

SÍNDROME DE REYE (¿Y ASPIRINA®?)



Ralph Douglas Kenneth Reye (nacido en 1912, y fallecido en 1977, dos días después de jubilación) describió, conjuntamente con *Graeme Morgan* y *Jim Baral* (a la sazón médico residente) en el año 1963 en un artículo publicado en la revista médica británica *The Lancet*, un síndrome clínico que terminaría por llevar su apellido, *síndrome de Reye*.

La publicación de *The Lancet* hacía referencia a una *nueva* enfermedad descrita por primera vez en 21 niños australianos (del área de *Sydney*) que ingresaron en el *Royal Alexandra Hospital for Children* a lo largo del período comprendido entre marzo de 1951 y marzo de 1962. Todos sufrieron encefalopatía y degeneración grasa de varias vísceras, sobre todo del hígado y riñón.

Las características más sobresalientes del síndrome, tal como las describieron *Reye, Morgan* y *Baral* eran las siguientes: «los niños sufrían una grave disminución del estado de conciencia, fiebre, convulsiones, intensos y persistentes vómitos (más de 5 cada 8 horas), aceleración del ritmo respiratorio (*hiperpnea*), hipertonía muscular, y disminución de los reflejos. El pródromo del cuadro patológico era tos, úlceras de garganta, *rinorrea* y dolor de oídos». A éstos se añadía hipoglucemia (a veces de hasta 40mg%) y una disminución del

fluido cerebro-espinal. Las enzimas hepáticas (determinadas solo en 7 de los niños), G.O.T. (*Glutamic Oxalacetic acid Transaminase*) y G.P.T. (*Glutamic Pyruvic acid Transaminase*) estaban elevadas, indicativo de fracaso de la función hepática.

En todos los casos la muerte derivaba de un estado comatoso causado por descerebración debida a edema cerebral.

De los 21 niños, 17 murieron. En todas las necropsias, se observaron dos signos clínicos: inflamación del cerebro (encefalitis) y degeneración grasa del hígado (aumento de tamaño, rigidez y decoloración amarillenta del órgano) y del riñón (alargamiento del córtex renal). En las necropsias también se evidenciaba esteatosis *microvesicular* (glóbulos de grasa citoplasmáticos de menor tamaño que el núcleo) y aumento de tamaño de las mitocondrias.

De los 21 ingresados, 14 eran niñas y 7 niños; el más pequeño de tan solo 5 meses; el mayor de 8 años y medio; 7 del total eran menores de 5 años.

La enfermedad manifestaba un curso bifásico. Al ingreso, la patología parecía banal: tos, úlceras de garganta, *rinorrea* y algo de fiebre, todos ellos síntomas concordantes con muchas de las infecciones infantiles habituales. Sin embargo, transcurridos de entre 1 y 3 días (en algunos casos hasta 2 a 3 semanas tras su ingreso) se producía un abrupto deterioro de su situación clínica, con vómitos persistentes de aspecto marrón-negruzco, estupor, y estado comatoso con convulsiones. En algunos niños se observó una leve, pero pasajera, recuperación, seguida de un grave e irreversible deterioro.

Durante la fase comatosa, los 17 niños que finalmente fallecieron, sufrieron convulsiones que, al manifestar *opistótonos* (espasmo del cuello que hace que la cabeza se vaya hacia atrás) se pensó en un cuadro de tetania, finalmente descartado. Las convulsiones eran refractarias a todos los tratamientos y persistían hasta el fallecimiento.

Además, la palpación del hígado mostraba un aumento de tamaño (hepatomegalia) con degeneración grasa del órgano (observado en las necropsias); así como hipertonía muscular y disminución de los reflejos.

Los cuatro niños que sobrevivieron, se recuperaron sin secuelas.

No se halló una causa para este cuadro clínico. Desde entonces se denomina *síndrome de Reye*.

Las autoridades sanitarias australianas llevaron a cabo un estudio retrospectivo para descubrir la(s) causa(s) de esta sorprendente enfermedad. Expertos del *Institute' Child Health* visitaron los domicilios de los niños afectados buscando posibles tóxicos (incluyendo fármacos) que pudiesen explicar los gravísimos síntomas. En la indagación se estudiaron los *dinitratos* de *resol* y *ortoresol* con que se solían impregnar las redecillas para proteger de las arañas. Los resultados fueron negativos.

Se notificaron otros cuadros clínicos similares en diversos estados australianos.

La búsqueda bibliográfica descubrió otra extraña enfermedad en Jamaica que cursaba con intensos vómitos y degeneración grasa de las vísceras, y que afectaba a niños menores de 10 años. No obstante algunas similitudes, existían suficientes diferencias como para que no se considerase la misma patología.

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que el síndrome de Reye es una enfermedad de niños de raza blanca de ambientes suburbanos, menores de 18 años, y que viven en climas templados. También se ha encontrado una relación con el hecho de vivir en climas templados con inviernos muy nevados.

Se ha dado por indubitada la relación entre la toma de *Aspirina®* y el *síndrome de Reye*. Sin embargo, *no existe ninguna prueba* que permita sostener esta afirmación, y sí muchas contrarias.

