



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS
DE POSTGRADO

**“HEPATOTOXICIDAD SECUNDARIA A USO DE FÁRMACOS,
SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y HERBOLARIA”**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTADA POR

DRA. MONSERRATE LILIBETH LARGACHA BARREIRO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA

ASESOR DE TESIS

DRA. EMMA DEL CARMEN MACIAS CORTES

Ciudad de México, Julio 2017

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO HJM: 0243/16-R



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD

**“HEPATOTOXICIDAD SECUNDARIA A USO DE FÁRMACOS,
SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y HERBOLARIA”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA

COLABORADORA

DRA. PATRICIA ESCALANTE GALINDO

TESISTA

DRA. MONSERRATE LILIBETH LARGACHA BARREIRO

SERVICIOS PARTICIPANTES

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
SERVICIO DE TOXICOLOGIA

ASESOR DE TESIS

DRA. EMMA DEL CARMEN MACIAS CORTES

PROFESOR TITULAR

D R. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM: 0243/16-R

HOJA DE AUTORIZACION

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

DR. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA

DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA
INVESTIGADOR RESPONSABLE

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM: 0243/16-R

HOJA DE AUTORIZACION

DRA. PATRICIA ESCALANTE GALINDO
JEFE DE SERVICIO DE TOXICOLOGIA Y COLABORADORA

DRA. EMMA DEL CARMEN MACIAS CORTES
ASESORA DE TESIS

NUMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM: 0243/16-R

AGRADECIMIENTO

Para la realización de este trabajo conté con el soporte y ayuda persistente de personas dentro de esta prestigiosa entidad de Salud de México, que de una u otra manera colaboraron para el desarrollo de mi tesis, a todas ellas mil gracias.

Sin dejar a un lado el agradecer de manera individual, en primer lugar a **Dios** por concederme la fortaleza necesaria para culminar mis estudios, y obtener los frutos de una meta más cumplida.

A **MI FAMILIA: mi esposo, mi madre, mis hijos,** por el apoyo moral y económico para conmigo; además de aceptar y comprender los sacrificios a los que se han tenido que someter, por tolerar mi ausencia y no dejar de apoyarme nunca.

A la **Dra. Scherezada Mejía Loza**, por aceptar ser mi directora de Tesis, y a quien no tengo más que expresar palabras de agradecimiento y admiración por su carácter, conocimiento, y temperamento, por permitirme aprender de ella, por ser mi guía, impulsarme y apoyarme; por su tutela constante, usted es una parte muy importante de mi formación.

A el **Hospital “Juárez de México”** en donde realicé durante tres años mi formación, al Personal que labora en esta Casa de Salud, especialmente al personal de Estadística; su personal Médico, personal de Enfermería de manera particular el de Tercer Piso Norte; y del Servicio de Toxicología, y Vigilancia Epidemiológica por permitirme recabar datos e información de los pacientes atendidos en este Hospital.

A la **Dra. Patricia Escalante**, ya que con su ayuda y colaboración para con este proyecto que hoy queda plasmado, se pudo obtener datos en cuanto a mi estudio se refiere, infinitamente agradecida con usted. Gracias además a la **Dra. Emma del Carmen Macías Cortes**, por asesorar este proyecto.

El inicio de estos pasos por la gastroenterología se lo debo a dos personas muy importantes en mi vida; al inicio a el **Dr. Alfredo Cedeño Delgado** quien ya no se encuentra en este mundo terrenal; mis debidos respetos a su memoria. Y el **Dr. Carlos Robles Jara**; quien es considerado un ícono tanto a nivel nacional como internacional en cuanto a la gastroenterología. Su calidad humana, el conocimiento que tiene y que lo imparte para quienes lo conocemos; hace que lo admire como un padre.

A lo largo de este tiempo considero que hice amigos; la lista es grande para dejarla plasmada y por no querer olvidar algún nombre podría resumirlo con gracias a mis **AMIGOS MEXICANOS**, orgullosa estoy de poder llamarlos así por haber estado en los momentos difíciles y brindar un aliciente, una palabra de cariño y esperanza.

A **El personal médico del Servicio de Gastroenterología, entre ellos la Dra. Nuria Pérez y López; Dr. Eli García Ruíz**, excelentes profesionales, personas dedicadas a mejorar las condiciones generales de los pacientes tanto en consulta externa como hospitalización, la calidad humana que tienen es fundamental para realizar el trabajo cotidiano, gracias por compartir sus conocimientos. A el **Dr. Eumir Juárez** mi gran amigo, a quien respeto y estimo gracias por todo.

