al., 2019).

Fortalezas y debilidades del estudio

Como fortalezas se puede mencionar, que es el único estudio a nivel de España que recoge información de manera prospectiva y pormenorizada, de pacientes con sospecha de daño hepático inducido por fármacos en los que se evalúa la infección por VHE. Aborda uno de los principales desafíos relacionados con la toxicidad hepática que es realizar una adecuada exclusión de las causas alternativas de daño hepático, elemento esencial para establecer el diagnóstico de toxicidad hepática. Permite conocer información sobre la presencia del VHE en población general española, así como sus características clínicas, factores de riesgo y pronóstico. Es uno de los principales estudios a nivel nacional que plantea la necesidad de incorporar el diagnóstico de la hepatitis E en las carteras de servicio hospitalarias, para descartar la infección del VHE en todos los pacientes con hepatitis agudas, sobre todo, en aquellos casos en los que se plantea un diagnóstico diferencial con la toxicidad hepática, así como su incorporación en protocolos locales y guías de práctica clínica. Permite establecer características diferenciales entre los pacientes que presentan un daño hepático inducido por medicamentos de los que presenta una infección aguda por el VHE. El método utilizado para realizar el diagnóstico de la infección por el VHE, es uno de los métodos ampliamente utilizados y con una sensibilidad/especificidad adecuada y que permite realizar comparaciones entre estudios.

Sin embargo, se tiene que mencionar algunas limitaciones de este estudio. No se dispone de información sobre pruebas moleculares del ARN-VHE en todos los pacientes diagnosticados con el VHE, dado que esta era una prueba solicitada a criterio clínico. Con la finalidad de suplir esta deficiencia se ha realizado la detección del Ag-VHE, que ha demostrado una adecuada correlación con el ARN-VHE. Otra limitación es que el número de pacientes diagnosticados con infección aguda por VHE es pequeño, lo que nos limita a la hora de obtener resultados estadísticamente significativos en la comparación de algunos parámetros entre el grupo de pacientes con hepatitis aguda E y el grupo adjudicados como DILI. Por último, el grupo de pacientes incluido como controles, no han sido seleccionados a priori o con una metodología específica para este estudio. La intención era poder recabar información de seroprevalencia en población sana (sin patología hepática).

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

- El porcentaje de pacientes con hepatitis aguda E es considerable en los pacientes con sospecha de DILI.
- En la infección aguda por hepatitis E así como en DILI, los pacientes de edad avanzada pueden tener un cuadro clínico más severo, especialmente cuando tienen patología hepática subyacente.
- Los pacientes con hepatitis E pueden presentar manifestaciones clínicas de inmunoalergia de forma similar a los pacientes DILI por lo que, en ausencia de un diagnóstico serológico o microbiológico de VHE, la detección de estos signos y/o síntomas no ayudan a descartar un diagnóstico de VHE.
- La seroprevalencia del VHE es relativamente alta en España.
- Se recomienda realizar una búsqueda activa para detectar una infección por el VHE en pacientes evaluados por hepatitis aguda en general y por sospecha de DILI especialmente en pacientes de edad avanzada, con enfermedades hepáticas subyacentes y con niveles altos de transaminasas.

VIII. BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Aithal, G. P., Rawlins, M. D., & Day, C. P. (2000). Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *Journal of hepatology*, 33(6), 949-952.

Aithal, G. P., Watkins, P. B., Andrade, R. J., Larrey, D., Molokhia, M., Takikawa, H., Hunt, C. M., Wilke, R. A., Avigan, M., Kaplowitz, N., Bjornsson, E., & Daly, A. K. (2011). Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 89(6), 806-815.

Aithal, P. G., & Day, C. P. (1999). The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut*, 44(5), 731-735.

Andrade, R. J. (2019). Landscape of liver injury from herbal and dietary supplements in Europe, Latin America, and Asia. *Clinical liver disease*, 14(2), 49.

Andrade, R. J., Aithal, G. P., Björnsson, E. S., Kaplowitz, N., Kullak-Ublick, G. A., Larrey, D., ... European Association for the Study of the Liver. (2019). EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*, 70(6), 1222-1261.

Andrade, R. J., Camargo, R., Lucena, M. I., & González-Grande, R. (2004). Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. *Expert opinion on drug safety*, 3(4), 329-344.

Andrade R, Lucena M. (2012) Hepatitis tóxica. In: Montoro M, García-Pagán J, eds. *Gastroenterología y hepatología Problemas comunes en la práctica clínica*. 2nd ed. Madrid: 735-46.

Andrade, R. J., Lucena, M. I., Fernández, M. C., Pelaez, G., Pachkoria, K., García-Ruiz, E., ... Jiménez, M. (2005). Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*, 129(2), 512-521.

Andrade, R. J., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., García-Muñoz, B., Borraz, Y., Pachkoria, K., García-Cortés, M., Fernández, M. C., Pelaez, G., Rodrigo, L., Durán, J. A., Costa, J., Planas, R., Barriocanal, A., Guarner, C., Romero-Gomez, M., Muñoz-Yagüe, T., Salmerón, J., & Hidalgo, R. (2006). Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*, 44(6), 1581-1588.

Andrade, R. J., Robles, M., Ulzurrun, E., & Lucena, M. I. (2009). Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. *Pharmacogenomics*, 10(9), 1467-1487.

Arimone, Y., Bégaud, B., Miremont-Salamé, G., Fourrier-Réglat, A., Molimard, M., Moore, N., & Haramburu, F. (2006). A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment. *Journal of clinical epidemiology*, 59(3), 308-314.