El síndrome de Reye no existía (o no se tenía constancia) antes de la década de 1950, aun cuando la *Aspirina®* se sintetizó y comenzó a usar el último año del siglo XIX. La enfermedad desapareció a finales de la década de 1980 si bien su incidencia comenzó a disminuir rápidamente a partir del año 1970. En este ínterin se descubrió el Paracetamol en 1955, siendo conocida durante algún tiempo como la «aspirina líquida».

Hoy día una de las posibles causas es la mutación de algún virus común (se estiman el de la gripe y la varicela como los más probables) que debutó antes de 1950 y, por razones que se ignoran, desapareció cuatro décadas más tarde.

El propio *Ralph Douglas Kenneth Reye* estudió posibles causas del síndrome que lleva su nombre, entre ellas la toma de Aspirina®. Concluyó de sus estudios que la Aspirina® no causaba el cuadro clínico.

¿Por qué, pues, se establece esta relación (errónea) entre la toma de Aspirina® y el síndrome de Reye?

La respuesta se halla en varios estudios epidemiológicos de fiabilidad muy dudosa. En alguno de estos estudios se modificó la hipótesis de partida para incluir la Aspirina® como posible factor desencadenante, una violación metodológica que invalida el análisis estadístico y, consecuentemente, las conclusiones.

Citemos algunos de estos trabajos...

El primero fue el *Arizona Study* (referencia bibliográfica: Starko, KM, *et al.* Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980; **66**(6): 854-864) que se realizó durante ¡4 días!, entre el 21 y 25 de diciembre de 1978, con 7 niños hospitalizados diagnosticados de síndrome de Reye. Se usaron otros 16 niños como *grupo control*. Todos los niños con síndrome de Reye habían sufrido gripe (H1N1) y habían tomado Aspirina® como analgésico antipirético. Los niños (16) del *grupo control* tuvieron gripe durante los mismos días, pero no ingresaron en hospitales ni se tipificó el genotipo del virus infectante. Además, 8 de los 16 controles (que no desarrollaron síndrome de Reye) también tomaron Aspirina® durante la fase prodrómica.

Los dos estudios siguientes se conocen como *Michigan Study 1* y *Michigan Study 2* (referencia bibliográfica: Waldman RJ., *et al.* Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA* 1982; **247**(22): 3089-94) y se llevaron a cabo en dos años consecutivos coincidiendo con brotes epidémicos de gripe.

El *Michigan Study 1* se realizó en el invierno 1979-1980 durante un brote de influenza tipo B. Se estudiaron a 25 de 56 niños diagnosticados con síndrome de Reye. El criterio para la selección de los 25 niños estudiados fue la distancia (en coche) al *Michigan Department of Public Health*. Se entrevistaron a las familias después de que a los niños se les diagnosticase síndrome de Reye. Los niños que sirvieron como *grupo control* también sufrieron gripe (no se confirmó si era influenza tipo B); y también se llevaron a cabo entrevistas a sus

familiares. En el grupo de estudio (25 niños con síndrome de Reye), 24 habían tomado Aspirina®, mientras en el grupo control la habían tomado 30 de 46 niños.

En *Michigan Study 2* (el invierno siguiente, 1980-1981), 12 de 17 niños con síndrome de Reye (grupo de estudio) habían tomado Aspirina®; y 13 de 29 niños del *grupo control* (con gripe pero que no sufrieron síndrome de Reye).

El último estudio, el más prolongado y controvertido, fue el *Ohio Study* (referencia bibliográfica: Halpin T.J., *et al.* Reye's syndrome and medication use. JAMA 1982; **248**(6): 687-91). Se estudiaron a 97 de los 225 niños con diagnóstico de síndrome de Reye confirmados por el *Ohio Department of Health*.

En este estudio se valoraron 97 niños con síndrome de Reye entre diciembre de 1978 y marzo de 1980. De los 97 niños con síndrome de Reye, 94 habían tomado Aspirina®, en relación con 110 de los 156 niños del *grupo control*.

Este estudio fue muy criticado por la modificación retroactiva de la hipótesis de investigación, una aberración metodológica y estadística. Este ensayo, a pesar de sus notables deficiencias y los resultados no confirmatorios, fue determinante para la prohibición de uso de Aspirina® a niños en Estados Unidos, que se ha hecho extensiva a la mayoría de los países.

Por último hay que mencionar, aun de pasada, dos estudios realizados por el *US Public Health Service*, un *estudio piloto* y un *estudio principal* (referencias bibliográficas: Hurwitz ES., *et al.* Public Health Service Study on Reye's syndrome and medications: report of the pilot phase. N Engl J Med 1985: **313**: 849-57 // Hurwith ES., *et al.* Public Health Service Study of Reye's syndrome and medications: report of the main study. JAMA 1987; **257**: 1905-11).

