



Presentación de caso

Lesión hepática inducida por fármacos. Necesidad de un nuevo enfoque a un viejo problema

Drug-induced liver injury. Need of a new approach to an old problem

María Fernanda Ortiz, Raúl Alberto Madrid Mejía,¹ Nadhikrishna Samayoa González

^a *Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Esperanza, Universidad Francisco Marroquín, Ciudad de Guatemala, Guatemala*

Historia del artículo:

Recibido: 9 marzo 2020
Revisado: 30 junio 2020
Aceptado: 8 julio 2020
Publicado: 30 agosto 2020

Palabras clave

Hepatotoxicidad
Inducido
Medicamentos

Keywords

Hepatotoxicity
Etiology
Drug

RESUMEN. Introducción: La lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés), es un término amplio aplicado a cualquier daño al hígado inducido por un fármaco recetado o de venta libre. El término también se aplica en el caso de hierbas o suplementos dietéticos y se manifiesta como un espectro clínico diverso, desde las elevaciones de las pruebas hepáticas anormales asintomáticas hasta la insuficiencia hepática. **Presentación de caso:** Se presenta el caso documentado en nuestro hospital en el primer trimestre de 2019, de un paciente masculino de 53 años con historia de fiebre de 2 semanas de evolución asociado a uso de múltiples fármacos un mes previo al ingreso. Las pruebas de tamizaje viral, bacteriana fúngica y las pruebas inmunológicas fueron negativas, al igual que todos los estudios de imagen. El paciente mostró notable mejoría posterior a la omisión de todos los fármacos utilizados y la biopsia de hígado mostró datos de lesión por toxicidad. **Discusión:** La patología descrita es una reacción farmacológica adversa que puede conducir a insuficiencia hepática e incluso a la muerte si no se realiza un diagnóstico oportuno. Se requiere de una prueba diagnóstica objetiva simple, pero aún no existe un consenso sobre cuáles anomalías laboratoriales son específicas y a pesar de ser un viejo problema, se carece de reportes de caso sistemáticos para establecer criterios de causalidad. **Conclusión:** Los clínicos e investigadores deben seguir reportando casos documentados de esta enfermedad aún con la aparente baja incidencia de eventos en nuestra región.

ABSTRACT. Introduction: Drug-Induced Liver Injury (DILI) is a broad term that applies to any liver injury from a prescription or over-the-counter drug, herb, or dietary supplement that manifests as a spectrum clinically diverse, from elevations in asymptomatic liver tests to liver failure. **Case presentation:** We present a case documented in our hospital in the first quarter of 2019, of a 53-year-old male patient with a 2-week history of fever with a history of multiple drug use one month prior to admission. The viral screening, bacterial fungal and immunological tests were negative, as well as the imaging studies carried out. Improvement was evident after withdrawal of all the drugs used, and evidence of injury associated with drug toxicity was confirmed by liver biopsy. **Discussion:** This pathology is an adverse pharmacological reaction, and can lead to liver failure and even death, if a timely diagnosis is not made. There is need for a simple objective diagnostic test, but there is the lack of consensus on which lab abnormalities are specific; despite being an old problem, there is lack of systematic report of cases that help establish causality. **Conclusion:** Clinicians and researchers should continue reporting these cases, even the apparent low incidence of these events in our region.

1. Introducción

La lesión hepática inducida por fármacos idiosincrática es un evento adverso poco común cuando se toman medicamentos con o sin receta. Es difícil evaluar la

verdadera incidencia de DILI debido a diferentes criterios de diagnóstico y a la falta de informes. Sin embargo, algunos estudios basados en la población estiman que la incidencia varía entre 13.9–19.1 casos por 100,000 personas por año (Sgro et al., 2002).

Los datos de los posibles registros de DILI sugieren que

¹ Autor correspondiente: raulmadrid@ufm.edu, Medicina Interna, Universidad Francisco Marroquín, Ciudad de Guatemala, Guatemala

Disponible en <https://doi.org/10.5377/innovare.v9i2.10209>

© 2020 Autores y UNITEC. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>.

los antibióticos siguen siendo la causa más común de DILI idiosincrásico. La red estadounidense DILI (DILIN) informó que los antibióticos están implicados en el 45.4% de los casos (Björnsson et al., 2013). Otras clases de medicamentos comunes reportados por el DILIN estadounidense fueron los suplementos herbales y dietéticos (HDS; 16.1% - un aumento significativo en los últimos 10 años), agentes cardiovasculares (9.8%), agentes del sistema nervioso central (9.1%), antineoplásicos agentes (5.5%) y analgésicos (3.7%). Amoxicilina-clavulanato es el fármaco individual más común implicado en DILI según lo confirmado por estudios europeos y estadounidenses (Björnsson et al., 2013).

DILI incluye todo el espectro desde la elevación asintomática en las pruebas hepáticas hasta la insuficiencia hepática aguda. De hecho, DILI sigue siendo la causa más común de falla hepática aguda (FHA en el Reino Unido (Bernal & Wendon, 2013) y EE.U.U. (Lee, 2003). Específicamente, en el Reino Unido, la sobredosis de paracetamol causa aproximadamente el 57% de todos los casos de FHA con medicamentos que no son paracetamol, lo que representa un 11% adicional (Bernal & Wendon, 2013).

En DILI idiosincrásico, aproximadamente el 4% progresa a ALF. Los factores de riesgo son el sexo femenino (70%) y el DILI hepatocelular (80%). Los fármacos más comúnmente implicados en FHA incluyen terapias antituberculosas (TAT), suplementos herbarios y dietéticos (SHD), fármacos que contienen sulfas, nitrofurantoína, fenitoína, valproato de sodio, flutamida y amoxicilina-clavulanato (Robles-Díaz et al., 2014).

2. Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 53 años, sacerdote, originario y residente de Guatemala, que consultó refiriendo fiebre cuantificada 39 - 40 °C, y poliartralgias de 2 semanas de evolución; fiebre sin escalofríos, sin predominio de horario, sin exacerbantes, atenuando parcialmente con acetaminofén y diclofenaco (automedicado). Ante la falta de mejoría se administró dos dosis de ceftriaxona (2 gramos) por persistencia y exacerbación de sintomatología y luego decide acudir a nuestro hospital.

El paciente afirmó antecedentes personales patológicos recientes de fiebre tifoidea (4 semanas previas al ingreso) tratada con levofloxacina 500 mg VO cada 24 horas por 5 días y acetaminofén por fiebre, además de infección respiratoria superior (2 semanas previas al ingreso), tratada con azitromicina 500 mg VO cada 24 horas por 5 días e ibuprofeno y loratadina por molestar general. Dentro de la revisión por órganos aparatos y sistemas refirió astenia y adinamia de una semana de evolución asociado a rash generalizado del mismo tiempo de evolución el cual se

autolimitó tres días posterior al inicio. El paciente y familiares negaron antecedentes de alcoholismo, tabaquismo, transfusión de hemoderivados y exposición a tóxicos medioambientales.

Al examen físico, el paciente lució agudamente enfermo orientado en tiempo espacio y persona, se documentó 38 °C resto de signos vitales en parámetros normales, mucosa oral semihúmeda, orofaringe hiperémica, cuello móvil no adenopatías, cardiopulmonar sin ruidos patológicos, abdomen benigno blando depresible no doloroso a la palpación no visceromegalia, extremidades móviles no se evidenció rash ni lesiones dérmicas.

