

DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR MEDICAMENTOS

DRUG INDUCED LIVER INJURY

Edwin Arauz Valdés*, Abdullah Salehji Bhana*, Abdiel Demera Coya*

*Médico Residente de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid.

RESUMEN

El daño hepático inducido por medicamentos representa una causa frecuente de falla hepática aguda y engloba una serie de reacciones asociadas a daño directo de las células hepáticas mediante mecanismos inmunes o reacciones idiosincráticas.

Su incidencia es difícil de determinar; sin embargo, se reconoce como un efecto adverso poco frecuente. Dependiendo del tipo de alteración enzimática, se pueden dividir en 3 grandes grupos: colestásicas, hepatocelular y mixtas.

Debido a la diversidad de mecanismos asociados, la presentación clínica es heterogénea y puede presentarse con distintos grados de severidad, desde pacientes asintomáticos hasta el desarrollo de falla hepática aguda fulminante.

Es un diagnóstico de exclusión y se deben descartar todas las posibles causas previo a encasillar a un paciente con este diagnóstico. El tratamiento, en términos generales, consiste en suspender el agente causal junto con tratamiento de soporte; no obstante, dependiendo de la etiología, pueden ofrecerse terapias específicas.

ABSTRACT

Drug-induced liver injury represents a frequent cause of acute liver failure and encompasses a series of reactions that links direct damage to liver cells to immune mechanisms or idiosyncratic reactions.

Its incidence is difficult to determine, however, it is recognized as a rare adverse effect. Depending on the type of enzymatic changes, they can be divided into 3 large groups: cholestatic, hepatocellular and mixed.

Due to the diversity of associated mechanisms, the presentation is heterogeneous, and symptoms vary with different degrees of severity; ranging from asymptomatic patients, whose only evidenced finding includes elevations in liver function tests, to the development of fulminant acute liver failure.

It is a diagnosis of exclusion; all possible causes must be ruled out prior to classifying a patient with this diagnosis. Treatment in general consists of suspending the causal agent and supportive treatment, however, depending on the etiology, specific therapies may be offered.

Correspondencia:
edwinarauz18@hotmail.com

Recibido: 15/05/22

Aceptado: 28/12/22

PALABRAS CLAVE:

*daño hepático inducido por medicamento;
hepatitis tóxica; falla hepática*

KEY WORDS:

*chemical and drug induced liver injury; toxic
hepatitis; acute liver failure*

El daño hepático inducido por medicamentos, DILI por sus siglas en inglés, representa una de las causas más frecuentes de falla hepática aguda y es el motivo más frecuente de retiro del mercado de medicamentos o cambios en las indicaciones de uso de estos. ^[1]

Este término engloba una serie de reacciones que se asocian a daño a las diversas células hepáticas mediante mecanismos establecidos o reacciones idiosincráticas. La razón principal que explica este fenómeno es el rol central del hígado en la biotransformación de las moléculas que entran a través del tracto gastrointestinal, haciéndolo susceptible a daño medicamentoso, hierbas o por suplementos dietéticos. ^[2,3]

El DILI en la mayoría de los casos se debe a reacciones no predecibles o idiosincráticas, no relacionadas a la dosis ni duración de la exposición al agente farmacológico.^[4]

El otro grupo de reacciones se debe a mecanismos intrínsecos conocidos del agente, relacionados a la dosis, con periodos de latencia cortos (hora a días), y común entre individuos expuestos a dichas condiciones.^[3]

Según el tipo predominante de alteración hepática, el DILI puede clasificarse en patrón colestásico, hepatocelular o mixto. El patrón hepatocelular se caracteriza por elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 3 veces el límite superior normal y la relación ALT/ fosfatasa alcalina (FA) ≥ 5 . En cuanto al patrón colestásico, se define como FA ≥ 2 veces el límite superior normal y relación ALT/FA ≤ 2 . La presentación mixta del DILI consiste en elevación de la ALT ≥ 3 veces el límite superior normal, FA ≥ 2 veces el límite superior normal y relación ALT/FA mayor a 2 pero menor a 5.^[4]

EPIDEMIOLOGÍA

Determinar la incidencia real del DILI resulta difícil principalmente por los distintos criterios diagnósticos utilizados a nivel mundial; sin embargo, se acepta que es un efecto adverso poco frecuente. La prevalencia es variable según el estudio y según la población estudiada. En términos generales se estiman 13.9 a 19.1 casos por 100 000 personas por año.^[5]