Al departamento de **Vigilancia Epidemiológica del Hospital Juárez de México**; de manera particular a su Jefa la Dra. Mónica Cureño, y el Dr. Víctor Hugo Gutiérrez Muñoz; por el aporte de datos necesarios de su casuística; además del resto de personal médico de dicha área hospitalaria.

Y en último lugar pero sin desmerecer importancia a quien fue mi profesor de carrera y quien se convirtió con el tiempo en una persona digna de admirar y respetar; mis palabras no bastarían para agradecerles su apoyo, su comprensión y sus consejos en los momentos difíciles; **Dr. Felipe Zamarripa Dorsey** gracias infinitas; usted más que un jefe es un líder a carta cabal.

A todos, espero no defraudarlos y contar siempre con su valioso apoyo, sincero e incondicional.

Dedicatoria

La razón de vida para los padres son los hijos, y eso lo entendí desde el momento en que fui madre es por eso que este trabajo se lo dedico a ellos mi vida entera, **MICAELA MONSERRATH y FERNANDO ARIEL.**

INDICE	PAGS
Resumen	9
1. Introducción	10
2. Antecedentes	13
3. Marco teórico	14
3.1. Generalidades y Epidemiología	14
3.2. Metabolismo Hepático de los Fármacos	16
3.3. Datos clínicos y de Estudios de Laboratorio	19
3.4. Diagnóstico y Manejo	22
4. Justificación	26
5. Planteamiento del problema	26
6. Preguntas de Investigación	27
7. Objetivos	27
7.1. Objetivo General	27
7.2. Objetivo Específicos	27
8. Metodología de Investigación	27
8.1. Diseño de la Investigación	27
8.1.1. Tamaño de la Muestra	28
8.1.2. Criterios de Selección	28
8.1.2.1. Criterios de Inclusión	28
8.1.2.2. Criterios de Exclusión	28
8.2. Material y Método	28
9. Definición de las Variables	29
10. Recursos	31
10.1. Recursos Humanos	31
10.2. Recursos Interinstitucionales	31
10.3. Recursos Materiales	31
11. Aspectos Éticos	31

12. Aspectos de Bioseguridad	31
13. Resultados	32
14. Discusión	42
15. Conclusiones	44
16. Anexos	45
17. Referencias Bibliográficas	53

RESUMEN

INTRODUCCION: Se puede definir la toxicidad hepática como el daño al tejido del hígado causado por fármacos. Se estima que hay una incidencia anual de 12 a 19 casos por cada 100,000 habitantes, aunque es muy probable que sea mayor, ya que existe un sub-registro de esta enfermedad debido a múltiples razones, dentro de las cuales está la baja sospecha de la entidad, así como dificultad en su abordaje y diagnóstico.

JUSTIFICACION: En México la venta libre de medicamentos, la automedicación y el empleo de la medicina tradicional sin regulación sanitaria han favorecido la hepatotoxicidad.

OBJETIVO GENERAL: Determinar cuáles son los fármacos, los suplementos alimenticios y productos naturistas que han causado hepatotoxicidad en los pacientes del Hospital Juárez de México

TIPO DE ESTUDIO: Retrospectivo, Observacional, Transversal, Descriptivo

METODOLOGIA: Se revisaron los expedientes de los pacientes que acudieron a la consulta externa o ingresaron al hospital Juárez de México con el diagnóstico de hepatotoxicidad secundaria a uso de fármacos, suplementos alimenticios y/o herbolaria, sin distinción de género, edad, condición social, etnia con diagnóstico de Hepatitis aguda, crónica o fulminante por medicamentos, suplementos alimenticios o herbolaria; durante el periodo comprendido desde el 01 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2016.

RESULTADOS: Se obtuvieron 79 casos; 16 niños (9 niños y 7 niñas); y 63 adultos 41 hombres y 22 mujeres. En los menores de edad: edad media fue de 6.5 años; 13 niños (as) presentaron hepatotoxicidad secundaria a medicamentos, 4 (25%) por paracetamol; seguido de ingesta de carbamazepina y Metoclopramida en 2 casos (12.5%) para cada medicamento. El tipo de daño hepático fue hepatocelular y/o mixto con 6 casos (37.5%); para cada grupo, y 4 casos (25%) con patrón colestásico. Se remitieron a su domicilio a 8 niños (50%) y se dio ingreso intrahospitalario a 8 niños, requiriendo UTIP 2 niños (25%); fallecieron 2 niños (12.5%), por ingesta de hongos. De los 63 adultos; su edad media de 35 años; el mayor número de casos se presentó secundario a medicamentos, en primer lugar por terapia antifúngica 19 (30.15%); paracetamol 15 (23.80%), y en tercer lugar la polifarmacia con 8 (12.69%). Se reportó el caso de una hepatotoxicidad secundaria a uso de antiretrovirales, 2 por herbolaria, 6 por ingesta de hongos, y 1 por medicina homeopática, predominó el daño tipo colestásico 26 casos (41.26%) ; 24 casos (38.09%) para hepatocelular; y 13 casos (20.63 %) de tipo mixto. Se remitieron a su domicilio a 4 casos (6.34%) y se dio ingreso intrahospitalario a 59 (95.23%) pacientes; 53 en sala general, 6 UTI. El 79% de los pacientes presentaron un cuadro de hepatitis aguda, cronicidad 6.34%, fallecimientos 12 (19.04%) pacientes: 4 por antifúngicos, 4 por paracetamol, 2 por herbolaria, 1 por ingesta de hongos, 1 por inhalación de tetracloruro carbono,

