

Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada

Structured Literature Review of Hepatic Toxicity Caused by Medicines

Alejandra Cano P,¹ Laura Cifuentes P,² Pedro Amariles, PhD.³

¹ Química farmacéutica. Magíster en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias; Grupo de Promoción y Prevención farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correo: alejandra.canop@udea.edu.co

² Química farmacéutica. Grupo de promoción y prevención farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Doctor en Farmacia. Profesor del Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Grupo de promoción y prevención farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 13-10-16

Fecha aceptado: 06-10-17

Resumen

Objetivos: elaborar un listado actualizado de medicamentos causantes de hepatotoxicidad e identificar, de acuerdo con la evidencia científica, los medicamentos con mayor probabilidad de causar hepatotoxicidad.

Método: se realizó una búsqueda en PubMed/Medline utilizando términos Mesh: “liver disease” y “drug-induced liver injury”. La búsqueda se filtró por: reportes de casos, revisiones, ensayos clínicos, metaanálisis y cartas, hasta diciembre de 2015, en inglés, español y francés. Se incluyeron artículos con evidencia de hepatotoxicidad causada por medicamentos y referencias relevantes; fueron excluidos artículos sin relación con los objetivos de la búsqueda, relacionados con hepatotoxicidad por agentes diferentes, concernientes a otras causas de enfermedad hepática o relacionados con ensayos predictivos o células madre. Algunos aspectos de los medicamentos hepatotóxicos fueron: aparición de hepatotoxicidad, tipo de lesión, mecanismos de hepatotoxicidad, factores de riesgo y manifestaciones clínicas. Para valorar la probabilidad de aparición de hepatotoxicidad y del tipo de lesión se establecieron 3 categorías: definida, probable y posible.

Resultados: se identificaron 610 artículos de los cuales se eligieron 402, se excluyeron 208 artículos. Se elaboró un listado con 181 medicamentos y 17 formas farmacéuticas combinadas o regímenes terapéuticos con probabilidad de causar hepatotoxicidad; de estos, 6 medicamentos tuvieron probabilidad definida (metotrexato, minociclina, vancomicina, everolimus, isoniazida y tamoxifeno). **Conclusiones:** se identificaron más de 180 medicamentos hepatotóxicos, 6 tienen una probabilidad definida, mientras que para la mayoría es posible. La consolidación de la información demostró que diversas categorías de medicamentos tienen mayor probabilidad de ser causantes de hepatotoxicidad.

Palabras clave

Enfermedad hepática, daño hepático inducido por medicamentos.

INTRODUCCIÓN

La hepatotoxicidad es la lesión causada por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. La idiosincrasia, edad, género, consumo de alcohol, tabaquismo, uso concomitante de otros fármacos, enfermedad hepática previa o subyacente, factores genéticos y ambientales se consideran factores de riesgo (1-3). Aunque la mayoría de los fármacos lipofílicos podría causar hepatotoxicidad (4), los

antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anti-convulsivantes son los grupos farmacológicos con una mayor probabilidad (1, 5-9). Además, entre los medicamentos administrados por vía intravenosa, los antibióticos y antineoplásicos son los grupos más asociados con toxicidad hepática (10). La hepatotoxicidad puede clasificarse en 2 tipos:

1. Reacciones intrínsecas: predecibles, dependientes de la dosis, reproducibles, pero con información limitada de su frecuencia de presentación; y

Abstract

Objectives: The aim of this study was to prepare an updated list of drugs that cause hepatotoxicity and identify drugs most likely to cause hepatotoxicity according to scientific evidence. **Method:** A search of PubMed/Medline was conducted using the MeSH terms: "Liver disease" and "Drug-induced Liver Injury". The search was filtered by case reports, reviews, clinical trials, metaanalyses and letters until December 2015. The search was limited to articles in English, Spanish and French. Articles with evidence of hepatotoxicity caused by medications and relevant references were included. Articles not related to the objectives of the search were excluded. These include articles related to hepatotoxicity due to other agents, articles about other causes of liver disease and/or articles related to predictive tests or stem cells. Some aspects of hepatotoxic drugs were appearance of hepatotoxicity, type of injury, mechanisms of hepatotoxicity, risk factors and clinical manifestations. Three categories, definite, probable and possible, were established to assess probability of hepatotoxicity and type of lesion. **Results:** Six hundred ten articles were identified, 402 articles were chosen, and 208 articles were excluded. A list was prepared with 181 drugs and 17 combined pharmaceutical forms or therapeutic regimens likely to cause hepatotoxicity. Of these, methotrexate, minocycline, vancomycin, everolimus, isoniazid, and tamoxifen were categorized as definite probabilities. **Conclusions:** More than 180 hepatotoxic drugs were identified, six were categorized as definite probabilities, and most were categorized as possibilities. The consolidation of information shows that diverse categories of drugs are likely to cause liver toxicity.

Keywords

Liver disease, drug-induced liver damage.

2. Reacciones idiosincrásicas (inmunes o metabólicas): impredecibles, no dosis-dependiente, no reproducibles y afectan una pequeña proporción de pacientes (entre 1/1000 y 1/100 000 pacientes expuestos) (11-17).

La hepatotoxicidad intrínseca es menos común, mientras que la idiosincrásica es la más asociada con este evento adverso (12, 18-20). La histología hepática es la herramienta ideal para definir el patrón de toxicidad hepática; sin embargo, en la práctica clínica, la mayoría de las lesiones hepatotóxicas se clasifica de acuerdo con pruebas bioquímicas (21). Según el consenso internacional del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), se considera daño hepático si las enzimas hepáticas se aumentan en más de 2 veces el límite superior normal (LSN); por su parte, el tipo de lesión generada se clasifica en (12, 22, 23):

- Hepatocelular: incremento aislado de alanina aminotransferasa (ALT) >2 veces el LSN o una relación, entre ALT/ fosfatasa alcalina (FA) >5. La ley de Hy considera este tipo de lesión con valores de ALT >3 veces el LSN (24, 25).
- Colestásica: incremento aislado de FA >2 veces el LSN o una relación <2.
- Mixta: ALT y FA >2 veces el LSN y una relación >2, pero <5.

La hepatotoxicidad se relaciona con disfunción mitocondrial, por inhibición de la respiración celular o alteración en la oxidación β de los ácidos grasos (26, 27), lo que genera

apoptosis, necrosis, autofagia y, con ello, muerte celular (28, 29). Las principales manifestaciones clínico-patológicas de la hepatotoxicidad y sus hallazgos histológicos son:

- a. Hepatitis aguda (caracterizada por inflamación parenquimal, necrosis y células de Kupffer en los sinusoides);
- b. Hepatitis crónica (fibrosis);
- c. Hepatitis fulminante (necrosis e inflamación);
- d. Hepatitis colestásica (inflamación y daño hepático);
- e. Colestasis (tapones biliares en zona 3);
- f. Síndrome de desvanecimiento de conductos biliares (daño en conductos biliares, colestasis e inflamación);
- g. Hepatitis granulomatosa (granulomas en tractos portales o parénquima);
- h. Esteatosis macrovesicular (gotas de lípidos en el citoplasma del hepatocito);
- i. Esteatosis microvesicular (diminutas gotas de lípidos en el citoplasma del hepatocito); y
- j. Esteatohepatitis (esteatosis, inflamación lobular, hepatocitos englobados y fibrosis pericelular) (12, 29-31).