Aunque cualquier agente puede ser responsable de un DILI, se ha descrito que los antibióticos representan la causa más frecuente. En Estados Unidos se han reportado como responsables de este efecto adverso en el 45.54% de los casos, siendo la Amoxicilina-Clavulanato el agente más asociado. Las

hierbas y suplementos dietéticos representan el 16% de los casos en Estados Unidos. Sin embargo, en algunos países de Asia son causales de hasta el 70% de los reportes; se ha reportado que el té verde, *Camelia sinensis*, en exceso es una causa frecuente de DILI.^[4]

PATOGÉNESIS

El DILI inducido por fármacos es un proceso que involucra al fármaco, los metabolitos, el sistema inmunitario del huésped y la duración de la terapia. Existen lesiones que pueden ser predecibles o dependiente de la dosis (lesión por mecanismo intrínseco) y las impredecibles o idiosincráticas, las cuales no dependen de la dosis del medicamento.^[4]

En los mecanismos de lesiones dependientes de la dosis o intrínsecas, el periodo de latencia entre la exposición y el inicio de la hepatotoxicidad es breve (horas a días); dichos mecanismos ocurren debido a la generación de hepatotoxinas intrínsecas que generan necrosis hepatocelular y se manifiestan como hepatitis aguda, hiperplasia regenerativa nodular y obstrucción sinusoidal.^[6]

De manera molecular se conoce que, en este tipo particular de lesiones, el fármaco o sus metabolitos activos interactúan a nivel celular para producir apoptosis a través de la generación de radicales libres, especies reactivas de oxígeno; de manera alternativa mediante la unión covalente del metabolito tóxico a estructuras dentro de la célula, los cuales interfieren con la función o la regulación de esta.^[3]

Este tipo de lesiones ocurre particularmente con los fármacos lipofílicos, los cuales tienen la capacidad de generar metabolitos reactivos que pueden unirse a través de enlaces covalentes a proteínas del retículo endoplásmico e inducir estrés mitocondrial; esto conlleva a respuestas adaptativas específicas de

otros organelos con el fin de aumentar las proteínas chaperonas que protegen de lesiones contra la mitocondria y tienen efecto antioxidante a través de la regulación de genes. [3,7]

Cuando las respuestas adaptativas se vuelven inadecuadas, se produce la muerte de los hepatocitos mediada por el colapso de la función mitocondrial o necrosis por activación de la muerte celular programada lo que implica la permeabilización de la membrana mitocondrial externa debido a la activación de proteínas formadoras de poros, que conducen a la liberación de citocromo c, activación de caspasas y apoptosis. [3,7]

El estrés y daño a los organelos libera patrones moleculares asociados al daño (PMAD); la proteína de la caja 1 de alta movilidad activa los receptores Toll y conduce a liberación de citocinas o quimiocinas proinflamatorias, amplificando la respuesta y muerte celular. [3]

El otro tipo de mecanismo corresponde al daño de tipo idiosincrático y constituye el mecanismo más común de DILI. Su característica principal es la imprevisibilidad de la lesión hepática. Este puede ser de tipo no inmunitario o metabólico e inmunitario o alérgico. Las reacciones tienden a ser específicas del individuo y no pueden reproducirse experimentalmente en laboratorios. El periodo de latencia entre la exposición al fármaco y la reacción de sensibilidad es variable, por lo que puede ocurrir en horas o meses. [6]

Aunque la mayoría de las veces es un metabolito tóxico el culpable, toma gran importancia la respuesta del individuo al fármaco/metabolito para la toxicidad farmacológica idiosincrática. [3]

En las lesiones no inmunitarias, la unión covalente de los metabolitos del fármaco a las estructuras celulares puede provocar la muerte celular al

interferir con la actividad de las proteínas/enzimas y alterar la función celular. La respuesta inmune innata tiene un papel importante en DILI idiosincrática en donde, debido al polimorfismo en HLA que codifica las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), se favorece la presentación de los péptidos afectados por los fármacos o sus metabolitos, favoreciendo la respuesta inmune adaptativa a través de los linfocitos T CD8 que son dirigidos a los hepatocitos y que generalmente involucran daños citotóxicos. [8]

Las reacciones idiosincráticas inmunomediadas dependen de una interacción compleja del fármaco y sus metabolitos con el sistema inmunitario del huésped, con efectos posteriores resultantes que causan necrosis o apoptosis de los hepatocitos y liberan citocinas que pueden provocar daño celular secundario. [7]