Se ingresó al hospital con diagnóstico de fiebre en estudio. Por sospecha inicial de etiología bacteriana se continuó cobertura antibiótica con ceftriaxona y se iniciaron estudios complementarios incluyendo pancultivos; los resultados de hematología completan química sanguínea, orina, heces, panel viral (dengue, zika, chikunguña, TORCH, widal), estudios por mycoplasma y strep test fueron negativos. Las pruebas de función hepática evidenciaron un patrón colestásico Gama Glutamil Transferasa (GGT) en 663.64 UI/L y fosfatasa alcalina (FA) en 423.56 UI/L con resto de pruebas hepáticas dentro de límites normales incluyendo estudio de imagen iniciales, radiografía y tomografía de tórax.

La tomografía de abdomen evidenció hígado incrementado de tamaño a expensas de lóbulo hepático derecho compatible con hepatomegalia. Ante la duda de un proceso viral agudo o crónico se estudió por hepatitis (A, B, C) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero las pruebas fueron negativas. El paciente persistió con picos febriles, especialistas de infectología cambiaron los antibióticos (ahora imipenem y amikacina). El perfil de pruebas inmunológicas (FR, P ANCA, C ANCA, C3, C4 etc.) fue negativo, al igual que los cultivos (hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, esputo). El ecocardiograma también fue normal. Una vez que se agotaron todos los métodos no invasivos, sin contar con un diagnóstico y ante la fiebre persistente (más de 6 episodios en el día), se decidió realizar una biopsia hepática guiada por tomografía por sugerencia del servicio de gastroenterología. El resultado histopatológico reportó focos de necrosis hepática aguda lo que confirmó el diagnóstico (Figura 1). El equipo de medicina interna, infectología y gastroenterología estableció el diagnóstico de DILI.

Ante dichos hallazgos se omitieron todos los medicamentos (antibiótico y antipiréticos) y se dio dosis única de esteroides con metilprednisolona 500mg IV. Hubo mejoría clínica notable, con desaparición de la fiebre y posterior egreso con extenso plan educacional, sin ningún medicamento y con seguimiento por consulta externa.

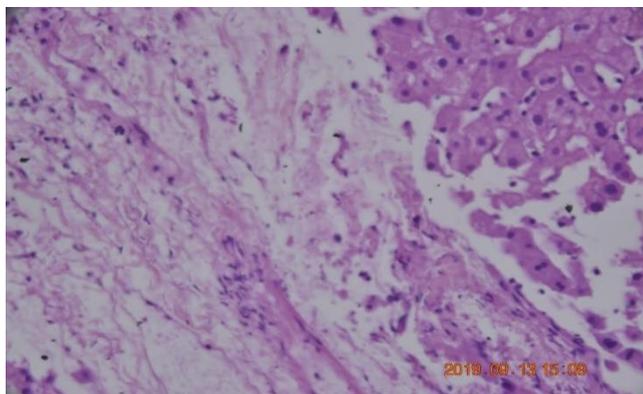


Figura 1. Cilindros de tejido hepático que mostraron focos de necrosis hepática aguda, hepatocitos con necrosis y apoptosis, sin mostrar daño crónico. Tinción: H&E. Realizada por radiólogo intervencionista guiada por tomografía, tinción hematoxilina y eosina zoom 10×

3. Discusión

La lesión hepática inducida por fármacos (DILI) es una reacción farmacológica adversa, y puede conducir a insuficiencia hepática e incluso la muerte. No existen estudios de prevalencia e incidencia en Guatemala. En los Estados Unidos, la incidencia anual de DILI en la población general se ha estimado recientemente como 2.7 por 100,000 adultos (Vega et al., 2017).

3.1 Factores de riesgo

La patogénesis de DILI es multifactorial y depende de la interacción compleja realizada por la interacción entre el fármaco, el huésped y los factores ambientales. La terapia multidrogas y el estado inmunocomprometido son características que caracterizan principalmente a los ancianos, que en consecuencia se convierten en una "condición de riesgo" para las reacciones adversas medicamentosas (Chen et al., 2015). En varios registros las drogas causales más comunes fueron agentes antiinfecciosos, medicamentos antituberculosos y hierbas medicinales naturales (Leise et al., 2014). Ver Cuadro 1.

Los factores de riesgo para DILI incluyen dosis de medicación, lipofilia del fármaco y grado de metabolismo hepático. El riesgo de DILI es complejo e involucra varios factores interrelacionados. Se ha sugerido que es más probable que ocurra DILI en mujeres, ancianos y pacientes

con enfermedad hepática crónica, VIH y obesidad. Muchas de estas posibilidades han sido objeto de escrutinio, y hay pocos datos empíricos disponibles para respaldar la validez de estos factores (Shapiro & Lewis, 2017). Para medicamentos específicos, una predisposición genética parece ser un factor de riesgo para DILI. Actualmente, hay una falta de datos sólidos de que el consumo de alcohol sea un factor de riesgo para el DILI. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) puede verse agravada por medicamentos como los corticosteroides, metotrexato, tamoxifeno, tetraciclina, irinotecán e inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos. Sin embargo, no se ha demostrado que NAFLD sea un factor de riesgo para DILI (Fromenty, 2013).

3.2 Mecanismos fisiopatológicos

Después de la biotransformación por el sistema del citocromo P450, un medicamento puede convertirse en un metabolito activo que es menos tóxico, más hidrófilo y está listo para ser eliminado. Posteriormente, UDP-glucuronosiltransferasa, sulfotransferasa y glutatión-S-transferasa hidrolizan el metabolito. El transporte del metabolito fuera de los hepatocitos está mediado por la superfamilia transportadora del casete de unión a ATP (Moitra, & Dean 2011). En general, los medicamentos pueden afectar directamente a los hepatocitos / colangiocitos o provocar una reacción inmune innata o adaptativa (Lee, 2003). En la mayoría de los casos, la bioactivación de un fármaco conduce a un metabolito reactivo que causa disfunción mitocondrial, descomposición del citoesqueleto e interrupción de la membrana celular. En otros casos, sin embargo, la bioactivación puede influir en el transporte de proteínas (p. Ej., MDR-3), resultando en interrupción del flujo de bilis y la excreción de bilirrubina, causando colestasis (Yun et al. 1993).

Como alternativa a la acción directa, el estrés de los hepatocitos resulta en la activación del sistema inmune innato a través de las células asesinas naturales del hígado, que matan las células a través de la vía del ligando Fas / Fas. Las células de Kupffer contribuyen a la progresión del daño hepático al producir mediadores proinflamatorios, citocinas y quimiocinas, mediar la citotoxicidad al degradar la matriz extracelular y promover la adhesión celular y la infiltración de leucocitos. Este mecanismo, comúnmente conocido como apoptosis, se considera un proceso no inflamatorio o de baja inflamación, debido a la rápida eliminación de las células apoptóticas (Luedde et al. 2014).

Cuadro 1

Medicamentos comunes implicados en la lesión inducida por fármacos, según estudios de diferentes países

Islandia	Estados Unidos	España	Reino Unido
Amoxicilina-clavulanato	Amoxicilina-clavulanato	Amoxicilina-clavulanato	Amoxicilina-clavulanato
Diclofenaco	Isoniazida	Isoniazida	Diclofenaco

Azatioprina	Nitrofurantoina	Terapia antituberculosa combinada	Antidepresivos triciclicos
Infliximab	Trimetropin Sulfametoxazol	Flutamida	Macrolidos
Nitrofurantoina	Minociclina	Ibuprofeno	Clorpromazina

Fuente: Adaptado de (Katarey & Verma, 2016).

Cuadro 2

Comparación de DILI idiosincrático, hepatitis autoinmune “inducida por medicamentos” y hepatitis autoinmune idiopática

	DILI idiosincrático	Hepatitis autoinmune Inducida por drogas	Hepatitis Autoinmune Idiopática
<i>Histología</i>	<i>Colestasis intracelular</i>	<i>Hepatitis interfásica, células plasmáticas</i>	<i>Hepatitis interfásica, células plasmáticas, emperipolesis, rosetas</i>
Erupción cutánea, eosinofilia	+/-	+/-	-
Fibrosis	+/-	+	++
Respuesta a esteroides	-	+	+
Recaída en la abstinencia de esteroides	-	+/-	+

Fuente: Adaptado de (Katarey & Verma, 2016).

El sistema inmune adaptativo también está involucrado en la patogénesis del daño hepático. Si un metabolito activo puede actuar como un hapteno y unirse covalentemente a las proteínas del huésped, entonces el sistema inmunitario percibirá el metabolito como extraño, desencadenando una respuesta inapropiada de células T (Festjens et al., 2006)

3.3 Clasificación

Los estudios epidemiológicos y los registros prospectivos utilizan umbrales bioquímicos hepáticos arbitrarios diferentes para definir qué constituye DILI. El primer paso para describir DILI es diferenciar DILI idiosincrático (impredecible) de DILI intrínseco (predecible). El ejemplo más común de un medicamento que causa DILI predecible es el paracetamol. Este tipo de lesión por drogas tiene un período de latencia corto, está relacionado con la dosis y es la forma más común de DILI observada. Por el contrario, el DILI idiosincrático es impredecible, tiene una latencia más larga / variable y es menos común. Los ejemplos de DILI idiosincrático incluyen los relacionados con la mayoría de antibióticos incluidos los que utilizó el paciente (Sarges et al., 2016).

DILI también se puede clasificar como inmune o no inmune. El DILI relacionado con el sistema inmunitario también se ha denominado reacción alérgica o reacción de hipersensibilidad, pero no es objeto principal de esta revisión. DILI también puede clasificarse por características histológicas, aunque en la práctica no se requiere biopsia hepática para clasificar la mayoría de los casos. Se pueden ver varios hallazgos histológicos con diferentes tipos de lesión por drogas, incluyendo hepatitis, hepatitis

autoinmune inducida por drogas, hiperplasia nodular regenerativa, colestasis, esteatosis blanda, esteatohepatitis, fibrosis, daño sinusoidal, formación de granuloma y síndrome de fuga del conducto biliar (Danan & Teschke, 2016).

3.4 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la DILI aguda generalmente no son específicas. Los períodos latentes de DILI aguda varían mucho de un individuo a otro, lo que puede ser de uno a varios días o de varios meses. La mayoría de los pacientes con DILI aguda pueden no tener síntomas significativos y solo presentan elevaciones variables en el nivel de los índices bioquímicos hepáticos, incluidos ALT, AST, ALP y GGT en suero. Algunos pacientes con DILI aguda pueden presentar síntomas como fatiga, disminución del apetito, aversión a los alimentos grasos, hígado sensible y molestias epigástricas (Chalasanani et al, 2014).

Las personas con colestasis significativa pueden tener ictericia, heces de color claro y prurito. Algunos pacientes pueden tener manifestaciones alérgicas, como fiebre, erupciones cutáneas, aumento de eosinófilos e incluso dolor en las articulaciones, que puede estar acompañado de otras manifestaciones de daño a órganos extrahepáticos. Algunos pacientes pueden desarrollar insuficiencia hepática subaguda.

Clínicamente, el DILI crónico puede manifestarse como hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis compensada y descompensada, hepatitis autoinmune, colestasis intrahepática crónica, síndrome de vías biliares desaparecidas etc. Algunos pacientes también pueden presentar tumores hepáticos que puede aparecer de forma

aguda con ascitis, ictericia y hepatomegalia (Hayashi & Fontana, 2014).

3.5 Diagnóstico

Es un diagnóstico de exclusión y de alta sospecha clínica e historia del paciente ya que al revisar la literatura se evidencia que no existe un examen de tamizaje que sea indicador absoluto de esta patología. Se debe aplicar principio semiológico de sistematización en el interrogatorio inicial, haciendo énfasis en antecedente de uso de medicamentos recetados o automedicados, drogas, así como compuestos herbales y otras terapias no convencionales frecuentemente indicadas por naturópatas (Reuben et al., 2010).

Se debe asegurar documentar el riesgo de exposición en el núcleo familiar y laborar medicamentos sustancias y tóxicos. Indicando tiempo de probable asociación para la posterior correlación clínica con el inicio de signos y síntomas. Se debe solicitar en el abordaje inicial hepatograma completo, pruebas de coagulación y demás estudios complementarios incluyendo imágenes de la vía biliar para descartar otras etiologías frecuentes de colestasis (Bjornsson & Olsson, 2005).

En la literatura se describe una clara asociación a DILI con un uso de nuevos medicamentos en pacientes con factores de riesgo principalmente 12 semanas previas a las manifestaciones clínicas, entre las que destacan la eosinofilia, los patrones hepatocelular y colestásico en la hepatograma, ausencia de lesión identificada en pruebas de imagen, condiciones que pueden orientar un diagnóstico precoz (Hayashi, 2016).

Se han desarrollado varias escalas que permiten valorar la probabilidad de DILI. Entre ellas, la más ampliamente usada y validada es la CIOMS/RUCAM con especificidad y sensibilidad aproximada de 86 y 89 % respectivamente. Dichas escalas incluyen criterios relacionados a tiempo, etiologías diferenciales, historia natural de la enfermedad en base a datos del hepatograma e información disponible sobre toxicidad de medicamentos, para estratificar al paciente según la probabilidad de enfermedad (Katarey & Verma, 2016).

3.5.1 Estudios de imagen

En pacientes con DILI aguda, el hígado generalmente no presenta cambios significativos en las imágenes o solo hepatomegalia leve. Los pacientes con falla hepática subaguda inducida por fármacos pueden tener volúmenes hepáticos disminuidos a medida que progresa la enfermedad. Los pacientes con DILI crónica generalmente no tienen conductos biliares intra y extrahepáticos significativamente dilatados, pero algunos pueden tener cambios consistentes con cirrosis, incluyendo

esplenomegalia y diámetro interno agrandado de la vena porta. La tomografía computarizada (TC) simple puede mostrar un hígado inflamado, y una tomografía computarizada mejorada durante la fase venosa portal puede mostrar un cambio desigual o irregular de las imágenes del hígado, venas hepáticas borrosas y ascitis. Los exámenes de imágenes de rutina que incluyen ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética, así como la colangiopancreatografía retrógrada son de gran valor para distinguir el DILI colestásico de la obstrucción biliar causada por cálculos biliares o tumores malignos pancreáticos (Gao et al, 2012).

3.6 Hepatotoxicidad por suplementos herbarios y dietéticos

Se incluye hierbas u otros materiales vegetales, vitaminas y minerales. La incidencia de hepatotoxicidad por suplementos herbarios y dietéticos (HSHD) está aumentando en comparación con la del pasado (de Boer Sherker, 2014). En general, se estima que la HSHD es más probable que ocurra porque no es fácil de diagnosticar, a menudo se omite si se pasan por alto los síntomas y, a menudo, los casos no se informan en la literatura además del tratamiento inadecuado para el paciente. Es difícil detectar las sustancias tóxicas contenidas en la hierba en sí, a diferencia de los medicamentos comerciales cuyas sustancias causales están claramente definidas, y es difícil demostrar las relaciones causales entre los componentes específicos de la hierba y la lesión hepática.

Similar a la lesión hepática causada por medicamentos comerciales, la puntuación RUCAM se aplica para diagnosticar la HSHD. Sin embargo, es necesario ajustar el RUCAM para la hepatotoxicidad HSHD (Teschke et al., 2014) porque hay pocos informes de hepatotoxicidad HDS y, por lo tanto, los resultados tienden a ser más bajos que las puntuaciones reales de RUCAM; Además, el tiempo entre la finalización de la administración de la hierba y el desarrollo de los síntomas es a menudo largo ya que las bajas concentraciones de plantas a menudo se toman durante un largo período de tiempo.

3.7 Tratamiento

Aunque el ritmo de descubrimiento de nuevos agentes, mecanismos y factores de riesgo involucrados en la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) sigue siendo rápido, los avances en el tratamiento de DILI agudo parecen lentos en comparación. En general, la clave para tratar la sospecha de DILI es dejar de usar el medicamento antes de desarrollar insuficiencia hepática irreversible. Sin embargo, predecir cuándo detenerse es una ciencia inexacta, y el monitoreo ALT de uso común es una estrategia ineficaz fuera de los ensayos clínicos (Katarey & Verma, 2016).

El único antídoto específico para el DILI agudo sigue siendo la N-acetilcisteína (NAC) para el envenenamiento por paracetamol, aunque el NAC está demostrando ser beneficioso en algunos casos de DILI sin acetaminofen en adultos. Los corticosteroides pueden ser efectivos para DILI asociado con características de hipersensibilidad autoinmune o sistémica. El ácido ursodesoxicólico, la silimarina y la glicirricina se han utilizado para tratar el DILI durante décadas, pero el éxito sigue siendo anecdótico. Los regímenes de lavado con ácidos biliares que usan colestiramina parecen estar basados más en evidencia, en particular para la toxicidad de leflunomida. Para la insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos, el uso de sistemas de soporte hepático aún se está investigando en los Estados Unidos y el trasplante de hígado de emergencia sigue siendo limitado por su disponibilidad (Katarey & Verma, 2016).

4. Conclusión

Diversos fármacos han sido tradicionalmente asociados a DILI, sin embargo, la amoxicilina más ácido clavulánico es el más frecuentemente implicado. Según la lesión hepática se pueden identificar tres patrones que se definen según la proporción en: hepatocelular o colestásica/ mixta. La evolución clínica es favorable en la mayoría de los casos reportados, posterior al retiro del agente causal. El diagnóstico de DILI sigue siendo un tema debatido, a pesar de muchos esfuerzos para identificar criterios de diagnóstico adecuados y marcadores bioquímicos y también genéticos útiles para ayudar a los médicos y predecir los resultados, corresponde a los clínicos e investigadores la responsabilidad de seguir reportando los casos documentados de esta enfermedad ante la baja incidencia de eventos en nuestra región.

5. Contribución de los Autores

Los tres autores participaron en la revisión de la literatura incluida y redactaron el manuscrito.

6. Conflictos de Interés

Los autores no presentan ningún conflicto de interés.

7. Referencias Bibliográficas

Bernal, W., & Wendon, J. (2013). Acute liver failure. *The New England journal of medicine*, 369(26), 2525–2534. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208937>

Björnsson, E. S., Bergmann, O. M., Björnsson, H. K., Kvaran, R. B., & Ólafsson, S. (2013). Incidence, presentation, and outcomes in patients

with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*, 144(7), 1419–e20. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>

Björnsson, E., & Olsson, R. (2005). Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 42(2), 481–489. <https://doi.org/10.1002/hep.20800>

Chalasan, N. P., Hayashi, P. H., Bonkovsky, H. L., Navarro, V. J., Lee, W. M., Fontana, R. J., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2014). ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *The American journal of gastroenterology*, 109(7), 950–967. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>

Chen, M., Suzuki, A., Borlak, J., Andrade, R. J., & Lucena, M. I. (2015). Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *Journal of hepatology*, 63(2), 503–514. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.016>

Danan, G., & Teschke, R. (2015). RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *International journal of molecular sciences*, 17(1), 14. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>

Danan G, Teschke R. Drug-Induced Liver Injury: Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) Still Used 25 Years After Its Launch? (2018). *Drug Saf.*, 41(8):735-743. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0654-2>

de Boer, Y. S., & Sherker, A. H. (2017). Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury. *Clinics in liver disease*, 21(1), 135–149. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.010>

Festjens, N., Vanden Berghe, T., & Vandenabeele, P. (2006). Necrosis, a well-orchestrated form of cell demise: signalling cascades, important mediators and concomitant immune response. *Biochimica et biophysica acta*, 1757(9-10), 1371–1387. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.06.014>

Fromenty, B. (2013). Daño hepático inducido por fármacos en la obesidad. *J Hepatol.*, 58, 824–826

Gao, H., Li, N., Wang, J. Y., Zhang, S. C., & Lin, G. (2012). Definitive diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by pyrrolizidine alkaloids. *Journal of digestive diseases*, 13(1), 33–39. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00552.x>

Hayashi, P.H. (2016). Evaluación de la causalidad de la red de lesiones hepáticas inducidas por fármacos: criterios y experiencia en los Estados Unidos. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 17 (2), 201. <https://doi.org/10.3390/ijms17020201>

Hayashi, P. H., & Fontana, R. J. (2014). Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Seminars in liver disease*, 34(2), 134–144. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375955>

Katarey, D., & Verma, S. (2016). Drug-induced liver injury. *Clinical medicine* (London, England), 16(Suppl 6), s104–s109. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s104>

Lee, W. M. (2003). Acute liver failure in the United States. *Seminars in liver disease*, 23(3), 217–226. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42641>

Leise, M. D., Poterucha, J. J., & Talwalkar, J. A. (2014). Drug-induced liver injury. *Mayo Clinic proceedings*, 89(1), 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.016>

- Linkermann, A., & Green, D. R. (2014). Necroptosis. *The New England journal of medicine*, 370(5), 455–465. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1310050>
- Luedde, T., Kaplowitz, N., & Schwabe, R. F. (2014). Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology*, 147(4), 765–783.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.018>
- Moitra, K., & Dean, M. (2011). Evolution of ABC transporters by gene duplication and their role in human disease. *Biological chemistry*, 392(1-2), 29–37. <https://doi.org/10.1515/BC.2011.006>
- 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* (Baltimore, Md.), 52(6), 2065–2076. <https://doi.org/10.1002/hep.23937>
- Robles-Díaz, M., Lucena, M. I., Kaplowitz, N., Stephens, C., Medina-Cáliz, I., González-Jiménez, A., Ulzurrun, E., González, A. F., Fernández, M. C., Romero-Gómez, M., Jiménez-Pérez, M., Bruguera, M., Prieto, M., Bessone, F., Hernández, 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.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.050>
- Sarges, P., Steinberg, J. M., & Lewis, J. H. (2016). Drug-Induced Liver Injury: Highlights from a Review of the 2015 Literature. *Drug safety*, 39(9), 801–821. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0427-8>
- Shapiro, M. A., & Lewis, J. H. (2007). Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clinics in liver disease*, 11(3), 477–v. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.06.003>
- 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* (Baltimore, Md.), 36(2), 451–455. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34857>
- Suh JI, Sakong JK, Lee K, et al. Anxiety and depression propensities in patients with acute toxic liver injury. (2013). *World J Gastroenterol*, 19(47):9069-9076. doi:10.3748/wjg.v19.i47.9069
- Teschke, R., Wolff, A., Frenzel, C., Schwarzenboeck, A., Schulze, J., & Eickhoff, A. (2014). Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. *World journal of hepatology*, 6(1), 17–32. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i1.17>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0547-9>
- Yun, C. H., Okerholm, R. A., & Guengerich, F. P. (1993). Oxidation of the antihistaminic drug terfenadine in human liver microsomes. Role of cytochrome P-450 3A(4) in N-dealkylation and C-hydroxylation. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 21(3), 403–409.