Aspinall, E. J., Couturier, E., Faber, M., Said, B., Ijaz, S., Tivoschi, L., Takkinen, J., Adlhoch, C., & The Country Experts (2017). Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro surveillance*, 22(26), 30561.

Bénichou C. (1990). Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *Journal of hepatology*, 11(2), 272-276.

Benichou, C., Danan, G., & Flahault, A. (1993). Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *Journal of clinical epidemiology*, 46(11), 1331-1336.

Biour, M., Poupon, R., Grange, J. D., & Chazouilleres, O. (2000). Drug-induced hepatotoxicity. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 24(11), 1052-1091.

Björnsson, E. S., Bergmann, O. M., Björnsson, H. K., Kvaran, R. B., & Olafsson, S. (2013). Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*, 144(7), 1419-1425.

Björnsson, E., & Davidsdottir, L. (2009). The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *Journal of hepatology*, 50 (3), 511-517.

Björnsson, E., Kalaitzakis, E., Av Klinteberg, V., Alem, N., & Olsson, R. (2007). Long - term follow-up of patients with mild to moderate drug - induced liver injury. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(1), 79-85.

Blasco-Perrin, H., Madden, R. G., Stanley, A., Crossan, C., Hunter, J. G., Vine, L., ... & Stableforth, B. (2015). Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(5), 574-581.

Boelsterli, U. A., & Lee, K. K. (2014). Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 29(4), 678-687.

Boland, F., Martinez, A., Pomeroy, L., & O'Flaherty, N. (2019). Blood donor screening for hepatitis E virus in the European Union. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 46(2), 95-103.

Bryant, A. E., & Dreifuss, F. E. (1996). Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology*, 46(2), 465-469.

Capai, L., Charrel, R., & Falchi, A. (2018). Hepatitis E in high-income countries: What do we know? And what are the knowledge gaps?. *Viruses*, 10(6), 285.

Chalasani, N., Bonkovsky, H. L., Fontana, R., Lee, W., Stolz, A., Talwalkar, J., Reddy, K. R., Watkins, P. B., Navarro, V., Barnhart, H., Gu, J., Serrano, J., & United States Drug Induced Liver Injury Network (2015). Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*, 148(7), 1340-1352. e7.

Clemente-Casares, P., Ramos-Romero, C., Ramirez-Gonzalez, E., & Mas, A. (2016). Hepatitis E Virus in Industrialized Countries: The Silent Threat. *BioMed research international*, 2016, 9838041.

Dalton, H. R., Bendall, R. P., Rashid, M., Ellis, V., Ali, R., Ramnarace, R., ... & Froment, E. (2011). Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 23(12), 1200-1205.

Dalton, H. R., Fellows, H. J., Stableforth, W., Joseph, M., Thuraiajah, P. H., Warshow, U., ... & Bendall, R. P. (2007). The role of hepatitis E virus testing in drug - induced liver injury. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(10), 1429-1435.

European Association for the Study of the Liver. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of hepatology*, 68(6), 1256-1271.

Dalton, H. R., Bendall, R. P., Keane, F. E., Tedder, R. S., & Ijaz, S. (2009). Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *The New England journal of medicine*, 361(10), 1025-1027.

Dalton, H. R., Fellows, H. J., Stableforth, W., Joseph, M., Thuraiajah, P. H., Warshow, U., Hazeldine, S., Remnarace, R., Ijaz, S., Hussaini, S. H., & Bendall, R. P. (2007). The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(10), 1429-1435.

Dalton, H. R., Kamar, N., & Izopet, J. (2014). Hepatitis E in developed countries: current status and future perspectives. *Future microbiology*, 9(12), 1361-1372.

Danan, G., & Benichou, C. (1993). 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. *Journal of clinical epidemiology*, 46(11), 1323-1330.

Dara, L., Liu, Z. X., & Kaplowitz, N. (2016). Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver International*, 36(2), 158-165.

Dara, L., Liu, Z. X., & Kaplowitz, N. (2017). Pathogenesis of idiosyncratic drug induced liver injury. In *Liver pathophysiology* (pp. 87-100). Academic Press.

Davern, T. J., Chalasani, N., Fontana, R. J., Hayashi, P. H., Protiva, P., Kleiner, D. E., Engle, R. E., Nguyen, H., Emerson, S. U., Purcell, R. H., Tillmann, H. L., Gu, J., Serrano, J., Hoofnagle, J. H., & Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) (2011). Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 141(5), 1665-1672.e729.

De Abajo, F. J., Montero, D., Madurga, M., & Rodríguez, L. A. G. (2004). Acute and clinically relevant drug - induced liver injury: a population based case - control study. *British journal of clinical pharmacology*, 58(1), 71-80.

De Valle, M. B., Av Klinteberg, V., Alem, N., Olsson, R., & Björnsson, E. (2006). Drug - induced liver injury in a Swedish University hospital out - patient hepatology clinic. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 24(8), 1187-1195.

Debing, Y., Moradpour, D., Neyts, J., & Gouttenoire, J. (2016). Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *Journal of hepatology*, 65(1), 200-212.

deLemos, A. S., Ghabril, M., Rockey, D. C., Gu, J., Barnhart, H. X., Fontana, R. J., Kleiner, D. E., Bonkovsky, H. L., & Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) (2016). Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. *Digestive diseases and sciences*, 61(8), 2406-2416.