Las lesiones de tipo inmunomediadas son las menos conocidas y son mediadas por los fármacos o sus metabolitos y el sistema inmunitario. [3,6]

En estos casos el estrés causado por el daño celular puede activar una reacción inmunitaria a un fármaco; sin embargo, el fármaco también puede conducir directamente a una respuesta inmunitaria. De manera inicial la unión covalente del metabolito activo con los tejidos del huésped (haptización) modifica las proteínas celulares causando toxicidad directa o comportándose como neoantígenos, desencadenando reacciones inmunomediadas a través del complejo mayor de histocompatibilidad que conduce a la activación de los linfocitos T auxiliares que posteriormente reclutan linfocitos T citotóxicos favoreciendo así la apoptosis de los hepatocitos. Otro mecanismo de daño celular a los hepatocitos lo constituye la formación de especies reactivas de oxígeno que dañan el ADN celular, las proteínas y los lípidos. [3,6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica es heterogénea ya que las reacciones adversas causadas por estos fármacos pueden presentarse con distintos grados de severidad y simular enfermedades hepáticas agudas o crónicas. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas, pero cuando se presentan, cursan con fiebre, náuseas, vómitos, ictericia, coluria, prurito y dolor abdominal en hipocondrio derecho (hepatomegalia dolorosa).^[9]

En un 25% de los casos, debido a los efectos inmunomediados o de hipersensibilidad causado por el fármaco, puede presentarse las siguientes características que incluyen, fiebre, erupción cutánea, edema periorbitario, linfadenopatías, artralgia, eosinofilia, linfocitosis o la presencia de linfocitos reactivos. Los anticonvulsivos como carbamazepina y fenitoína están dentro de aquellos fármacos que se asocian con características de hipersensibilidad cutánea manifestándose como eritema multiforme, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica. (SJS/NET). [3,10] Cada fármaco tiene su propio patrón de daño, en los casos de lesión hepatocelular se presenta un cuadro clínico que se asemeja a hepatitis viral, caracterizado por un rápido inicio de ictericia, coluria, acolia y hepatomegalia dolorosa en asociación con niveles elevados de aminotransferasa. En los casos en donde predomina el patrón colestásico las manifestaciones se basan en prurito, ictericia y astenia que pueden interferir con la calidad de vida. En los casos severos, donde la lesión se asocia a insuficiencia hepática aguda podemos observar datos de sangrado debido a coagulopatía y alteración del estado de alerta asociado a la encefalopatía.^[3,10]

FACTORES DE RIESGO

Dependientes del paciente

La edad se considera uno de los principales factores de riesgo relacionados al desarrollo de DILI, sobre todo en mayores de 70 años. Este predispone a una mayor probabilidad de lesión hepática secundaria al uso de isoniazida, amoxicilina clavulanato y nitrofurantoina.^[11]

Se ha demostrado a nivel celular y molecular que hay mayor susceptibilidad a lesiones por ciertas drogas en el sexo femenino, sobre todo las mediadas por mecanismos inmunes, las que causan toxicidad mitocondrial y en la formación de metabolitos reactivos.^[3,11]

Los pacientes afroamericanos tienen predisposición a desarrollar DILI en edades más tempranas y con mayor severidad. Las reacciones adversas son más comunes con trimetoprim/sulfametoxazol, metildopa y fenitoína, comparado con amoxicilina/clavulanato en pacientes caucásicos.^[11]

La información acerca de DILI en pacientes embarazadas es variable y limitada, pero se debe diferenciar de otras entidades.[1] Se ha descrito una disminución del consumo de medicamentos durante el embarazo, teniendo una mayor incidencia de DILI durante el primer trimestre debido al inicio de consumo previo al mismo.^[12]

La presencia de comorbilidades o enfermedad hepática previa predispone a manifestaciones severas de esta entidad y un aumento de la mortalidad de hasta 3 veces, siendo la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) la más relacionada al aumento de susceptibilidad.^[11,13]

La ingesta crónica de alcohol interfiere de manera compleja en el DILI. En el caso del acetaminofén, los efectos deletéreos no son concluyentes y las

interacciones varían significativamente en casos de consumo agudo y crónico de alcohol. De forma contraria, se ha descrito que la mezcla de este junto con isoniazida, metotrexato y halotano representa un importante factor de riesgo para desarrollar DILI.^[11,14]

La asociación entre DILI y diversos factores genéticos ha existido por muchas décadas. La presencia de mutaciones, polimorfismos en genes y el sistema de antígeno leucocitario humano (HLA) aumentan el riesgo de desarrollar lesión. Se han descrito múltiples afecciones que se relacionan a diversas drogas, siendo la más conocida la mutación de DRB1*15:01, DRB5*01:01, DQB1*06:02 en asociación con la amoxicilina clavulanato en la población europea.^[11,15]

Dependientes de la droga

Se ha encontrado asociación directamente proporcional de DILI y la dosis de la droga ingerida, en particular aquellas superiores a 50 mg diarios. El metabolismo se relaciona tanto a la predisposición a desarrollar la enfermedad como a las manifestaciones clínicas. Todo medicamento con más de 50% de metabolismo hepático predispone a falla hepática aguda, aumento significativo de las transaminasas, necesidad de trasplante hepático, manifestaciones severas y muerte. Si la droga tiene excreción predominantemente biliar, se ha visto mayor incidencia de ictericia.^[11,16]

Las drogas altamente lipofílicas aumentan el riesgo de lesión hepática ya que presentan un mayor volumen de distribución y mayor generación de metabolitos reactivos.^[11]

EVALUACIÓN

El DILI implica un reto diagnóstico complejo debido a que su espectro clínico puede simular cualquier otra

enfermedad hepática. Por lo tanto, se considera, en consenso, que su diagnóstico es de exclusión.^[11,17]

Su abordaje inicial conlleva la necesidad de un alto grado de sospecha, fundamentado en una historia clínica y examen físico completo, así como la necesidad de identificar diversos factores de riesgo, incluyendo una lista de las medicaciones o suplementos que consume el paciente.^[11] Adicionalmente, se deben obtener transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas totales y fraccionadas para poder calcular el factor R y determinar el patrón de la lesión hepática.^[11,17]

Luego del abordaje inicial deben descartarse las causas principales de lesión hepática, como lo son las etiologías virales, hipoxémicas, estructurales, metabólicas, autoinmunes y neoplásicas para luego considerar DILI. La biopsia hepática no es necesaria para el diagnóstico, pero puede aportar información importante al identificar o excluir otras etiologías.^[11]

Existen escalas de causalidad que se utilizan para confirmar o excluir la presencia de esta entidad.^[11,17] Entre las más conocidas y utilizadas se encuentra la escala de Roussel Uclaf utilizada para casos individuales y en estudios prospectivos y retrospectivos. Su validez también está presente en la lesión por hierbas y por otros tipos de intoxicaciones.^[17,18] El poder y validez de dicha escala se debe a la precisión de sus criterios, los cuales incluyen latencia, curso luego de eliminar la droga sospechada, factores de riesgo, comedición, exclusión de otras etiologías, hepatotoxicidad documentada de la droga ingerida y la reexposición a la droga. Presenta una sensibilidad del 86% y una especificidad del 89%, y gradúa la probabilidad de DILI, en definitiva, probable, posible, poco probable y excluida. Existen otras escalas como la de Maria y Victorino, y la DDW-J que se encuentran validadas, pero tienen limitantes ante ciertas drogas y falta de estandarización.^[11]

El DILIN (Drug Induced Liver Injury Network) es un estudio multicéntrico utilizado en Estados Unidos para captar e identificar casos de DILI; incluye un proceso de opinión de expertos en múltiples sitios del país que evalúan cada caso de manera individual con criterios de inclusión y exclusión. Los clasifica en definitivo (>95%), altamente probable (75%-95%), probable (50%-74%), posible (25%-49%) o poco probable (<25%); no obstante, no ha presentado validación externa. Siempre teniendo en cuenta que estas escalas no sustituyen el juicio clínico ni el alto nivel de sospecha. [11, 19]

EVALUACIÓN

No existe una prueba de laboratorio para el diagnóstico de DILI y las pruebas que se realicen van a variar según el patrón y la gravedad de la lesión.

Clasificación bioquímica de DILI.