Mediante estos estudios se pretendía dirimir la controversia de los deficientes estudios citados antes. No se consiguió. Los resultados no fueron muy diferentes de los referidos en los estudios esbozados antes. Sin embargo, existieron notables deficiencias metodológicas cuya explicación detallada trasciende el fin de este texto. Uno de los problemas es que los estudios eran retrospectivos y no se llevaron a cabo determinaciones de las concentraciones de salicilatos en sangre, ni se consideraron posibles infecciones víricas.

Además, no se puede demostrar una relación causal *solo* a base de análisis estadísticos.

Otros estudios no han logrado establecer la relación entre el síndrome de Reye y la ingesta de Aspirina® (y otros salicilatos). Citemos algunos...

- *Orlowski* y colaboradores publicaron dos estudios, ambos realizados en Australia en los años 1987 y 1990. En el primero (*Orlowski JP., et al. A catch in the Reye. Pediatrics* 1987; **80**: 638-42) solo el 5% de los enfermos con síndrome de Reye habían tomado Aspirina®; en el segundo estudio la proporción fue del 8% (*Orlowski JP., et al. Reyes's syndrome: a case of control study on medication use and associated viruses in Australia. Cleve Clin J Med* 1990; **57**: 323-9)
- *Hofman* y *Rosen* (referencia bibliográfica: *Hofman KJ, Rosen EU. Reye's syndrome in Johannesburg: epidemiology and clinical presentation. S Afr Med J* 1982; **61**: 281-2), en Sudáfrica en 1982 valoraron a 21 niños con síndrome de Reye. De éstos, solo 5 habían ingerido Aspirina®.
- *Glasgow* describió en 1984, que de los 23 niños con síndrome de Reye, solo 14 habían tomado Aspirina®. Referencia bibliográfica: *Glasgow JFT. Clinical features and prognosis of Reye's syndrome. Arch Dis Child* 1984; **59**: 230-5).
- *Yamashita et al.* publicó en 1985 dos análisis retrospectivos: en el primero, en Japón se valoraron 30 niños con síndrome de Reye de los que solo 7 habían recibido Aspirina®; y un segundo estudio en Tailandia en el que 52 de 73 niños diagnosticados de síndrome de Reye habían tomado Aspirina® (*Yamashita F., et al. Reye's syndrome in asian countries. National Reye's Syndrome Foundation* 1985; **47**: 60).
- En España, el trabajo más importante fue llevado a cabo por *Palomeque et al.*, en 1986 en el que 23 de 57 niños con diagnóstico de síndrome de Reye habían sido tratados con Aspirina® (*Palomeque A., et al. Síndrome de Reye en España 1980-1984. Anales Españoles de Pediatría* 1986; **24**: 285-9).

Hay otros estudios, realizados en 1988, uno en lo que entonces era la República Federal de Alemania; y otro en la misma fecha en Hong-Kong, en los

que 3 de 15 niños (trabajo alemán) y 3 de 27 niños (trabajo hongkonés) habían tomado Aspirina®

Relación de causalidad

Robert Koch, descubridor del bacilo tuberculoso (denominado desde entonces *bacilo de Koch*) y adalid del método científico estableció cuatro principios para establecer de modo indubitado la relación de causalidad entre un determinado factor externo y la aparición de una enfermedad. Siguiendo esta metodología, la Aspirina® *solo* cumple uno de los principios (de hecho, el más inespecífico): la relativa coincidencia temporal entre la aparición de la *nueva* enfermedad y la toma del fármaco. Incumple los otros tres principios (recuperación del medicamento, o sus metabolitos, del organismo o sus excretas, reproducibilidad del síndrome en animales de experimentación; e imposibilidad de recuperar el fármaco, o sus metabolitos de los tejidos o excretas de los animales experimentales).

Los defensores de la relación causal entre la Aspirina® y el síndrome de Reye arguyen que el síndrome prácticamente ha desaparecido (no se realizan nuevos diagnósticos) en la misma época en que se modificaron las fichas técnicas de los medicamentos con ácido acetilsalicílico, alrededor de 1986. Sin embargo, un análisis más objetivo muestra que la incidencia del síndrome de Reye comenzó a disminuir muchos años antes de 1986, cuando se comenzó a restringir primero, a prohibir después, la prescripción de Aspirina® en niños.

Por otra parte, cuando se reevaluaron los diagnósticos de síndrome de Reye, el número de los que se podían clasificar como tales se redujo de manera sustancial. Muchos de los niños a los que se diagnosticó inicialmente con síndrome de Reye, se demostró más adelante que sufrían un desorden metabólico: déficit de la enzima *acil-Coenzima-A-deshidrogenasa*.

¿Es, pues, la Aspirina® un factor desencadenante del síndrome de Reye? La respuesta es NO. Los salicilatos se han usado desde hace 120 años, y el síndrome surgió a comienzos de la década de 1950. Lo hizo, además, en Australia, un país que apenas se prescribía Aspirina® en niños desde 1950, antes de que surgiese el síndrome. Por otra parte (se ha escrito antes), el síndrome, fue exageradamente diagnosticado, y comenzó a remitir

rápidamente durante la década de 1970, casi tres lustros antes de que se restringiese la prescripción de Aspirina® en niños.

Zaragoza a 16 de noviembre de 2019

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza