

El síndrome de Reye y su relación con el uso de ácido acetilsalicílico

Es una lástima que a menudo los médicos se enteren por la prensa general, la radio o la televisión de las noticias sobre los efectos indeseables de los medicamentos. Los laboratorios suelen informar con entusiasmo de sus nuevos productos e indicaciones, pero les cuesta más dar información objetiva sobre efectos indeseables de los medicamentos y la manera de prevenirlos. La preocupación de la administración sanitaria es estar preparada para dar respuestas a una «opinión pública» mal informada. Los Colegios de Médicos están más preocupados por la defensa de intereses corporativos que por mejorar la calidad de la práctica profesional. Este número del Boletín pretende informar sobre una de estas cuestiones en las que nunca sabemos a qué carta acogernos.

Recientemente los medios de comunicación han informado de que el ácido acetilsalicílico (AAS), este «viejo conocido», puede producir una grave enfermedad, el síndrome de Reye. ¿Qué es el síndrome de Reye? ¿Qué frecuencia tiene? ¿Cuál es el riesgo de padecerlo? ¿Como puede ser que este «viejo conocido» dé lugar a un efecto indeseable descubierto ahora, 89 años después de su introducción en terapéutica?

Clínica

El síndrome de Reye es una enfermedad grave, que casi siempre afecta a niños y que se caracteriza por una encefalopatía acompañada de infiltración grasa de las vísceras, en particular del hígado. Es típico que el niño se esté recuperando de una virasis y que aparezcan vómitos y alteración del estado de conciencia; puede haber hepatomegalia y una importante elevación de las transaminasas, sin ictericia.

No obstante, puede afectar a niños y adolescentes de todas las edades, con una incidencia máxi-

ma entre los 5 y los 15 años; también se han descrito casos en adultos.¹ Aunque la gripe y la varicela son las virasis protopáticas citadas con mayor frecuencia, también se han descrito casos después de gastroenteritis y en niños con enfermedades inflamatorias crónicas.^{2,3} Cuando los síntomas de la virasis ceden, se produce una alteración aguda del estado de conciencia, de intensidad variable, que no se acompaña de signos neurológicos focales. Son característicos los vómitos repetidos y el paciente puede presentar letargia, confusión, irritabilidad o agresividad. No suele haber fiebre ni ictericia.¹ Alrededor de un 50% de los casos presenta hepatomegalia y, cuando se examinan las transaminasas están aumentadas (como mínimo en 3 veces los niveles normales), hay hiperamonemia y el tiempo de protrombina está alargado. La bilirrubina raramente está elevada. En niños de menos de un año pueden llamar la atención los episodios de hiperventilación o de apnea y las convulsiones son más frecuentes que en los pacientes mayores. Muchos casos se acompañan de alteraciones metabólicas de los hidratos de carbono (hipoglucemia, aunque en la mayoría de los pacientes, sobre todo los mayores de 4 años, los niveles de glucosa son normales) y de alteraciones del metabolismo de los aminoácidos, lípidos y electrolitos. Generalmente la punción lumbar revela menos de 8 células por mm³ en LCR y los niveles de proteínas y de glucosa (excepto cuando hay hipoglucemia) son normales. También puede registrarse deshidratación, acidosis, hipotensión, diátesis hemorrágica e insuficiencia renal.^{4,5}

La gravedad de la enfermedad se suele delimitar mediante una clasificación por estadios (véase la tabla 1).

La histopatología del síndrome de Reye se caracteriza por una infiltración microvesicular hepática grave con desorganización de las mitocondrias.⁶

El primer estudio de microscopia electrónica de la enfermedad, en el que se describían alteraciones mitocondriales hepáticas (hinchazón y pleomorfismo) con acumulación de triglicéridos, proliferación del retículo endoplásmico liso, un importante aumento de los peroxisomas y depleción –en grado variable– del glucógeno,⁶ atribuía las lesiones a una toxina endógena o exógena.

Diagnóstico diferencial

Los signos y síntomas descritos sugieren por lo tanto que el síndrome de Reye puede tener unas manifestaciones clínicas variables y relativamente inespecíficas. No es raro, por lo tanto, que haya sido confundido con otras entidades como alteraciones congénitas del ciclo de Krebs⁸⁻¹⁰ o de la oxidación de los ácidos grasos¹¹ y diversas intoxicaciones. En este sentido, tiene un interés especial el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Reye y la intoxicación por salicilatos.¹² La historia clínica, y en particular la anamnesis farmacológica, son las claves para el diagnóstico diferencial. Aunque la intoxicación aguda puede cursar con signos de hepatotoxicidad, lo más característico es la ingesta en las horas y días inmediatamente anteriores de grandes cantidades de ácido acetilsalicílico, así como el curso, que comienza con un cuadro de alcalosis respiratoria, pero que en fases más avanzadas se acompaña de acidosis metabólica a menudo con grave alteración del estado de conciencia.

Los criterios clínicos operativos para la definición de un caso de síndrome de Reye propuestos por los *Centers for Disease Control* (CDC) de Atlanta en 1980 son los siguientes:¹³

- a) encefalopatía no inflamatoria aguda con metamorfosis grasa microvesicular hepática confirmada por biopsia o autopsia o bien unas GOT, GPT o una amonemia de más de tres veces su valor normal;

- b) si se obtiene una muestra de LCR, debe tener 8 leucocitos/mm³, y
- c) además, no debe haber ninguna otra explicación más razonable de las alteraciones neurológicas o hepáticas.

Incidencia, prevalencia, mortalidad y morbilidad

Según los datos del registro de notificación voluntaria del síndrome de Reye en Estados Unidos, la incidencia anual habría sido en los últimos años de 0,37 a 0,71 casos por 100.000 menores de 18 años.¹⁴ En Gran Bretaña en los últimos cuatro años la incidencia anual ha sido similar, de 0,3 a 0,7 casos por 100.000 menores de 16 años.¹⁵ Así como en Estados Unidos la incidencia es más alta en invierno, en Gran Bretaña no se han registrado oscilaciones estacionales.^{15,16} En Estados Unidos la incidencia ha sido más elevada en los meses y años en los que la incidencia de gripe también ha sido más alta.

La mortalidad de las series descritas ha ido disminuyendo con el tiempo. Así por ejemplo, en las series descritas en 1974 era del 41%, cifra que disminuyó a un 23% en las publicadas en 1980.⁵

Un 34% a 61% de los pacientes que sobreviven presentan secuelas neuropsiquiátricas; la proporción de pacientes descritos con estas complicaciones en cada serie publicada depende del interés con el que se buscan.

Una revisión de las historias clínicas de dos grandes hospitales pediátricos de Barcelona, que incluía el período 1976 a 1984, identificó 7 casos de diagnóstico seguro de síndrome de Reye más 14 probables. En otros 10 casos en el diagnóstico de alta figuraba el síndrome de Reye, pero podían haber sido más probablemente otros cuadros (en su mayoría intoxicaciones por salicilatos).

Tabla 1. Clasificación por estadios de la gravedad del síndrome de Reye.

| estadio | nivel de conciencia | postura | respuesta al dolor | reacción pupilar | reflejo oculoencefálico (ojos de muñeca) |
|---------|---------------------------------------|----------------|--------------------|------------------|--|
| I | letargia; sigue las órdenes verbales | normal | ± | viva | normal |
| II | combativo o estuporoso; verbaliza mal | normal | + | lenta | desviación conjugada |
| III | coma | descorticación | – | lenta | desviación conjugada |
| IV | coma | descerebración | – | lenta | inconsistente o ausente |
| V | coma | flaccidez | – | – | – |

Tabla 2. Resumen de los métodos y resultados de los estudios caso control sobre la asociación entre el síndrome de Reye y el uso previo de salicilatos.

| | nº de casos (% expuestos a salicilatos) | nº de controles (% expuestos a salicilatos) | definición del caso | controles |
|------------------------------------|---|---|--|--|
| Starko y cols, 1980 ¹⁹ | 7 (100%) | 16 (50%) | ENIA, ^a hepatopatía (GOT, GPT), sin otra posible causa aparente | compañeros de escuela |
| Waldman y cols, 1982 ²⁰ | 37 (100%) | 73 (53%) | ENIA, ^b hepatopatía (BH ^b o bien GOT, GPT) sin otra posible causa aparente | compañeros de escuela |
| Halpin y cols, 1982 ²¹ | 97 (97%) | 156 (71%) | enfermedad previa, vómitos y hepatopatía | compañeros de escuela |
| Hurwitz y cols, 1985 ²² | 30 (93%) | 145 (46%) | criterios del CDC explicados en el texto | 4 series, dos de controles hospitalarios (urgencias e ingresados) y dos de comunitarios (compañeros de escuela y escogidos al azar por número de teléfono) |

^aENIA = encefalopatía no inflamatoria aguda.

^bBH = biopsia hepática.

El descubrimiento y la confirmación del papel del AAS

El papel del AAS en la producción del síndrome de Reye ha sido objeto de controversia en los últimos años,^{17,18} pero la acumulación de datos procedentes de estudios epidemiológicos analíticos ha dado lugar a un consenso sobre esta asociación causal.

En la tabla 2 se resumen los estudios, de tipo caso control, publicados hasta ahora. Un reciente estudio británico, todavía no publicado, confirma los hallazgos de los anteriores¹⁹⁻²² realizados en Estados Unidos. El primer estudio¹⁹ incluyó sólo 7 casos, y esta fue la causa principal de las dudas que surgieron en la interpretación de sus resultados. El segundo²⁰ reunió un total de 37 pacientes, y además de confirmar la asociación positiva con el uso previo de AAS, demostró otra asociación negativa con la ingesta de paracetamol durante el episodio «virásico» anterior; este nuevo hallazgo era un fuerte argumento para descartar que la asociación entre la ingesta de AAS y el síndrome de Reye fuera debida a una «confusión» epidemiológica (es decir a la natural asociación entre la enfermedad prodrómica anterior y uso de AAS para tratar la fiebre). El tercer estudio,²¹ con 97 pacientes, y en el que se utilizó un modelo de regresión logística múltiple para el análisis de los resultados, confirmó la asociación positiva con la ingesta de AAS y negativa con la de paracetamol. El cuarto estudio,²² que reunió 30 casos y sus correspondientes controles, es el que aporta las pruebas más concluyentes: (1) un número significativamente mayor de casos (93%, 28 de 30) que de controles (46%, 66 de 145) habían recibido salicilatos durante la enfermedad precedente; (2) la proporción de casos que habían recibido paracetamol durante la enfermedad precedente fue inferior a la de controles (proporción de 1 a 5); (3) no se identi-

ficaron diferencias de exposición entre casos y controles a una marca comercial o a una forma farmacéutica en particular; (4) sólo dos casos habían recibido más de 65 mg/kg al día de AAS durante la enfermedad precedente (que es la dosis antipirética habitualmente recomendada) y todos los demás pacientes habían recibido dosis inferiores, y (5) no se observó relación alguna entre la dosis ingerida y la gravedad de la enfermedad. En el reciente estudio británico se han confirmado los hallazgos de los cuatro estudios norteamericanos citados anteriormente.

Etiología del síndrome de Reye

Aunque los resultados de estos estudios dejan poco margen de duda sobre la posibilidad que el AAS pueda ser un factor de riesgo para padecer síndrome de Reye, el mecanismo de este efecto es todavía desconocido y tampoco se ha podido identificar hasta ahora ningún otro factor predisponente (característico del paciente o de la enfermedad «prodrómica»). Es posible que la predisposición genética juegue un papel importante. De hecho, se ha descrito un caso de dos hermanos gemelos con síndrome de Reye. Actualmente se considera que el síndrome de Reye sería consecuencia de una interacción virus-huésped en un individuo susceptible, posiblemente modificada por un agente exógeno, generalmente el AAS.

Consecuencias y actuaciones sanitarias

Después de la publicación del último estudio norteamericano,²² en Estados Unidos la *FDA (Food and Drug Administration)* obligó a los laboratorios fabricantes a advertir del riesgo de síndrome de Reye en los envases o prospectos de las formas infantiles de AAS. Inmediatamente el uso del AAS para el tratamiento sintomático de la fiebre en

niños disminuyó mucho. De hecho, la publicación de los resultados en 1985²² correspondía sólo a la fase piloto de un estudio más amplio que quizá ya no se concluiría nunca: durante 1986 apenas se han identificado nuevos casos a pesar de que se ha registrado una importante epidemia de gripe. Esta es quizá la prueba más convincente del papel del AAS en la etiología del síndrome de Reye.

En el Reino Unido, la primavera pasada las autoridades sanitarias obligaron a los fabricantes de formas infantiles de AAS a advertir del riesgo de síndrome de Reye en las cajas y prospectos correspondientes. Los fabricantes respondieron con la retirada de estas especialidades del mercado.

En España la *Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios* (DGFPS) recomienda «consultar al médico antes de administrarlo a niños o adolescentes en caso de presentarse procesos febriles, gripe o varicela. El síndrome de Reye es una enfermedad muy poco frecuente pero grave, y, entre otros muchos factores, se ha relacionado con la toma de ácido acetilsalicílico...».²³ Además, un titular de la revista «Farmacia al Día», editada por la *Dirección General*, afirma que «no existe constancia científica de interrelación entre el síndrome y el consumo de ácido acetilsalicílico».

Tratamiento de la fiebre en niños

Si se tienen en cuenta estos datos, ¿qué debe hacer un médico para tratar la fiebre en el niño? La fiebre por sí misma no es lesiva, excepto en el 3% de niños susceptibles de presentar convulsiones febriles;²⁴⁻²⁵ probablemente incluso juega un papel en la defensa del organismo ante ciertas infecciones. De ahí que la fiebre sólo debiera tratarse cuando afecte mucho el estado general y en los niños con antecedentes de convulsiones febriles, a pesar de que no se ha demostrado que los antipiréticos contribuyan a prevenir las convulsiones.²⁶ El enfriamiento mediante la aplicación de esponjas con agua tibia o por abaniquo del niño puede hacer que éste se sienta más molesto. El paracetamol o quizá la propifenazona son antipiréticos tan eficaces como el AAS, y pueden ser alternativas adecuadas en los (pocos) casos en los que convenga bajar la fiebre.

Bibliografía

1. Consensus Conference, National Institutes of Health. *JAMA*, 246, 2.441-2.444, 1981.

2. Young RSK, Torretti D, Williams RH, Hendriksen D, Woods M. *JAMA*, 251, 754-756, 1984.
3. Hansen JR, McCray PB, Bale Jr JF, Corbett AS, Flanders DJ. *Pediatrics* (ed en lengua cast), 20, 91-94, 1985.
4. Reye RDK, Morgan G, Baral J. *Lancet*, 2, 749-752, 1963.
5. Sullivan-Bolyai JZ, Corey L. *Epidemiol Rev*, 3, 1-26, 1981.
6. Lichtenstein PH, Heubi JE, Daugherty CC, Farell MK, Sokol RJ, Suchy FJ, Balistreri WF. *N Engl J Med*, 309, 133-139, 1983.
7. Partin JC, Schubert WK, Partin JS. *N Engl J Med*, 285, 1.339-1.343, 1971.
8. La Breque DR, Catham PS, Riely CA. *J Pediatr*, 94, 580-587, 1979.
9. Glasglow AM, Eng G, Engel AC. *J Pediatr*, 96, 889-891, 1980.
10. Brown T, Hug G, Lansky L. *N Engl J Med*, 294, 861-867, 1976.
11. Truscot RJW, Hick L, Pullin C. *Clin Chim Acta*, 94, 31-39, 1979.
12. Quint PA, Allman FD. *Pediatrics* (ed en lengua cast), 18, 423-425, 1984.
13. Center for Disease Control. *Morbidity Mortality Weekly Report*, 29, 321-322, 1980.
14. Alexander ER. *JAMA*, 248, 722-723, 1982.
15. CSM Update. *Br med J*, 292, 1.590, 1986.
16. Sullivan-Bolyai JZ, Marks JS, Johnson D, Nelson DB, Holtzhauer F, Bright F, Kramer T, Halpin TJ. *Am J Epidemiol*, 172, 629-638, 1980.
17. Anónimo. *Lancet*, 1, 941-943, 1982.
18. Daniels SR, Greenberg RS, Ibrahim MA. *JAMA*, 249, 1.311-1.316, 1983.
19. Starko KM, Ray CG; Domínguez LB, Stromberg WL, Woodall DF. *Pediatrics*, 66, 859-864, 1980.
20. Waldman RJ, Hall WN, McGee H, Van Amburg G. *JAMA*, 247, 3.089-3.094, 1982.
21. Halpin TJ, Holtzhauer FJ, Campbell RJ, Hall LJ, Correa Villaseñor A, Lanese R, Rice J, Hurwitz ES. *JAMA*, 248, 687-691, 1982.
22. Hurwitz ES, Barrett MJ, Bergman D, Gunn WJ, Schonberger LB, Fairweather WR, Drage JS, LaMontagne JR, Kaslow RA, Burlington DB, Quinnan GV, Parker RA, Phillips K, Pinsky P, Dayton D, Dowdle WR. *N Engl J Med*, 313, 849-857, 1985.
23. Belindez E. *Farmacia al Día*, 8, 2, 1986.
24. NIH Consensus Statement. *Br med J*, 281, 277-279, 1980.
25. Valman HB. *Br med J*, 284, 1.321-1.322, 1982.
26. Addy DP. *Br med J*, 286, 1.163-1.164, 1983.

Hi ha una versió d'aquest Butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-lo per telèfon (93-358 28 52) o per correu.

«Notificación voluntaria de reacciones adversas. Tarjeta Amarilla» es una publicación del *Institut Català de Farmacologia*. Su redacción es totalmente independiente de la industria farmacéutica y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades lucrativas y sólo persigue la promoción de un uso más racional de los medicamentos.