Denzer, U., Horvatits, T., Peine, S., Lohse, A. W., Lütgehetmann, M., Polywka, S., & Pischke, S. (2018). Course of HEV viremia and anti-HEV IgM/IgG response in asymptomatic blood donors. *Journal of clinical virology*, 105, 26-30.

Devarbhavi, H., Dierkhising, R., Kremers, W. K., Sandeep, M. S., Karanth, D., & Adarsh, C. K. (2010). Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *American Journal of Gastroenterology*, 105(11), 2396-2404.

Echevarría, J. M., Fogeda, M., & Avellón, A. (2015). Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis E en España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 33(4), 281-286.

European Association for the Study of the Liver. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of hepatology*, 68(6), 1256-1271.

Felker, D., Lynn, A., Wang, S., & Johnson, D. E. (2014). Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert review of clinical pharmacology*, 7(2), 211-218.

Fontana, R. J., Seeff, L. B., Andrade, R. J., Björnsson, E., Day, C. P., Serrano, J., & Hoofnagle, J. H. (2010). Standardization of nomenclature and causality assessment in drug - induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 52(2), 730-742.

Fontana, R. J., Watkins, P. B., Bonkovsky, H. L., Chalasani, N., Davern, T., Serrano, J., Rochon, J., & DILIN Study Group (2009). Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug safety*, 32(1), 55-68.

Fountain, F. F., Tolley, E., Chrisman, C. R., & Self, T. H. (2005). Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest*, 128(1), 116-123.

García Rodríguez, L. A., Ruigómez, A., & Jick, H. (1997). A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research data base in the United Kingdom. *Pharmacotherapy*, 17(4), 721-728.

- Geng, Y., Zhao, C., Huang, W., Harrison, T. J., Zhang, H., Geng, K., & Wang, Y. (2016). Detection and assessment of infectivity of hepatitis E virus in urine. *Journal of hepatology*, 64(1), 37-43.
- Gonçalo, M., Coutinho, I., Teixeira, V., Gameiro, A. R., Brites, M. M., Nunes, R., & Martinho, A. (2013). HLA - B* 58: 01 is a risk factor for allopurinol - induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *British Journal of Dermatology*, 169(3), 660-665.
- Gonzalez - Jimenez, A., McEuen, K., Chen, M., Suzuki, A., Robles - Diaz, M., Medina - Caliz, I., ... & Lucena, M. I. (2019). The influence of drug properties and host factors on delayed onset of symptoms in drug - induced liver injury. *Liver International*, 39(2), 401-410.
- Harrill, A. H., Roach, J., Fier, I., Eaddy, J. S., Kurtz, C. L., Antoine, D. J., Spencer, D. M., Kishimoto, T. K., Pisetsky, D. S., Park, B. K., & Watkins, P. B. (2012). The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 92(2), 214-220.
- Huang, S., Zhang, X., Jiang, H., Yan, Q., Ai, X., Wang, Y., ... & Guan, L. (2010). Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PloS one*, 5(10)
- Hoofnagle, J. H. (2013). LiverTox: a website on drug-induced liver injury. In *Drug-Induced Liver Disease* (pp. 725-732). *Academic Press*.
- Ibáñez, L., Pérez, E., Vidal, X., & Laporte, J. R. (2002). Grup d'Estudi Multicentric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol*, 37(5), 592-600.
- Iorga, A., Dara, L., & Kaplowitz, N. (2017). Drug-induced liver injury: cascade of events leading to cell death, apoptosis or necrosis. *International journal of molecular sciences*, 18(5), 1018.
- Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J. M., Ouezzani, L., Péron, J. M., Guitard, J., Cointault, O., Esposito, L., Abravanel, F., Danjoux, M., Durand, D., Vinel, J. P., Izopet, J., & Rostaing, L. (2008). Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *The New England journal of medicine*, 358(8), 811-817.
- Kaplowitz, N. (2004). Drug-induced liver injury. *Clinical infectious diseases*, 38 (Suppl 2), S44-S48.
- Khuroo, M. S., Kamili, S., & Khuroo, M. S. (2009). Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV - infected mothers. *Journal of viral hepatitis*, 16(7), 519-523.
- Kleiner, D. E., Chalasani, N. P., Lee, W. M., Fontana, R. J., Bonkovsky, H. L., Watkins, P. B., Hayashi, P. H., Davern, T. J., Navarro, V., Reddy, R., Talwalkar, J. A., Stolz, A., Gu, J., Barnhart, H., Hoofnagle, J. H., & Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) (2014). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*, 59(2), 661-670.

Kramer, M. S. (1981). Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 11(S1), 105S-110S.

Kraef, C., Schlein, C., Hiller, J., Westhölter, D., Denzer, U., Horvatits, T., ... & Pischke, S. (2018). Course of HEV viremia and anti-HEV IgM/IgG response in asymptomatic blood donors. *Journal of Clinical Virology*, 105, 26-30.

Kumar, A., Beniwal, M., Kar, P., Sharma, J. B., & Murthy, N. S. (2004). Hepatitis E in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 85(3), 240-244.

Lapa, D., Capobianchi, M. R., & Garbuglia, A. R. (2015). Epidemiology of hepatitis E virus in European countries. *International journal of molecular sciences*, 16(10), 25711-25743.

Larrey, D. (2000). Drug-induced liver diseases. *Journal of hepatology*, 32, 77-88.

Lhomme, S., Legrand-Abravanel, F., Kamar, N., & Izopet, J. (2019). Screening, diagnosis and risks associated with Hepatitis E virus infection. *Expert review of anti-infective therapy*, 17(6), 403-418.

Licata, A., Minissale, M. G., Calvaruso, V., & Craxi, A. (2017). A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(Suppl 1), 112-121.

Lim, K. S., Kwan, P., & Tan, C. T. (2008). Association of HLA-B* 1502 allele and carbamazepine-induced severe adverse cutaneous drug reaction among Asians, a review. *Neurol Asia*, 13(6), 15-21.

Lorga, A., Dara, L., & Kaplowitz, N. (2017). Drug-induced liver injury: cascade of events leading to cell death, apoptosis or necrosis. *International journal of molecular sciences*, 18(5), 1018.

Lucena, M. I., Andrade, R. J., Fernández, M. C., Pachkoria, K., Pelaez, G., Durán, J. A., Villar, M., Rodrigo, L., Romero-Gomez, M., Planas, R., Barriocanal, A., Costa, J., Guarner, C., Blanco, S., Navarro, J. M., Pons, F., Castiella, A., Avila, S., & Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos (GEHAM)) (2006). Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology*, 44(4), 850-856.

Lucena, M. I., Andrade, R. J., Kaplowitz, N., García-Cortes, M., Fernández, M. C., Romero-Gomez, M., Bruguera, M., Hallal, H., Robles-Diaz, M., Rodriguez-González, J. F., Navarro, J. M., Salmeron, J., Martinez-Odriozola, P., Pérez-Alvarez, R., Borraz, Y., Hidalgo, R., & Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (2009). Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*, 49(6), 2001-2009.

Lucena, M. I., Andrade, R. J., Martínez, C., Ulzurrún, E., García-Martín, E., Borraz, Y., Fernández, M. C., Romero-Gomez, M., Castiella, A., Planas, R., Costa, J., Anzola, S.,

Agúndez, J. A., & Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (2008). Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*, 48(2), 588-596.

Lucena, M. I., Molokhia, M., Shen, Y., Urban, T. J., Aithal, G. P., Andrade, R. J., ... Pirmohamed, M. (2011). Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology*, 141(1), 338-347.

Man, C. B., Kwan, P., Baum, L., Yu, E., Lau, K. M., Cheng, A. S., & Ng, M. H. (2007). Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, 48(5), 1015-1018.

Mansuy, J. M., Gallian, P., Dimeglio, C., Saune, K., Arnaud, C., Pelletier, B., ... & Izopet, J. (2016). A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*, 63(4), 1145-1154.

McPherson, S., Elsharkawy, A. M., Ankcorn, M., Ijaz, S., Powell, J., Rowe, I., Tedder, R., & Andrews, P. A. (2018). Summary of the British Transplantation Society UK Guidelines for Hepatitis E and Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, 102(1), 15-20.

Medina-Caliz, I., Robles-Diaz, M., Garcia-Muñoz, B., Stephens, C., Ortega-Alonso, A., Garcia-Cortes, M., González-Jimenez, A., Sanabria-Cabrera, J. A., Moreno, I., Fernandez, M. C., Romero-Gomez, M., Navarro, J. M., Barriocanal, A. M., Montane, E., Hallal, H., Blanco, S., Soriano, G., Roman, E. M., Gómez-Dominguez, E., Castiella, A., ... Spanish DILI registry (2016). Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *Journal of hepatology*, 65(3), 532-542.

Meier, Y., Cavallaro, M., Roos, M., Pauli-Magnus, C., Folkers, G., Meier, P. J., & Fattinger, K. (2005). Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *European journal of clinical pharmacology*, 61(2), 135-143.

Montesenn-Ron, L., Jimenez-Palacios, M., Linares-Torres, P., Miguel-Pena, A., Alvarez-Cuenllas, B., Valverde-Romero, E. D., ... & Jorquera-Plaza, F. (2017). Autochthonous acute hepatitis E: an increasingly frequent diagnosis. Clinical-epidemiological analysis of our experience. *Revista Espanola de Enfermadades Digestivas (REED)*, 109(5), 344-350.

Montoro, M. A., & García Pagán, J. C. (Eds.). (2012) *Gastroenterología y hepatología Problemas comunes en la práctica clínica* (3rd ed.). Jarpyo Editores.

Navarro, V. J., & Senior, J. R. (2006). Drug-related hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 354(7), 731-739.

Noureddin, N., & Kaplowitz, N. (2018). Overview of mechanisms of drug-induced liver injury (DILI) and key challenges in DILI research. In *Drug-Induced Liver Toxicity* (pp. 3-18). Humana Press.

Pérez-Gracia, M. T., García, M., Suay, B., & Mateos-Lindemann, M. L. (2015). Current Knowledge on Hepatitis E. *Journal of clinical and translational hepatology*, 3(2), 117-126.

Pettersson, J., Hindorf, U., Persson, P., Bengtsson, T., Malmqvist, U., Werkström, V., & Ekelund, M. (2008). Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. *British journal of clinical pharmacology*, 65(2), 253-259.

Pischke, S., Hartl, J., Pas, S. D., Lohse, A. W., Jacobs, B. C., & Van der Eijk, A. A. (2017). Hepatitis E virus: Infection beyond the liver?. *Journal of hepatology*, 66(5), 1082–1095.

Pirmohamed, M., Friedmann, P. S., Molokhia, M., Loke, Y. K., Smith, C., Phillips, E., ... & Shear, N. H. (2011). Phenotype standardization for immune - mediated drug - induced skin injury. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(6), 896-901.