Estas manifestaciones se acompañan de signos y síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, náuseas, dolor abdominal, ictericia, orina oscura, prurito, ascitis, encefalopatía y aumento de transaminasas (16, 32, 33).

Aunque unos 1100 fármacos, excluidas sustancias de abuso y productos naturales, se han asociado con hepatotoxicidad (19); la identificación de este evento adverso es un proceso complejo. Por esto, se requiere de una minuciosa indagación, orientada a identificar cualquier sustancia y a descartar otras causas de hepatopatía (3, 8, 34).

Además, la biopsia hepática es fundamental en la identificación de la hepatotoxicidad (35). Por su parte, la relación cronológica, entre la exposición al agente sospechoso y la reacción hepatotóxica, es clave. Para establecer la probabilidad de que un fármaco esté asociado con hepatotoxicidad, se han desarrollado escalas clínicas, como la Roussel Uclaf Causalita Assessment Method (CIOMS/RUCAM) y la Clinical Diagnostic Scale o Maria-Victorino Scale (M&V CDS). Se considera que la escala CIOMS/RUCAM, por su validez de contenido y de criterio, es la más adecuada y genera resultados compatibles con el juicio médico y la opinión de expertos sobre hepatotoxicidad; sin embargo, debido a lo dispendioso de su aplicación, su utilidad en la práctica clínica es limitada (36-38).

El tratamiento de la hepatotoxicidad, debido a la ausencia de una farmacoterapia específica, se fundamenta en suspender el medicamento sospechoso, tratar los síntomas y realizar seguimiento a las pruebas de laboratorio (39). Sin embargo, la utilización de N-acetilcisteína como antídoto para toxicidad por acetaminofén (o en hepatotoxicidad por fenitoína y carbamazepina), o de carnitina para la toxicidad por ácido valproico son algunas excepciones (40).

Un listado actualizado de medicamentos hepatotóxicos y factores asociados podría contribuir a optimizar la identificación y prevención de este evento adverso. Por ello, los objetivos de la revisión fueron: elaborar un listado actualizado de medicamentos asociados con hepatotoxicidad e identificar, de acuerdo con la evidencia científica, los medicamentos con mayor probabilidad de causar hepatotoxicidad. Adicionalmente, sistematizar y precisar información clave como tipo de lesión y probabilidad de ocurrencia, mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínico-patológicas, variación en las cifras de las enzimas hepáticas, reacción intrínseca o idiosincrásica, factores de riesgo y el desenlace del cuadro.

MÉTODO

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda en PubMed/Medline utilizando los términos Mesh: “liver disease” (*drug effects, injuries, pathology*) y “drug-induced liver injury”. La búsqueda se filtró por: artículos con palabras clave en el título o resumen, publicados hasta diciembre de 2015 en inglés, español y francés, con acceso al texto completo, que fuesen reportes de casos, revisiones, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y cartas al editor. Los artículos con evidencia de hepatotoxicidad solo por medicamentos y aquellos considerados relevantes para el tema se incluyeron. Por su parte, se excluyeron los artículos sin relación con los objetivos de la

búsqueda, relacionados con hepatotoxicidad por otras sustancias (productos naturales, suplementos dietarios, sustancias de abuso y sustancias industriales), los concernientes a otras causas de enfermedad hepática y los relacionados con ensayos predictivos de hepatotoxicidad o células madre.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

La elegibilidad de los artículos y la extracción de la información se realizaron por 2 revisores independientes y las discrepancias se resolvieron por un tercer revisor. Se registró, en una base de datos (Excel 2010 para Windows®), el título, autor, año de publicación, tipo de estudio, grupo farmacológico relacionado y cumplimiento de criterios de inclusión para cada una de las referencias encontradas. Además, para los medicamentos hepatotóxicos encontrados se tabuló el grupo farmacológico, código ATC (clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, por sus iniciales en inglés), probabilidad de ocurrencia o aparición de hepatotoxicidad, tipo de lesión, probabilidad de aparición del tipo de lesión, mecanismos de hepatotoxicidad, factores de riesgo y manifestaciones clínicas, manejo, desenlace, cifras de enzimas hepáticas y dosis de medicamento. Para los datos numéricos, como los valores de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST], ALT, FA y bilirrubina total [BT]) y los valores de la dosis de medicamento administrado, se calcularon el promedio y la desviación estándar.

VALORACIÓN DE LA APARICIÓN DE HEPATOTOXICIDAD Y TIPO DE LESIÓN

La valoración de la aparición de hepatotoxicidad y del tipo de lesión se basó en la probabilidad de su ocurrencia (41). Se estableció en 3 categorías, de acuerdo con la evidencia encontrada:

- Definida: evidencia en metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos (aleatorizados o no);
- Probable: estudios analíticos o descripción en 3 o más reportes de casos clínicos; y
- Posible: menos de 3 casos reportados o por recomendaciones de grupos de expertos (41).

En el caso de medicamentos que presentaron varias referencias con tipos de estudio diferentes, se utilizaron los de mayor nivel de evidencia.

RESULTADOS

Se identificaron 610 artículos en la búsqueda, se eligieron 402 que cumplieran con los criterios de inclusión, se excluyeron 208 y se incluyeron 46 artículos considerados relevantes para la revisión (**Figura 1**). Se elaboró un listado con 181 medica-

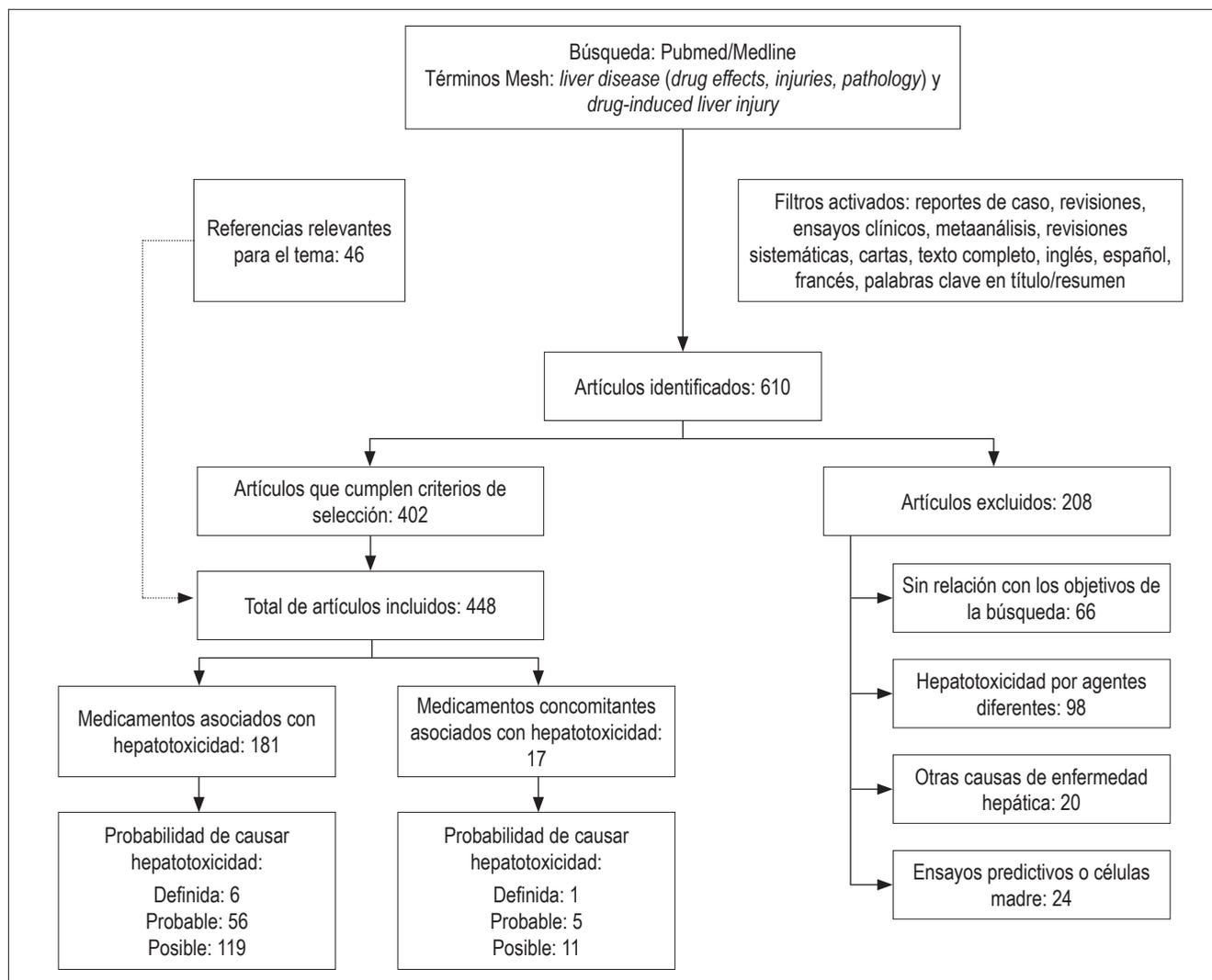


Figura 1. Resultados generales de la revisión estructurada: medicamentos causantes de toxicidad hepática.

mentos y 17 formas farmacéuticas combinadas o regímenes terapéuticos con probabilidad de causar hepatotoxicidad, de estos tuvieron probabilidad “definida” 6 medicamentos (metotrexato, minociclina, vancomicina, everolimus, isoniazida y tamoxifeno) y un régimen terapéutico (isoniazida, rifampicina más pirazinamida), 56 medicamentos y 5 formas farmacéuticas combinadas o regímenes terapéuticos “probable”, 119 medicamentos y 11 formas farmacéuticas combinadas o regímenes terapéuticos “posible”.

Se identificó el tipo de lesión (hepatocelular, colestásica y mixta) causado por cada fármaco, siendo la hepatocelular la más común. Los aspectos encontrados para cada medicamento con probabilidad definida (tipo de hepatotoxicidad, tipo de lesión y su aparición, mecanismo de hepatotoxicidad, factores de riesgo, manifestaciones clínicas y desenlaces) se

tabularon (**Tabla 1**). Los fármacos encontrados se clasificaron según su grupo farmacológico y su código ATC para unificarlos; los fármacos con probabilidad probable se encuentran en la **Tabla 2** y los fármacos con probabilidad posible se encuentran en la **Tabla 3**. Las cifras de enzimas hepáticas y dosis encontradas se hallan en la **Tabla 4**.

Entre los medicamentos antidiabéticos, se determinó la probabilidad (probable) de causar hepatotoxicidad de acarbosa (42) y troglitazona (43, 44) (retirado del mercado); los reportes de caso publicaron lesiones de tipo hepatocelular, colestásica y mixta, acompañadas de ictericia, exantema y fiebre, entre otros. Los antiarrítmicos asociados fueron propafenona (45) y amiodarona, este último con más casos reportados y asociado con elevación de enzimas hepáticas en 15%-55% de los pacientes (46); la suspensión de los

Tabla 1. Medicamentos con probabilidad de causar hepatotoxicidad definida

Grupo farmacológico	Fármaco (cantidad de artículos) [código ATC]	Evidencia de hepatotoxicidad (tipos de diseño de estudio)	Tipo de hepatotoxicidad	Tipo de lesión (probabilidad de aparición)	Mecanismo de hepatotoxicidad	Factores de riesgo	Manifestaciones clínicas	Manejo y desenlace
Antibióticos	Vancomicina (1) [J01XA01]	Definida (revisión sistemática y metaanálisis)	Idiosincrásica (inmunoalérgica)	Hepatocelular (definida)	Toxicidad directa o reacciones adversas inmunes	Sin información	Elevación de aminotransferasas	Sin información
Antibióticos	Minociclina (5) [J01AA08]	Definida (revisión sistemática, reporte de 2 casos clínicos y revisión de grupos de expertos)	Idiosincrásica	Hepatocelular (definida)	Peroxidación lipídica-necrosis	Mujeres entre 16 y 57 años con acné	Hepatitis autoinmune. Elevación de aminotransferasa, anticuerpos antinucleares positivos, ictericia, anorexia, fiebre, artralgia, fatiga, dolor abdominal, náuseas, exantema, eosinofilia, inflamación periportal, prurito. Hepatocitos hinchados y colapsados. Esteatosis	Trasplante de hígado, muerte. Suspensión del medicamento y evolución favorable
Antituberculosos	Isoniazida (3) [J04AC01]	Definida (estudio prospectivo y retrospectivo, y revisiones de grupos de expertos)	Idiosincrásica	Hepatocelular (probable)	Peroxidación lipídica-necrosis	Mujeres con edad promedio de 60 años y hombres con edad promedio de 54. Pacientes con edad promedio de 49 años y 70% de ellos mujeres	Hepatitis aguda. Elevación de aminotransferasas, náuseas, ictericia, dolor abdominal, fatiga, anorexia, vómito, orina oscura. Necrosis hepatocelular	Suspensión del medicamento. Muerte, trasplante hepático
Antituberculosos	Isoniazida + rifampicina + pirazimanida (4) [J04AM05]	Definida (revisión sistemática y revisiones de grupos de expertos)	Idiosincrásica	Hepatocelular (posible)	Peroxidación lipídica-necrosis. Polimorfismo genético, formación de metabolitos hepatotóxicos	Edad avanzada y sexo femenino, coinfección con VIH. Polimorfismo genético	Elevación de enzimas hepáticas, ictericia, dolor abdominal, náuseas, vómito, astenia, esteatosis y necrosis. Encefalopatía hepática, inflamación granulomatosa	Cambio o suspensión de medicamento y evolución favorable. Trasplante de hígado
Antiestrógeno	Tamoxifeno (5) [L02BA01]	Definida (estudio clínico controlado aleatorizado y reporte de 6 casos clínicos)	Sin información	Hepatocelular (definida)	Disminución de la oxidación β de ácidos grasos-esteatohepatitis	Mujeres de 50 y 70 años con mastectomía, diabetes, consumo de alcohol <20 g/día, histerectomía, sobrepeso, hipercolesterolemia, hipertensión, osteoporosis	Esteatohepatitis, fibrosis, necrosis hepatocelular, cirrosis micronodular, hepatomegalia. Elevación de ALT. Náuseas, vómito, malestar, infiltrado inflamatorio. Dolor en cuadrante superior derecho y peliosis hepática	Evolución favorable. Muerte.
Antineoplásico	Everolimus (1) [L01XE10]	Definida (revisión sistemática y metaanálisis)	Sin información	Sin información	Sin información	Pacientes con neoplasias y trasplantes de órganos	Elevación de ALT, fatiga	Ajuste del tratamiento o suspensión del medicamento
Antineoplásico/inmunomodulador	Metotrexato (7) [L04AX03]	Definida (metaanálisis, estudio prospectivo, estudio analítico)	Sin información	Hepatocelular (posible)	Peroxidación lipídica-necrosis. Depleción mitocondrial	Niños con enfermedad hepática previa. Alcoholismo. Edad adulta o avanzada. Dosis acumuladas. Obesidad y DM2 Esteroides. Exposición previa a hepatotoxinas	Elevación de enzimas hepáticas. Fibrosis. Infiltrado inflamatorio. Esteatohepatitis. Necrosis. Cirrosis	Cambio de farmacoterapia. Suspensión del medicamento y evolución favorable, muerte

ALT: Alanino amino transferasa; ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Medicamentos con probabilidad de causar hepatotoxicidad probable

Medicamentos				
Acarbosa	Acetaminofén	Alopurinol	Azatioprina	Ácido valproico
Amiodarona	Benzarona	Aurotiomalato de sodio	Buprenorfina	Ciprofloxacina
Atorvastatina	Clorhidrato de doxapram	Bentazepam	Etopósido	Clometiazol
Enalapril	Efavirenz	Carbamazepina	Flutamida	Dextropropoxifeno
Ezetimiba	Fluconazol	Ciproterona acetato	Glatiramer	Flucloxacilina
Flupirtina	Itraconazol	Dantroleno	Imatinib	Lamotrigina
Metildopa	Ketoconazol	Diclofenaco	Infliximab	Nitrofurantoína
Papaverina	Metilprednisolona	Halotano	Ipilimumab	Ornidazol
Perhexilina	Nevirapina	Isoflurano	Oxaliplatino	Telitromicina
Propafenona	Propiltiouracilo	Lumiracoxib	Temozolomida	Tolcapona
Troglitazona	Rifampicina	Nimesulida	Tioguanina	Trovafloxacin
Vitamina A (retinol)				

Tabla 3. Medicamentos con probabilidad de causar hepatotoxicidad posible

Medicamentos					
Ácido tióctico	Alfuzosina	Amodiaquina	Amoxicilina	Ácido nicotínico	Ácido acetilsalicílico
Actinomicina D	Carmustina	Clozapina	Anfotericina B	Ácido tienílico	Alendronato sódico
Busulfán	Ciclofenil	Enflurano	Atomoxetina	Ajmaline	Aurotioglucosa
Donepezilo	Ciclofosfamida	Felbamato	Brivudina	Bosentan	Bromfenaco sódico
Esomeprazol	Citarabina	Fenitoína	Cefdinir	Candesartan	Etretinato
Glibenclamida	Dacarbazina	Fenobarbital	Clindamicina	Clopidogrel	Glucosamina
Gliclazida	Disulfiram	Imipramina	Dapsona	Dabigatran	Ibuprofeno
Glimepirida	Leflunomida	Mefloquina	Daptomicina	Dalteparina	Indometacina
Loratadina	Mitoxantrona	Metilfenidato	Didanosina	Diltiazem	Mebendazol
Mesalamina	Naftidrofuril	Metoxiflurano	Doxiciclina	Dipirona	Metimazol
Mesalazina	Pazopanib	Mirtazapina	Eritromicina	Fenprocumón	Metronidazol
Metformina	Pravastatina	Nefazodona	Espiramicina	Fosinopril	Nafamostat
Nilutamida	Raloxifeno	Nomifensina	Espironolactona	Fumarato ferroso	Octreótido
N-óxido de indicina	Simvastatina	Propofol	Fosfomicina	Hidralazina	Oxaprozina
Orlistat	Sirolimus	Quetiapina	Levofloxacina	Irbesartán	Piroxicam
Oximetolona	Talidomida	Risperidona	Nafcilina	Labetalol	Rofecoxib
Pioglitazona	Tamsulosina	Sertralina	Oxacilina	Lisinopril	Sitaxentán
Ranitidina	Tocilizumab	Sevoflurano	Quinina	Nicardipino	Terbinafina
Rosiglitazona	Trabectedina	Tiopental	Sulfadimetoxina	Quinidina	
Sulfasalazina	Undecanoato de testosterona	Zolmitriptán	Zidovudina	Ticlopidina	

medicamentos se asoció con la mejoría de los pacientes, aunque existen reportes de muerte con amiodarona (47). Los antihipertensivos como enalapril elevaron las cifras de enzimas hepáticas y produjeron ictericia y cambios estructurales en el hígado confirmados por biopsia, que llevaron al trasplante y muerte (48). Para metildopa (probable) se identificaron 9 reportes de casos de toxicidad hepática de

tipo idiosincrásico (17), con un patrón de lesión hepatocelular especialmente en mujeres, manifestado por ictericia, anorexia y náuseas; además, la biopsia hepática identificó necrosis e infiltrado inflamatorio (49, 50). Con atorvastatina (51) y ezetimiba (52), el tipo de lesión identificado fue hepatocelular, acompañada de elevación de enzimas hepáticas, ictericia, fiebre y astenia.

Tabla 4. Valores de enzimas hepáticas y dosis asociadas con medicamentos hepatotóxicos

Fármaco	AST (U/L)		ALT (U/L)		FA (U/L)		BT (mg/dL)		Dosis		
	Prom	DE	Prom	DE	Prom	DE	Prom	DE	Prom	DE	Unidad
Acetaminofén	10432,00	9533,8	2780,33	2471,0	247,78	122,5	6,78	4,6	4,38	1,3	g/día
Diclofenaco	259,80	238,5	491,86	424,5	294,67	129,0	10,6	0	135,7	37,8	mg/día
Buprenorfina	1023,6	1016,2	2301	2455,2	216,75	74,9	86,67	93,6	10	4	mg/día
Isoflurano	7342,0	12129,7	5963,5	6265,7	176	110,0	9,55	5,5	-	-	-
Amiodarona	359,9	523,4	716,00	867,4	208,67	128,2	3,0	2,3	528,57	226,8	mg/día
Propafenona	106	109,1	111,67	96,0	791,33	418,4	6,79	2,9	375	106,1	mg/día
Nitrofurantoína	652,5	717,7	690,5	291,5	214,1	112,0	9,6	9,9	144,4	110,2	mg/día
Ornidazol	1027,4	543,9	1315,4	1018,5	509,6	353,2	23,3	17,6	1000,0	0,0	mg/día
Telitromicina	1209	1663,1	1008,25	862,0	281	215,8	115,2	103,0	800	0	mg/día
Minociclina	833,83	689,1	1090	830,7	132,20	77,5	6,82	9,7	140,88	108,5	mg/día
Ciprofloxacina	360	260,6	520	210,7	308,67	288,8	3,77	1,8	833,33	288,7	mg/día
Carbamazepina	276,40	376,7	92	0	275,3	110,1	4,7	5,8	433,3	331,7	mg/día
Lamotrigina	1824	2716,7	2578,3	4061,4	147	33,9	13,07	2,3	75	0	mg/día
Ácido valproico	3196	4911,6	1361,3	1169,5	238,7	44,2	7,0	6,4	1050	320,2	mg/día
Itraconazol	189	181,1	177,7	79,0	1276	143,0	11	6,6	233,3	152,8	mg/día
Alopurinol	373,7	225,5	839,7	861,3	225,67	28,9	3,45	2,8	260,0	89,4	mg/día
Enalapril	849	461,9	689,25	537,8	542,75	180,4	10,525	6,3	15	5,8	mg/día
Etopósido	1540	177,8	1476,7	745,7	212	59,0	170	84,1	155,7	82,5	mg/día
Temozolomida	387,75	363,3	719,75	722,9	364,25	160,3	8,4	6,5	180	24,5	mg/día
Tolcapona	2947,5	1563,0	1551,3	1296,3	176,33	112,0	11,4	13,0	166,7	57,7	mg/día
Propiltiouracilo	639,17	557,3	784,80	506,2	520,6	520,7	19,1	11,5	316,7	103,3	mg/día
Rifampicina	-	-	450,67	82,2	231	146,4	103,33	12,5	300	259,8	mg/día
Atorvastatina	638,3	503,7	480,7	443,7	495,7	88,9	60,6	13,5	40	34,6	mg/día
Infliximab	893,20	1042,6	720,6	638,3	250,5	46,0	11,267	9,2	4,33	1,0	g/día

ALT: Alanino amino transferasa; AST: aspartato amino transferasa; BT: Bilirrubina total; DE: desviación estándar; FA: Fostatasa alcalina; prom: promedio.

El propiltiouracilo causó la muerte de un paciente, afectó a mujeres y niñas, generando síntomas como ictericia, prurito y pérdida de peso; se encontraron en las biopsias hepáticas necrosis, fibrosis, infiltrado inflamatorio y ductopenia. La suspensión del medicamento favoreció la evolución de algunas pacientes (53). Con metilprednisolona, se identificaron 4 casos con aumento en los valores de las enzimas hepáticas, debilidad e ictericia en los pacientes, que mejoraron con la interrupción del medicamento (54).

Entre los antibióticos, con la vancomicina (55) y minociclina (56) se identificaron reacciones de tipo idiosincrásico (17, 33); la minociclina afectó a mujeres entre los 16 y 57 años con diagnóstico de hepatitis autoinmune. Por su parte, rifampicina causó lesiones hepatocelulares y afectó especialmente a mujeres (57, 58). Los siguientes antibióticos se clasificaron como probables causantes de hepatotoxicidad: nitrofurantoína (frecuencia de casos de 12% y de tipo idiosincrásico) (59, 60), flucoxacilina (11 casos de tipo idiosincrásico) (61), telitromicina (lesión hepatoce-

lular con elevación de transaminasas y fiebre) (62), ciprofloxacina y trovafloxacina (retirada del mercado). En general, los desenlaces variaron desde una evolución favorable hasta trasplante de hígado o muerte del paciente.

Para el caso de los antimicóticos itraconazol, fluconazol y ketoconazol se identificó daño hepático que mejoró con la interrupción de los medicamentos (63-66). Los agentes antirretrovirales pueden causar hepatotoxicidad dependiente de la dosis, en especial los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y los inhibidores de proteasa (67). Se reportaron casos con efavirenz y nevirapina, con elevación de transaminasas y una incidencia entre 1% y 14% (9). La coinfección por virus de la hepatitis B o C puede aumentar la hepatotoxicidad con los tratamientos antirretrovirales (68, 69).

La quimioterapia ha aumentado la esperanza de vida; sin embargo, su utilización puede causar alteraciones hepáticas en los pacientes (70), que pueden ir desde esteatosis y esteatohepatitis hasta cirrosis (71). En el caso del

tamoxifeno, everolimus y metotrexato, la probabilidad fue definida. Medicamentos como flutamida, etopósido, imatinib, ipilimumab, oxaliplatino, temozolomida, tioguanina, glatiramer, azatioprina e infliximab se clasificaron con una probabilidad de causar hepatotoxicidad como probable.

Los AINE se identificaron como un grupo importante que puede causar alteraciones hepáticas (1, 72) principalmente de tipo idiosincrásico (73), en casos de abuso o sobredosis (74). Algunos factores de riesgo identificados fueron la edad, género femenino, consumo crónico de alcohol, fármacos concomitantes, enfermedades subyacentes, obesidad, DM2 y resistencia a la insulina (72). Algunos agentes causantes son el diclofenaco, lumiracoxib y nimesulida. Con acetaminofén, reconocido ampliamente como sustancia hepatotóxica intrínseca debido a un metabolito que causa necrosis hepática, se identificaron 14 reportes de casos caracterizados por lesiones hepatocelulares manejadas con N-acetilcisteína y prednisona (75, 76), con mejoría de los pacientes.

El halotano fue el anestésico general con mayor probabilidad de causar toxicidad hepática. La predisposición genética, dosis repetidas, obesidad y edad avanzada fueron algunos factores de riesgo. Las mujeres tienen mayor probabilidad de sufrir un daño hepático con estos medicamentos con lesiones de tipo hepatocelular, aumento en las enzimas hepáticas, necrosis, fiebre, ictericia y fatiga (77-79).

En el caso de anticonvulsivantes, con ácido valproico se identificó un mayor número de casos de hepatotoxicidad (de tipo hepatocelular) y se manifestó con elevación de transaminasas, dolor abdominal, ictericia y anorexia; además, en las biopsias hepáticas se identificaron esteatosis microvesicular y macrovesicular, necrosis e infiltrado inflamatorio. Este medicamento puede causar lesiones hepáticas en menores de 30 años (80, 81). Con carbamazepina se identificaron casos, principalmente de tipo mixto y con formación de granulomas (82, 83). La lamotrigina generó casos de hepatotoxicidad idiosincrásica que requirieron trasplante hepático (84, 85).

Se encontraron 17 formas farmacéuticas combinadas o regímenes terapéuticos (usados simultáneamente) capaces de causar lesión hepatocelular de tipo idiosincrásico, como en el caso de isoniazida, rifampicina y pirazinamida (probabilidad definida). El evento se manifestó con elevación de enzimas hepáticas, dolor abdominal, ictericia, astenia, náuseas, vómito y necrosis; confirmada por biopsias hepáticas (86-88). En el caso de las formas farmacéuticas combinadas de antibióticos, como trimetoprima/sulfametoxazol y amoxicilina/ácido clavulánico, se identificaron casos de toxicidad hepática, de tipo idiosincrásico y clasificada como probable (57). El evento se presentó principalmente en hombres, causando ictericia y prurito; en algunos casos de amoxicilina/ácido clavulánico, el desenlace fue trasplante hepático o muerte (89). El esquema antirretroviral

ritonavir, indinavir, darunavir y fosamprenavir se asoció con lesión hepática de tipo hepatocelular, acompañada de necrosis (68, 90). El reporte de casos de antineoplásicos (6-tioguanina, daunomicina y citosina arabinosa) usados como parte del régimen terapéutico para la leucemia mieloide en niños causó hepatomegalia, cirrosis y enfermedad veno-oclusiva (91).