La lesión hepática inducida por fármacos se ha clasificado bioquímicamente como hepatocelular, colestática o mixta en función del valor de los biomarcadores hepáticos como ALT, fosfatasa alcalina y la relación entre ambos (factor R). [2]

La ALT, en los casos de que el daño se manifieste como patrón hepatocelular, estará elevada más de 2 a 5 veces el límite superior normal y la relación con la fosfatasa alcalina ALT/ALTnl/ALP/ALPnl (factor R) se espera sea mayor a 5. [2]

En los casos de patrón colestático la ALP es superior a 3 veces el límite superior normal con un factor R inferior a 2. En los casos de un patrón mixto (hepatocelular/colestático) los niveles de ALT se elevan de 2 a 5 veces el límite superior normal, la ALP a más de 3 veces el límite superior con un factor R entre 2 y 5. [2]

La gravedad de la lesión hepática no está determinada por el grado de elevación de las

enzimas hepáticas, pero hay que tener en cuenta características clínicas y otros valores analíticos como los valores de bilirrubina total ($TBL \geq 2 \times LSN$) o síntomas de hepatitis asociado a uno de los siguientes: índice internacional normalizado ($INR \geq 1.5$), ascitis y/o encefalopatía, duración de la enfermedad <26 semanas y presencia de cirrosis subyacente u otra insuficiencia orgánica.

El diagnóstico bioquímico de DILI actualmente se basa en la exclusión de otras causas alternativas como abuso de alcohol, sepsis, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión (lo que indicaría hepatitis isquémica); evaluación de las comorbilidades y el riesgo del individuo de adquirir hepatitis viral u otras enfermedades infecciosas. [3]

El patrón de lesiones proporciona orientación sobre las investigaciones adicionales requeridas, por lo que casi siempre está justificado el cribado de otras patologías a través de ciertos biomarcadores; por ejemplo, en los casos de patrón hepatocelular, el cribado contra la hepatitis viral A, B y C ya que este último se ha demostrado que se encuentra presente en 1.3% de los pacientes con sospecha inicial de DILI. Además, el virus de la hepatitis

E (VHE) es considerada una enfermedad emergente en los países occidentales con una seroprevalencia entre el 3% y el 8%; las serologías virales como serología por citomegalovirus, virus herpes simple y virus Epstein-Barr, sobre todo en aquellos con síntomas sistémicos. [2,3]

Otra patología relevante en los casos de daño hepatocelular es la hepatitis autoinmune (HAI) la cual puede ser causada por varios medicamentos como nitrofurantoína, minociclina, anti-TNF, estatinas; está indicada la medición concomitante de autoanticuerpos antinucleares y autoanticuerpos anti-músculo liso e incluso, biopsia de hígado. Esta última generalmente no se requiere para la

evaluación de un paciente con sospecha de DILI; no obstante, pudiese estar justificada cuando hay características autoinmunes. [2, 12]

Para aquellos que se manifiestan con un patrón colestásico puro (predominio de elevación de ALP) está indicada la medición de la gamma glutamil transferasa (GGT), la cual al estar elevada en conjunto con la ALP se asocia a un patrón colestásico; esto en contraste a cuando se eleva de forma aislada lo cual no tiene significancia. [2, 12]

Debido a la baja especificidad de los biomarcadores tradicionales, como alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), niveles de bilirrubina total (TBL) y índice internacional normalizado (INR); biomarcadores como el microARN-122 (miR-122), glutamato deshidrogenasa (GLDH) han sido respaldados por la FDA ya que se ha demostrado que durante la necrosis de los hepatocitos se libera miR-122 y GLDH indicando toxicidad mitocondrial como un mecanismo de DILI. [3]

TRATAMIENTO

La piedra angular de tratamiento consiste en identificar el agente causal junto con la interrupción de este de forma inmediata. Un cierto porcentaje de pacientes mejora luego del tratamiento de soporte; sin embargo, otro grupo de pacientes puede continuar con empeoramiento progresivo de la función hepática. [12]

Existen terapias específicas para algunas causas de DILI, por ejemplo, la N-Acetil Cisteína para las intoxicaciones por acetaminofén, L-Carnitina para sobredosis de ácido valproico y la colestiramina, una resina de intercambio iónico, para la lesión hepática asociada a la leflunomida. También se ha estudiado la utilización de los corticoides; sin embargo, su uso no ha demostrado beneficio alguno y solo se indica

en casos de hepatitis autoinmune inducida por medicamentos. [21, 22, 23]

A pesar de que la principal aplicación de la N-Acetil Cisteína es en el manejo de la sobredosis de paracetamol, se ha utilizado en casos de falla hepática aguda asociada a otras causas y se demostró que la sobrevida libre de trasplante fue mayor en aquellos pacientes que recibieron N-Acetil Cisteína en comparación con aquellos que no la recibieron (58% versus 27%, $p < 0.05$). [24] El trasplante hepático es una medida a considerar bajo ciertas circunstancias. A pesar de que no existen criterios formalmente establecidos, cuando el paciente desarrolla datos de conversión a falla hepática aguda, que se manifiesta con alteración del estado mental y coagulopatía, el trasplante hepático debe ser una medida a considerar de forma precoz. [2]

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2005 [Consultado 15 de marzo 2022]; 4:489–499. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrd1750>
- [2] García-Cortes M, Robles-Díaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ et al. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol* [Internet]. 2022 [Consultado 15 de marzo 2022]; 94(10):3381–3407. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>
- [3] Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 [Consultado 15 de marzo 2022]; 5(58): 1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0105-0>
- [4] Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2016 [Consultado 15 de marzo 2022]; 16(Suppl 6):104–109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329561/>
- [5] Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management, and prevention of drug-induced liver injury. *Gut* [Internet]. 2009 [Consultado 15 de marzo 2022]; 58:1555–1564

- Disponible en:
<https://gut.bmj.com/content/58/11/1555.long>
- [6] Uetrecht J. Immunoallergic drug-induced liver injury in humans. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2009 [Consultado 15 de marzo 2022]; 29(4):383-392. Disponible en: DOI: 10.1055/s-0029-1240007
- [7] Gunawan BK, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2007 Aug [Consultado 17 de marzo 2022]; 11(3):459-475. Disponible en: doi: 10.1016/j.cld.2007.06.001
- [8] Uetrecht J. Immune-mediated adverse drug reactions. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2009 Jan [Consultado 17 de marzo 2022]; 22(1):24-34. Disponible en: doi: 10.1021/tx800389u.
- [9] Lee W. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 [Consultado 17 de marzo 2022]; 349:474-485. Disponible en:
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra021844?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=crpub%20pubmed
- [10] Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 [Consultado 17 de marzo 2022]; 38(Suppl 2):44-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/381446>
- [11] Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepatol Commun* [Internet]. 2020 [Consultado 21 de marzo 2022]; 4(5):631-645. Disponible en:
<https://doi.org/10.1002/hep4.1503>
- [12] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* [Internet]. 2019 [Consultado 21 de marzo 2022]; 70(6):1222-1261. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
- [13] Chalasani N, Bonkovsky H, Fontana R et al. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 [Consultado 21 de marzo 2022]; 148(7):1340-1352. Disponible en:
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006>
- [14] Zimmerman HJ. Effects of Alcohol on Other Hepatotoxins. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 1986 [Consultado 21 de marzo 2022]; 10(1):3-15. Disponible en:
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1986.tb05605.x>
- [15] Clare K, Miller M, Dillon J. Genetic Factors Influencing Drug-Induced Liver Injury: Do They Have a Role in Prevention and Diagnosis? *Curr Hepatology Rep* [Internet]. 2017 [Consultado 21 de marzo 2022]; 16(3):258-64. Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s11901-017-0363-9>
- [16] Ghabril M, Chalasani N, Björnsson E. Drug-Induced Liver Injury: A Clinical Update. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2010 [Consultado 21 de marzo 2022]; 26(3):222-226. Disponible en:
<https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3283383c7c>
- [17] Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M et al. Drug-Induced Liver Injury: Recent Advances in Diagnosis and Risk Assessment. *Gut* [Internet]. 2017 [Consultado 21 de marzo 2022]; 66(6): 1154-1164. Disponible en:
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313369>
- [18] Danan G, Teschke R. Roussel Uclaf Causality Assessment Method for Drug-Induced Liver Injury: Present and Future. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [Consultado 21 de marzo 2022]; 10:853. Disponible en:
<https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00853>
- [19] Hayashi P. Drug-Induced Liver Injury Network Causality Assessment: Criteria and Experience in the United States. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 [Consultado 21 de marzo 2022]; 17(2):201. Disponible en:
<https://doi.org/10.3390/ijms17020201>
- [20] Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* [Internet]. 2005 [Consultado 21 de marzo 2022]; 41:1179-1197. Disponible en:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20703>
- [21] ohan TP, Helton E, McDonald I et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* [Internet]. 2001 [Consultado 24 de marzo 2022]; 56(10):1405-1409. Disponible en:
<https://n.neurology.org/content/56/10/1405.long>
- [22] Björnsson ES, Talwalkar J, Treeprasertsuk S et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* [Internet]. 2010 [Consultado 24 de marzo 2022]; 51(6):2040-2048. Disponible en:
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23588>
- [23] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. 2017 [Consultado 26 de marzo 2022]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
- [24] Lee WM, Hyman L, Rossaro L et al. Intravenous N-acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 [Consultado 24 de marzo 2022]; 137: 856-864. Disponible en:
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085\(09\)00915-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085(09)00915-9)