Purkins, L., Love, E. R., Eve, M. D., Wooldridge, C. L., Cowan, C., Smart, T. S., Johnson, P. J., & Rapeport, W. G. (2004). The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase I unit. *British journal of clinical pharmacology*, 57(2), 199-208.

Regev, A., Seeff, L. B., Merz, M., Ormarsdottir, S., Aithal, G. P., Gallivan, J., & Watkins, P. B. (2014). Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. *Drug safety*, 37 Suppl 1(Suppl 1), S47-S56.

Reuben, A., Koch, D. G., Lee, W. M., & Acute Liver Failure Study Group (2010). Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*, 52(6), 2065-2076.

Rivero-Juarez, A., Jarilla-Fernandez, M., Frias, M., Madrigal-Sanchez, E., López-López, P., Andújar-Troncoso, G., Machuca, I., Camacho, A., Muñoz-Valbuena, P., & Rivero, A. (2019). Hepatitis E virus in Spanish donors and the necessity for screening. *Journal of viral hepatitis*, 26(5), 603-608.

Rivero-Juarez, A., Martinez-Dueñas, L., Martinez-Peinado, A., Camacho, A., Cifuentes, C., Gordon, A., Frias, M., Torre-Cisneros, J., Pineda, J. A., & Rivero, A. (2015). High hepatitis E virus seroprevalence with absence of chronic infection in HIV-infected patients. *The Journal of infection*, 70(6), 624-630.

Rivero Juárez, A., Morano Amado, L. E., & Pérez Gracia, M. T. (2018). Documento de consenso de GEHEP perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) sobre el diagnóstico, manejo y prevención de la infección por el virus de la Hepatitis E/[coordinador, Antonio Rivero Juárez; redactores, Luis E. Morano Amado et al.; revisores, María Teresa Pérez Gracia et al.].

Robles-Diaz, M., Gonzalez-Jimenez, A., Medina-Caliz, I., Stephens, C., García-Cortes, M., García-Muñoz, B., ... Rendón, P. (2015). Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 41(1), 116-125.

Robles-Diaz, M., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., Stephens, C., Medina-Cáliz, I., González-Jimenez, A., Ulzurrun, E., Gonzalez, A. F., Fernandez, M. C., Romero-Gómez, M., Jimenez-Perez, M., Bruguera, M., Prieto, M., Bessone, F., Hernandez, N., Arrese, M.,

Andrade, R. J., Spanish DILI Registry, SLatinDILI Network, & Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium (2014). Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 147(1), 109-118.

Rockey, D. C., Seeff, L. B., Rochon, J., Freston, J., Chalasani, N., Bonacini, M., Fontana, R. J., Hayashi, P. H., & US Drug-Induced Liver Injury Network (2010). Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology*, 51(6), 2117-2126.

Ruhl, C. E., & Everhart, J. E. (2003). Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*, 124(1), 71-79.

Sanabria-Cabrera, J., Medina-Cáliz, I., Stankevičiūtė, S., Rodríguez-Nicolás, A., Almarza-Torres, M., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2019). Drug-Induced liver Injury Associated with Severe Cutaneous Hypersensitivity Reactions: A Complex Entity in Need of a Multidisciplinary Approach. *Current pharmaceutical design*, 25(36), 3855-3871.

Sanjuan-Jimenez, R., Robles-Díaz, M., Sanabria, J., González-Jiménez, A., Ortega, A., Jimenez, M., ... & Stephens, C. (2017). Prevalence of hepatitis E markers in Spanish patients with suspected drug-induced liver injury. In *Hepatology* (Vol. 66, pp. 423A-423A). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY.

Sauleda, S., Ong, E., Bes, M., Janssen, A., Cory, R., Babizki, M., Shin, T., Lindquist, A., Hoang, A., Vang, L., Piron, M., Casamitjana, N., Koppelman, M., Danzig, L., & Linnen, J. M. (2015). Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion*, 55(5), 972-979.

Senior, J. R. (2007). Drug hepatotoxicity from a regulatory perspective. *Clinics in liver disease*, 11(3), 507-524.

Senior, J. R. (2012). Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury—past, present, and future. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(3), 332-339.

Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., Guilleminet, C., Lenoir, C., Lemoine, A., & Hillon, P. (2002). Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*, 36(2), 451-455.

Shalimar, Kedia, S., Mahapatra, S. J., Nayak, B., Gunjan, D., Thakur, B., & Acharya, S. K. (2017). Severity and outcome of acute-on-chronic liver failure is dependent on the etiology of acute hepatic insults: analysis of 368 patients. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(8), 734-741.

Sharma, S., Kumar, A., Kar, P., Agarwal, S., Ramji, S., Husain, S. A., Prasad, S., & Sharma, S. (2017). Risk factors for vertical transmission of hepatitis E virus infection. *Journal of viral hepatitis*, 24(11), 1067-1075.

Shen, T., Liu, Y., Shang, J., Xie, Q., Li, J., Yan, M., ... Aithal, G. P. (2019). Incidence and etiology of drug-induced liver injury in Mainland China. *Gastroenterology*, 156(8), 2230-2241.

Spada, E., Pupella, S., Pisani, G., Bruni, R., Chionne, P., Madonna, E., Villano, U., Simeoni, M., Fabi, S., Marano, G., Marcantonio, C., Pezzotti, P., Ciccaglione, A. R., & Liumbruno, G. M. (2018). A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. *Blood transfusion*, 16(5), 413-421.

Suzuki, A., Barnhart, H., Gu, J., Bonkovsky, H. L., Tillmann, H. L., Fontana, R. J., Kleiner, D. E., & Drug-induced Liver Injury Network (DILIN) (2017). Associations of gender and a proxy of female menopausal status with histological features of drug-induced liver injury. *Liver international*, 37(11), 1723-1730.

Tassaneeyakul, W., Jantararoungtong, T., Chen, P., Lin, P. Y., Tiamkao, S., Khunarkornsiri, U., ... & Pisuttimarn, P. (2009). Strong association between HLA-B* 5801 and allopurinol-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenetics and genomics*, 19(9), 704-709.

Temple R. (2006). Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 15(4), 241-243.

Tostmann, A., Boeree, M. J., Aarnoutse, R. E., de Lange, W. C., van der Ven, A. J., & Dekhuijzen, R. (2008). Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 23(2), 192-202.

Trémeaux, P., Lhomme, S., Chapuy-Regaud, S., Peron, J. M., Alric, L., Kamar, N., Izopet, J., & Abravanel, F. (2016). Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *Journal of clinical virology*, 79, 1–5.

Vega, M., Verma, M., Beswick, D., Bey, S., Hossack, J., Merriman, N., Shah, A., Navarro, V., & Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) (2017). The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug safety*, 40(9), 783-787. +

Wai, C. T., Tan, B. H., Chan, C. L., Sutedja, D. S., Lee, Y. M., Khor, C., & Lim, S. G. (2007). Drug induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver International*, 27(4), 465-474.

Wang, H., Castillo-Contreras, R., Saguti, F., López-Olvera, J. R., Karlsson, M., Mentaberre, G., Lindh, M., Serra-Cobo, J., & Norder, H. (2019). Genetically similar hepatitis E virus strains infect both humans and wild boars in the Barcelona area, Spain, and Sweden. *Transboundary and emerging diseases*, 66(2), 978-985.

Wei, G., Bergquist, A., Broomé, U., Lindgren, S., Wallerstedt, S., Almer, S., Sangfelt, P., Danielsson, A., Sandberg-Gertzén, H., Löf, L., Prytz, H., & Björnsson, E. (2007). Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *Journal of internal medicine*, 262(3), 393-401.

World Health Organization (WHO). 2014. [A systematic review on hepatitis E virus globally] [Internet]. WORLD Heal. Organ. 2014; Available from:https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/7_summary_HEV_systematic_review.pdf

Zhao, C., Geng, Y., Harrison, T. J., Huang, W., Song, A., & Wang, Y. (2015). Evaluation of an antigen-capture EIA for the diagnosis of hepatitis E virus infection. *Journal of viral hepatitis*, 22(11), 957-963.

ANEXOS

ANEXO 1.

Causality Assessment of a Drug in a Case of Acute Liver Injury. CIOMS* Scale

	TIPO HEPATOCELULAR		TIPO COLESTASICO O MIXTO		EVALUACION
TIEMPO DESDE INICIO RA					
Incompatible	Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o > 15 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o > 30 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento).		Sin relación
Desconocido	Cuando la información no está disponible para calcular el tiempo desde el inicio				Insuficiente Documentado
	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	PUNTUACION
-Con inicio del tratamiento Sugestivo	5-90 días	1-15 días	5-90 días	1-90 días	+2
Compatible	<5 o >90 días	>15 días	<5 o > 90 días	> 90 días	+1
-Con final del tratamiento Compatible	</= 15 días	</= 15 días	</= 30 días	</= 30 días	+1
EVOLUCION	Diferencia entre el pico de ALT (SGPT) y el límite superior de valores normales		Diferencia entre el pico de FA (o TB) y el límite superior de valores normales		
Después de cesar la ingesta Altam 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
Inconclusivo	No información o disminución >/= 50% después del día 30		Persistencia o aumento o no información		0
En contra tipología del fármaco	Disminución </= 50% después del día 30 o incremento recurrente		No situación. No aplicable		-2
Si continua tomado el fármaco 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 inicio del tratamiento					0
Tratamiento concomitante compatible o sugestiva con el inicio de tratamiento					-1
Tratamiento concomitante conocido como hepatotóxico y con compatibilidad o sugestivo con el inicio del tratamiento					-2
Tratamiento concomitante con evidencia para este efecto (positivo "rechallenge" o test validado)					-3
BUSQUEDA DE CAUSAS NO RELACIONADAS CON FARMACOS					
Grupo I (6 causas) Reciente infección viral con VHA (IgM antiVHA) o VHB (IgM anti VHB) o VHC (antiVHC y test no A noB); Obstrucción biliar (ecografía); Alcoholismo (AST/ALT >/= 2); Historia reciente de hipotensión aguda (particularmente si hay enfermedad cardíaca)			Todas las causas (grupo I y II) razonablemente descartadas		+2
Grupo II Complicaciones de enfermedad subyacente; Clínica y/o biológico Contexto sugerente de infección por CMV, EBV o Herpes virus			Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas		+1
			4 ó 5 causas del grupo I razonablemente descartadas		0
			Menos de 4 causas del grupo I razonablemente descartadas		-2
			Causas no farmacológicas altamente probable		-3
INFORMACION PREVIA DE HEPATOTOXICIDAD DEL FARMACO					
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 READMINISTRACION					
Positiva Compatible	Duplica ALT con el fármaco a solas Duplica ALT con los fármacos juntos		Duplica FA (o TB) con el fármaco a solas Duplica FA (o TB) con los fármacos juntos		+3 +1
Negativa	Dados al mismo tiempo en la primera introducción Incremento de ALT pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		Dados al mismo tiempo en la primera introducción Incremento de FA (o TB) pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		-2
No dada o no interpretable	Otras situaciones		Otras situaciones		0
Total (Suma de las puntuaciones marcadas)					

La puntuación total puede ser clasificada en 5 resultados: </= 0 excluido; 1-2 improbable; 3-5 posible; 6-8 probable; sobre 8 altamente probable.

* Council for the International Organization of Medical Sciences.

ANEXO 2.

UNIDAD DE HEPATOLOGIA
 SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO
 Y FARMACOLOGIA CLINICA
 HOSPITAL UNIVERSITARIO. MALAGA
 Teléfono : 952 131572, 951 032 058
 FAX : 952.13.15.68
 E-mail : andrade@uma.es, lucena@uma.es

**PROTOCOLO DE ESTUDIO DE HEPATOPATIAS ASOCIADA A
 MEDICAMENTOS**

Nº Historia Clínica

Nombre, Apellidos _____

Edad (años)

Sexo: 1. Hombre 2. Mujer

Peso (kg)

Talla (cm)

Etnia (especificar): 1. Español, 2. inglés, 3. centroeuropeo, 4. asiático, 5. Árabe 5. África 6. América Norte, 7. Latinoamérica (especificar etnia)

Procedencia: 1. Hospital 2. Asistencia Primaria

Localidad:

MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S) DE CAUSAR LA REACCION (principio activo)

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA (nombre comercial)

Posología (mg/h)
 Dosis diaria total (mg) Intervalo
 (h)
 Vía administración: 1. Oral 2. I.V. 3. I.M. 4. Sublingual 5. Rectal 6. Aerosol 7.
 Otros

Indicación que motivó su prescripción Fechas
 del tratamiento desde: (día / mes/ año)
 hasta: (día/ mes/ año)
 Duración del tratamiento (días)

Dentro de este periodo ¿Cuándo apareció la reacción?)
 ¿Desapareció la reacción al suspender la medicación?

1.Si 2.No 3.No procede

¿Reapareció al reemprender el medicamento?

1.Si 2.No 3. No procede

de resolución de la reacción (días) [normaliza Br T, ALT, AST, FA]

Tiempo

Enfermedad hepática de base 1.si 2.no Especificar.....

Corresponde a un segundo episodio de DILI

1.si 2.no Especificar fármaco 1^{er} episodio.....

DESCRIPCION DE LA(S) REACCION(ES) ADVERSA(S)

(incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio) y signos/síntomas
 extrahepáticos. Fecha inicio

Tensión arterial

Frecuencia cardiaca

Fiebre: 1. Si 2. No 3. No datos Ictericia: 1. Si 2. No 3. No datos Rash: 1. Si 2.
 No3. No datos Eosinofilia : 1. Si 2. No 3. No datos Artralgia: 1. Si 2. No 3. No
 datos

Linfopenia (< 1000/ml ó $1,0 \times 10^3 /\mu\text{L}$): 1. Si 2. No 3. No datos

**MEDICAMENTOS CONCOMITANTES PRESCRITOS O POR
 AUTOMEDICACION (EXCLUYENDO LOS USADOS PARA TRATAR LA
 REACCION ADVERSA)**

Preparado	Dosis	diaria	Vía	Indicación	Duración
_____	_____	_____	_____	desde hasta
_____	_____	_____	_____	desde hasta
_____	_____	_____	_____	desde hasta
_____	_____	_____	_____	desde hasta
_____	_____	_____	_____	desde hasta

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (alergias, embarazo...)

TABACO cigarrillos/día:

Alergias Conocidas: 1. SI 2.NO

Diabetes 1. SI 2.NO

Hipertensión 1. SI 2.NO

Síndrome Metabólico 1. SI 2.NO

Otras enfermedades asociadas

Diagnóstico de síndrome metabólico (SM) según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (Federación Mundial de Diabetes. Consenso Mundial. Alemania 2005; 999:151-83.)

Debe existir obesidad abdominal definida por circunferencia de cintura superior a 94 cm en varones y superior a 80 cm en mujeres de origen europeo (y valores específicos según el grupo étnico) y al menos 2 de los siguientes criterios:

hipertrigliceridemia (>150 mg/dl), cHDL bajo (<40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres), HTA (>130/85 mmHg) y glucemia en ayunas elevada (>100 mg/dl).

PRUEBAS DIAGNOSTICAS, Fecha (opcionales ECG TAC, colangiografía, etc..).

BIOPSIA, Fecha (si se ha realizado, descripción y fecha de su realización)

(Clasificación anatomopatológica: Código..... ver tabla adjunta al final)

DESENLACE DE LA REACCION (señale lo que proceda)

Resolución espontánea
 Requirió tratamiento
 Persistencia de la reacción adversa.....
 Necesidad de hospitalización
 Fecha ingreso fecha alta
 Necesidad de prolongar hospitalización previa
 Incapacidad permanente o significativa
 Recuperación
 La vida del paciente ha estado en peligro
 Fallecimiento

Otros datos de interés sobre el desenlace
 notificador

Médico
 Fecha

..... Firma

Teléfono contacto Fax

	ANTES TRAT/fecha	INICIA I	EVOLUCIO N	EVOLUCIO N	Evolucio n
DATOS BIOQUIMICOS					
Glucosa (mg/dL)					
Urea (mg/dL)					
Creatinina					
Proteínas totales					
Albúmina					
alfa-1 (gr/dL)					
alfa-2 (gr/dL)					
Beta (gr/dL)					
Gammaglobulin					
Bilirrubina					
Bilirrubina					
AST					
ALT					
GGT					
F.Alcalina					
Triglicéridos					
COLESTEROL					
HDL-Colesterol					
LDL-Colesterol					
Hierro (îg/dL)					

Transferrina					
Cobre /					
Inmunoglobulina					
Inmunoglobulina					
Inmunoglobulina					
Insulina					
Hemoglobina					
Índice HOMA					
HEMOGRAMA					
Hematies					
Hemoglobina					
Hematocrito (%)					
VCM (fL)					
Plaquetas					
Actividad					
Leucocitos					
PMN (%)					
Linfocitos (%)					
Monocitos (%)					
Eosinófilos (%)					
Basófilos (%)					

	INICIALES (Fecha)	EVOLUCION (Fecha)	ALTA(Fecha)
MARCADORES			
IgM anti HVA			
HBsAg			
Anti HBs			
Anti HBc IgM			
Anti HCV			
PCR HVC			
Anti VHE IgM			
Anti VHE IgM (PCR)			
CMV Ig M			
PCR CMV			
Epstein Barr virus Ig M			
Otros			
AUTOANTICUERPOS FECHA			
ANA			
AML			
AMA			
Anti LKM-1			
Anticuerpo soluble hepático/hígado-páncreas (SLA, LP)			

EXCLUSION DE OTRAS CAUSAS

- * Infecciones víricas
 - Hepatitis A, B, C, E (endémica en áreas de México)
 - SIDA
 - Mononucleosis infecciosa
 - Otros
- * Infecciones bacterianas
 - Sepsis
- * Parasitosis
- * Leishmaniosis, Paludismo, Fiebre amarilla, Dengue hemorrágico, Esquistosomiasis, Fiebre Q
- * Enfermedades hepáticas
 - Antecedentes hepatitis tóxica
 - Enfermedades sistémicas que alteran función hepática:

INGESTA ALCOHOL

BEBIDA, TIPO:.....

CANTIDAD (conversión del volumen de bebida en gramos) Cahalan, 1981.....

- caña cerveza ...	(200 cc)	=	5.12 gr. alcohol
- tubo cerveza ...	(300 cc)	=	7.7 gr. "
- quinto cerveza...	(200 cc)	=	5.12 gr. "
- tercio cerveza...	(330 cc)	=	8.5 gr. "
- vaso de vino....	(200 cc)	=	14.4 gr. "
- vasito de vino...	(100 cc)	=	7.2 gr. "
- copa de licor....	(45 cc)	=	12.6 gr. "

DURACION (meses)

<p>Enf. inflamatoria intestinal</p> <p>Artritis reumatoide</p> <p>Otras enfermedades autoinmunes: SLE y poliarteritis nodosa .Linfoma</p> <p>Insuficiencia cardiaca</p> <p>Disfunción tiroidea</p> <p>Traumatismo severo con múltiples transfusiones</p> <p>Hipotensión aguda.</p> <p>- Otras enfermedades hepáticas, infiltrado difuso por neoplasia, granulomatoso.</p> <p>* Antecedentes de intervenciones quirúrgicas</p> <p>- Anestiasias</p> <p>* Antecedentes de exploraciones radiológicas: pielografía, angiografía, otras.</p> <p>* Enfermedades neoplasicas (Hodgkin)</p> <p>* Embarazo</p> <p>* Tatuajes</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Transfusiones ● Productos herboristería y/o medicina alternatia <p>* Tóxicos</p> <p>- Tóxicos laborales (paraquat, colas, etc.).</p> <p>- Hábitos alcohólicos</p> <p>- Drogadicción</p>

Tabla: Clasificación anatomopatológica de las descripciones de las biopsias hepáticas en pacientes con una sospecha de hepatotoxicidad por medicamentos.

CODIGO	DESCRIPCION
1	NECROSIS HEPATOCELULAR
11	NECROSIS FOCAL
12	NECROSIS EN PUENTE
13	NECROSIS ZONAL
14	NECROSIS MASIVA
2	ESTEATOSIS HEPÁTICA

21	CAMBIOS ESTEATÓICOS AGUDOS
22	ESTEATOHEPATITIS
3	REACCIÓN GRANULOMATOSA
4	COLESTASIS AGUDA
41	COLESTASIS SIN HEPATITIS
42	COLESTASIS CON HEPATITIS
43	COLESTASIS CON LESIÓN DE DUCTUS
5	COLESTASIS CRÓNICA
51	COLESTASIS PROLONGADA
52	DUCTOPENIA ("VANISHING BILE DUCT
53	COLANGITIS ESCLEROSANTE
6	HEPATITIS CRÓNICA
61	HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA
62	FIBROSIS Y CIRROSIS HEPATICA
7	ALTERACIONES VASCULARES
71	DILATACIÓN SINUSOIDAL Y PELIOSIS
72	HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRROTICA
73	OBSTRUCCIÓN AL FLUJO VENOSO
74	OTROS
8	TUMORES HEPÁTICOS
81	ADENOMA HEPATOCELULAR
82	CARCINOMA HEPATOCELULAR
83	OTROS CARCINOMAS
84	ANGIOSARCOMA
9	CAMBIOS INESPECÍFICOS