DISCUSIÓN

Los antibióticos, antineoplásicos y antituberculosos fueron los grupos de medicamentos identificados con mayor probabilidad de causar hepatotoxicidad, acorde con los resultados de otras revisiones realizadas previamente (5, 23, 33, 57). Relacionado con los antibióticos, de vancomicina y minociclina se identificó evidencia suficiente de su capacidad de generar hepatotoxicidad idiosincrásica (17, 33) y un tipo de lesión hepatocelular (33, 55, 56, 92), la cual se valoró como definida. Por su parte, en el caso de otros antibióticos, en la tetraciclina se identificó su capacidad de generar daño hepático, manifestado como esteatohepatitis (93); pero la búsqueda no arrojó información suficiente para su inclusión.

Los reportes de caso permitieron identificar al tamoxifeno, everolimus y metotrexato como agentes que pueden causar daño en el hígado, con una probabilidad definida. En el caso del metotrexato, un estudio publicado previamente (94), aunque reportó aumento en las enzimas hepáticas, no identificó correlación entre las concentraciones de metotrexato y la probabilidad de causar hepatotoxicidad. Con la información encontrada no fue posible establecer el tipo de hepatotoxicidad para estos 3 medicamentos; sin embargo, el daño tiende a ser de tipo hepatocelular, con elevación en los valores de transaminasas y con un desenlace que puede ir desde la evolución favorable hasta la muerte.

En esta revisión no se encontraron reportes de casos específicos de hepatotoxicidad por isoniazida; aunque, algunos autores afirman que este medicamento causa daño hepático (95). Así, es importante destacar que el uso concomitante de isoniazida, rifampicina y pirazinamida se identificó como causante de una hepatotoxicidad de tipo idiosincrásica y una lesión de tipo hepatocelular (86, 87), generando la suspensión de la farmacoterapia.

En esta revisión, para el acetaminofén, identificado como causante de toxicidad hepática, se valoró su probabilidad como probable, debido a que se identificaron solo opiniones de grupos de expertos y reportes de caso. Por esto, la ausencia de evidencia en metaanálisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos no permitió su clasificación en la probabilidad definida.

En el caso de amiodarona, existen dudas sobre el tipo de hepatotoxicidad que genera. Aunque se encontró infor-

mación que soporta reacciones de tipo idiosincrásico (32, 96-98), también se reportaron reacciones de tipo intrínseco, secundario al depósito del fármaco en el tejido hepático (23).

Existen medicamentos que han sido retirados del mercado mundial o de ciertos países por estar asociados con la probabilidad de causar hepatotoxicidad (99), algunos de estos identificados en esta revisión son el dextropropoxifeno, ketoconazol (aún comercializado en Colombia), nefazodona, propofol y sitaxentán.

La elevación de las enzimas hepáticas estuvo presente en muchos de los reportes de caso, convirtiéndose en un marcador a considerar en caso de sospecha de hepatotoxicidad por medicamentos. En este marco se presentaron las cifras de ingreso de ALT, AST, FA y BT para algunos medicamentos, tomadas de los diferentes reportes de caso; además, se mostraron los datos disponibles de las dosis administradas, información que podría apoyar la hipótesis de la aparición del evento a dosis terapéuticas.

Esta revisión tiene como limitación el uso de solo una base de datos (Pubmed/Medline) para la búsqueda de la información, lo que puede disminuir el número de medicamentos con probabilidad de causar toxicidad hepática e influir en la valoración de la probabilidad encontrada de los medicamentos tabulados. Para disminuir el riesgo de sesgos de información se usó el procedimiento propuesto por Amariles y colaboradores (41) tomando como base la probabilidad de aparición u ocurrencia de hepatotoxicidad, la que se estableció en 3 categorías (definida, probable y posible) de acuerdo con los tipos de estudios publicados (nivel de evidencia) para cada fármaco; y para disminuir el sesgo de confusión entre los medicamentos que se usaron al mismo tiempo, se hace la diferencia entre las formas farmacéuticas combinadas (varios fármacos en una sola forma farmacéutica) y los regímenes terapéuticos.

CONCLUSIONES

Se identificaron más de 180 medicamentos asociados con hepatotoxicidad, de los cuales 6 tienen una probabilidad definida; mientras que en su mayoría la probabilidad es posible. Se aprecia que más del 50% de los medicamentos encontrados se asocia con hepatotoxicidad de tipo idiosincrásico y el sexo femenino con un amplio rango de edad como principal factor de riesgo. Además, la elevación de las enzimas hepáticas, la ictericia y la fiebre hacen parte de los síntomas que más se presentan, generándose lesiones principalmente de tipo hepatocelular, seguidas de necrosis hepática. En la mayoría de los casos, se presenta una adecuada evolución al identificar y suspender el agente causante. La consolidación de la información sobre hepatotoxicidad demostró que diversos grupos de medicamen-

tos tienen mayor evidencia de ser sustancias causantes de toxicidad hepática, aunque para algunas sea escasa la información precisa del mecanismo que explica el desarrollo y aparición del evento.

Fuente de apoyo financiero

El grupo Promoción y Prevención Farmacéutica recibió financiación de la convocatoria de sostenibilidad 2014-2015 del Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no presentan ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, et al. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol.* 2002;37(5):592-600. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00231-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00231-3)
2. Fernández-Castañer A, García-Cortés M, Lucena M, et al. An analysis of the causes, characteristics, and consequences of reexposure to a drug or compound responsible for a hepatotoxicity event. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100(5):278-84.
3. Lee W. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349(5):474-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021844>
4. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2013;58(1):388-96. <https://doi.org/10.1002/hep.26208>
5. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev clínica Med Fam.* 2010;3(3):177-91.
6. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology.* 2002;36(2):451-5. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34857>
7. Martí L, Olmo J, Tosca J, et al. Clinical evaluation of drug-induced hepatitis. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2005;97(4):258-65. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082005000400006>
8. Hernández N, Bessone F, Sánchez A, et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America. An analysis of published reports. *Ann Hepatol.* 2014;13(2):231-9.
9. Liss G, Lewis J. Drug-induced liver injury: what was new in 2008? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(8):843-60. <https://doi.org/10.1517/17425250903018904>
10. Ghabril M, Fontana R, Rockey D, et al. Drug induced liver injury caused by intramuscular administered medications: the drug induced liver injury network (DILIN) experience. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(6):553-8. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318276bf00>

11. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):145-55. <https://doi.org/10.1055/s-2002-30101> <https://doi.org/10.1055/s-2002-30105>
12. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol.* 2009;62(6):481-92. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058248>
13. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(7):876-87. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0214-RA>
14. Castell J, Miñana M. Hepatitis inducida por tóxicos. Mecanismos de toxicidad y patrones de lesión. *GH Contin.* 2003;2(5):190-6.
15. Lee WM. Drug induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 1995;333(17):1118-27. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510263331706>
16. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl 2):44-8. <https://doi.org/10.1086/381446>
17. Adams D, Ju C, Ramaiah S, et al. Mechanisms of immune-mediated liver injury. *Toxicol Sci.* 2010;115(2):307-21. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq009>
18. Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo C, et al. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: Certainties and doubts. *World J Gastroenterol.* 2009;15(39):4865-76. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4865>
19. García-Cortés M, Andrade R, Lucena M, et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28(8):461-72. <https://doi.org/10.1157/13079002>
20. Tarantino G, Di Minno M, Capone D. Drug-induced liver injury: Is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol.* 2009;15(23):2817-33. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2817>
21. Bakke O, Manochia M, De Abajo F, et al. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58(1):108-17. [https://doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90078-0](https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90078-0)
22. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990;11(2):272-6. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(90\)90124-A](https://doi.org/10.1016/0168-8278(90)90124-A)
23. Kaplowitz N. Drug Induced - Hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 1986;104(6):826-39. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-104-6-826>
24. Reuben A. Hy's Law. *Hepatology.* 2004;39(2):574-8. <https://doi.org/10.1002/hep.20081>
25. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(6):521-8. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.02.012>
26. Pessayre D, Fromenty B, Berson A, et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev.* 2012;44(1):34-87. <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.604086>
27. Pessayre D, Mansouri A, Berson A, et al. Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(196):311-65. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0_11
28. Kass G, Price S. Role of mitochondria in drug-induced cholestatic injury. *Clin Liver Dis.* 2008;12(1):27-51. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.11.005>
29. Labbe G, Pessayre D, Fromenty B. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(4):335-53. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2008.00608.x>
30. Amacher D. A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response. *Hum Exp Toxicol.* 2002;21(5):253-62. <https://doi.org/10.1191/0960327102ht247oa>
31. Brunt E. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): further expansion of this clinical entity? *Liver.* 1999;19(4):263-4. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.1999.tb00047.x>
32. Gunawan B, Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev.* 2004;36(2):301-12. <https://doi.org/10.1081/DMR-120034148>
33. Hayashi P, Fontana R. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):134-44. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375955>
34. Hewitt M, Enoch S, Madden J, et al. Hepatotoxicity: a scheme for generating chemical categories for read-across, structural alerts and insights into mechanism(s) of action. *Crit Rev Toxicol.* 2013;43(7):537-58. <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.811215>
35. Kleiner D. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2009;29(4):364-72. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1240005>
36. Regev A, Seeff L, Merz M, et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. *Drug Saf.* 2014;37(S1):S47-56. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0185-4>
37. Lucena M, Camargo R, Andrade R, et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology.* 2001;33(1):123-30. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.20645>
38. Lucena M, Andrade R, Rodrigo L, et al. Trovafloxacin-Induced Acute Hepatitis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(2):400-1. <https://doi.org/10.1086/313680>
39. Andrade R, López-Ortega S. Hepatitis tóxicas. *Rev Española Enfermedades Dig.* 2006;98(9):701. DOI: 10.4321/S1130-01082006000900009.
40. Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(5):281-90. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082006000900009>
41. Amariles P, Giraldo N, Faus M. Interacciones medicamentosas: Aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin (Barc).* 2007;129(1):27-35. <https://doi.org/10.1157/13106681>
42. Fujimoto Y, Ohhira M, Miyokawa N, et al. Acarbose-induced hepatic injury. *Lancet.* 1998;351(9099):340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78337-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78337-9)
43. Schiano TD, Bellary S V, Cassidy MJ, et al. Subfulminant liver failure and severe hepatotoxicity caused by loratadine

- use. *Ann Intern Med.* 1996;125(9):738-40. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-9-199611010-00006>
44. Li H, Heller D, Leevy C, et al. Troglitazone-induced fulminant hepatitis. Report of a case with autopsy findings. *J Diabetes Complications.* 2000;14(3):175-7. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(00\)00076-3](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(00)00076-3)
 45. Cocozzella D, Curciarello J, Corallini O, et al. Propafenone hepatotoxicity: report of two new cases. *Dig Liver Dis.* 2003;48(2):354-7.
 46. Flaharty K, Chase S, Yaghsezi H, et al. Hepatotoxicity associated with amiodarone therapy. *Pharmacotherapy.* 1989;9(1):39-44. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1989.tb04102.x>
 47. Shepherd N, Dawson A, Crocker P, et al. Granular cells as a marker of early amiodarone hepatotoxicity: a pathological and analytical study. *J Clin Pathol.* 1987;40(4):418-23. <https://doi.org/10.1136/jcp.40.4.418>
 48. Jeserich M, Ihling C, Allgaier H, et al. Acute liver failure due to enalapril. *Herz.* 2000;25(7):689-93. <https://doi.org/10.1007/PL0001983>
 49. Thomas E, Rosenthal W, Zapiach L, et al. Spectrum of methyldopa liver injury. *Am J Gastroenterol.* 1977;68(2):125-33.
 50. Puppala A, Steinheber F. Fulminant hepatic failure associated with methyldopa. *Am J Gastroenterol.* 1977;68(6):578-81.
 51. Pelli N, Setti M, Ceppa P, et al. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(8):921-4. <https://doi.org/10.1097/00042737-200308000-00014>
 52. Stolk M, Becx M, Kuypers K, et al. Severe hepatic side effects of ezetimibe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(7):908-11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.04.014>
 53. Jonas M, Eidson M. Propylthiouracil hepatotoxicity: two pediatric cases and review of literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(5):776-8. <https://doi.org/10.1097/00005176-198809000-00027>
 54. Melamud B, Lurie Y, Goldin E, et al. Methylprednisolone-induced liver injury: a diagnostic challenge. *IMAJ.* 2014;16(3):180-1.
 55. Chen Y, Yang X, Zeckel M, et al. Risk of hepatic events in patients treated with vancomycin in clinical studies: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2011;34(1):73-82. <https://doi.org/10.2165/11539560-000000000-00000>
 56. Lawrenson R, Seaman H, Sundström A, et al. Liver damage associated with minocycline use in acne: a systematic review of the published literature and pharmacovigilance data. *Drug Saf.* 2000;23(4):333-49. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023040-00006>
 57. Navarro V, Senior J. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;354(7):731-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052270>
 58. Prince M, Burt A, Jones D. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2002;50(3):436-9. <https://doi.org/10.1136/gut.50.3.436>
 59. Hydes T, Wright M, Jaynes E, et al. Nitrofurantoin immune-mediated drug-induced liver injury: a serious complication of a commonly prescribed medication. *BMJ Case Rep.* 2014;2014. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-203136>
 60. Edoute Y, Karmon Y, Roguin A, et al. Fatal liver necrosis associated with the use of nitrofurantoin. *Isr Med Assoc J.* 2001;3(5):382-3.
 61. Koek G, Striker B, Blok A, et al. Flucloxacillin-associated hepatic injury. *Liver.* 1994;14(5):225-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1994.tb00079.x>
 62. Clay K, Hanson J, Pope S, et al. Telithromycin: a possible cause of severe liver damage? *Ann Intern Med.* 2006;144(6):142.
 63. Adriaenssens B, Roskams T, Steger P, et al. Hepatotoxicity related to itraconazole: report of three cases. *Acta Clin Belg.* 2001;56(6):364-9. <https://doi.org/10.1179/acb.2001.055>
 64. Jacobson M, Hanks D, Ferrell L. Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole. *Am J Med.* 1994;96(2):188-90. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90141-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90141-4)
 65. Chien R, Yang L, Lin P, et al. Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: a controlled cohort study. *Hepatology.* 1997;25(1):103-7. <https://doi.org/10.1002/hep.510250119>
 66. Van Parys G, Evenepoel C, Van Damme B, et al. Ketoconazole-induced hepatitis: a case with a definite cause-effect relationship. *Liver.* 1987;7(1):27-30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1987.tb00311.x>
 67. Akhtar M, Mathieson K, Arey B, et al. Hepatic histopathology and clinical characteristics associated with antiretroviral therapy in HIV patients without viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(12):1194-204. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328305b9e0>
 68. Macías J, Neukam K, Mallolas J, et al. Liver toxicity of initial antiretroviral drug regimens including two nucleoside analogs plus one non-nucleoside analog or one ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV/HCV-coinfected patients. *HIV Clin Trials.* 2012;13(2):61-9. <https://doi.org/10.1310/hct1302-61>
 69. Clarke S, Harrington P, Condon C, et al. Late onset hepatitis and prolonged deterioration in hepatic function associated with nevirapine therapy. *Int J STD AIDS.* 2000;11(5):336-7. <https://doi.org/10.1177/095646240001100511> <https://doi.org/10.1258/0956462001915831>
 70. McWhirter D, Kitteringham N, Jones R, et al. Chemotherapy induced hepatotoxicity in metastatic colorectal cancer: a review of mechanisms and outcomes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(2):404-15. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.05.011>
 71. Choti M. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2391-4. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0512-7>
 72. Agúndez J, Lucena M, Martínez C, et al. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(7):817-28. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.574613>
 73. Boelsterli U, Zimmerman H, Kretz-Rommel A. Idiosyncratic liver toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: molecular mechanisms and pathology. *Crit Rev Toxicol.* 1995;25(3):207-35. <https://doi.org/10.3109/10408449509089888>

74. Prescott L. Hepatotoxicity of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10(Suppl 2):373S-9S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1980.tb01825.x>
75. Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Ann Rev Med.* 1984;35:577-93. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.35.020184.003045>
76. Quartuccio L, Maset M, Soardo G, et al. Acetaminophen-induced liver injury in a woman with febrile flare of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(6):349-51.
77. Miller D, Dwyer J, Klatskin G. Halothane hepatitis: benign resolution of a severe lesion. *Ann Intern Med.* 1978;89(2):212-5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-89-2-212>
78. Munro H, Snider S, Magee J. Halothane-associated hepatitis in a 6-year-old boy: evidence for native liver regeneration following failed treatment with auxiliary liver transplantation. *Anesthesiology.* 1998;89(2):524-7. <https://doi.org/10.1097/0000542-199808000-00033>
79. Camilleri M, Victorino R, Hodgson H. Halothane aggravation of chronic liver disease. *Acta Med Port.* 1984;5(6):194-6.
80. Colleti R, Trainer T, Krawisz B. Reversible valproate fulminant hepatic failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(6):990-4. <https://doi.org/10.1097/00005176-198611000-00032>
81. Bicknese A, May W, Hickey W, et al. Early childhood hepatocerebral degeneration misdiagnosed as valproate hepatotoxicity. *Ann Neurol.* 1992;32(6):767-75. <https://doi.org/10.1002/ana.410320610>
82. Levy M, Goodman M, Van Dyne B, et al. Granulomatous hepatitis secondary to carbamazepine. *Ann Intern Med.* 1981;95(1):64-5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-95-1-64>
83. Horowitz S, Patwardhan R, Marcus E. Hepatotoxic reactions associated with carbamazepine therapy. *Epilepsia.* 1988;29(2):149-54.
84. Bhayana H, Appasami S, Thapa B, et al. Lamotrigine-induced vanishing bile duct syndrome in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(6):e147-8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31823c2500>
85. Mecarelli O, Pulitano P, Mingoia M, et al. Acute hepatitis associated with lamotrigine and managed with the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia.* 2005;46(10):1687-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00269.x>
86. Tostmann A, Boeree M, Aarnoutse R, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(2):192-202. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x>
87. Cramer J, Lohse A, Burchard G, et al. Low N-acetyltransferase 2 activity in isoniazid-associated acute hepatitis requiring liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23(2):231-3. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00921.x>
88. Yew W, Leung C. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology.* 2006;11(6):699-707. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00941.x>
89. Lucena M, Andrade J, Fernández M, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatology.* 2006;44(4):850-6. <https://doi.org/10.1002/hep.21324>
90. Ortu F, Weimer L, Florida M, et al. Raltegravir, tenofovir and emtricitabine in an HIV-infected patient with HCV chronic hepatitis, NNRTI intolerance and protease inhibitors-induced severe liver toxicity. *Eur J Med Res.* 2010;15(2):81-3.
91. D'Cruz C, Wimmer R, Harcke T, et al. Venous-occlusive disease of the liver in children following chemotherapy for acute myelocytic leukemia. *Cancer.* 1983;52(10):1803-7. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19831115\)52:10<1803::AID-CNCR2820521007>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19831115)52:10<1803::AID-CNCR2820521007>3.0.CO;2-D)
92. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(6):489-99. <https://doi.org/10.1038/nrd1750>
93. Schumacher J, Guo G. Mechanistic review of drug-induced steatohepatitis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;289(1):40-7. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.08.022>
94. Fathi N, Mitros F, Hoffman J, et al. Longitudinal measurement of methotrexate liver concentrations does not correlate with liver damage, clinical efficacy, or toxicity during a 3.5 year double blind study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(10):2092-8.
95. Hayashi P, Fontana R, Chalasani N, et al. Under-reporting and poor adherence to monitoring guidelines for severe cases of isoniazid hepatotoxicity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(9):1676-82. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.02.024>
96. Rigas B, Rosenfeld L, Barwick K, et al. Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients. *Ann Intern Med.* 1986;104(3):348-51. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-104-3-348>
97. Jain D, Bowls C, James A, et al. Granular cells as a marker of early amiodarone hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31(3):241-3. <https://doi.org/10.1097/00004836-200010000-00012>
98. Lupon-Rosés J, Simó-Canonge R, Lu-Cortez L, et al. Probable early acute hepatitis with parenteral amiodarone. *Clin Cardiol.* 1986;9(5):223-5. <https://doi.org/10.1002/clc.4960090512>
99. Onakpoya I, Heneghan C, Aronson J. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14(10):1-11. *Ann Intern Med.* 1986;104:348-51. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0553-2>