CONCLUSIONES: La mayoría de pacientes atendidos por Hepatotoxicidad secundaria a medicamentos fue por el uso de antifúngicos en segundo lugar por paracetamol, y tercer lugar hongo manifestándose como una Hepatitis Aguda, y con un patrón colestásico y mixto. El grupo de edad más afectado es en la segunda y tercera década de la vida, en donde la hepatotoxicidad fue secundaria a intentos suicidas. La sustancias que ocasionaron falla hepática fulminante fueron paracetamol, antifúngicos, herbolaria, y tetracloruro carbono; de los cuales fallecieron 8 pacientes.

ASPECTOS ETICOS: El presente estudio no cuenta con conflictos de interés, se mantendrá en anónimo la identidad de los pacientes involucrados. Se realizara bajo las estrictas normas de ética y apego al código de Helsinki1.

PALABRAS CLAVES: Hepatotóxico, Medicamento, Herbolaria, Colestasis, Hepatocelular, Mixto, Aguda, Crónica, Fulminante.

1. INTRODUCCION:

HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS

Se puede definir como el daño hepático causado por medicamentos, drogas de abuso o herbolaria.¹ Se estima que hay una incidencia anual de 12 a 19 casos por cada 100,000 habitantes, aunque es muy probable que sea mayor, ya que existe un sub-registro de esta enfermedad debido a múltiples razones, dentro de las cuales está la baja sospecha de la entidad, así como dificultad en su abordaje y diagnóstico.²

Los principios de la hepatotoxicidad, su clasificación, tipo de daño y diagnóstico aplican tanto para medicamentos convencionales como para suplementos alimenticios o herbolaria, ya que prácticamente todos ellos requieren ser metabolizados por el hígado y potencialmente pueden ser tóxicos.³

El daño hepático inducido por fármacos puede clasificarse en lesión hepática predecible e impredecible. La primera se refiere al daño hepático directamente relacionado con la dosis del medicamento; la reacción tóxica ocurre una vez que se ha ingerido más del límite de la dosis permitida.³

La lesión impredecible o idiosincrática no depende de la dosis del fármaco, sino de una predisposición de un individuo a desarrollar daño hepático. Por ello, hay un gran esfuerzo en la investigación científica en el ámbito de la genética para detectar los factores que la predisponen.³

La presentación clínica de esta enfermedad es muy variada, y los siguientes son ejemplos de escenarios posibles de su presentación:

- A pesar de que el paciente se encuentre totalmente asintomático, puede tener una presentación subclínica en donde sólo existe elevación de enzimas del hígado, lo cual denota un proceso inflamatorio que sólo se documenta por exámenes de laboratorio
- Cuadro de hepatitis aguda; cuadro florido con fiebre; malestar general; ictericia (piel y conjuntivas amarillas); náusea y vómito
- Cuadro de hepatitis crónica, caracterizado por elevación persistente de enzimas del hígado
- Cuadro de hepatitis fulminante, en donde hay una falla severa de la función de hígado con una mortalidad muy elevada
- Puede presentarse en fases avanzadas de daño al hígado, como es la cirrosis hepática, la cual generalmente se asocia a una historia de ingesta del agente tóxico por un periodo de tiempo prolongado.

El diagnóstico de esta enfermedad se hace ante la sospecha del médico frente a cualquier paciente con un cuadro que presente alteración de las pruebas de

función del hígado, ya que, como se mencionó anteriormente, las manifestaciones pueden ser muy variadas.⁴

Para poder sospechar de daño hepático por fármacos hay que descartar otras causas de enfermedad hepática debido a que no existe una prueba específica para hacer el diagnóstico de hepatotoxicidad.⁴

Dentro de las causas que deben excluirse están las hepatitis causadas por ingesta de alcohol, por virus como la hepatitis A, B, C y E; enfermedades de origen inmunológico como la hepatitis autoinmune y la colangitis biliar primaria, así como otras enfermedades de la vía biliar y enfermedades de los vasos sanguíneos.⁴

El médico debe hacer un interrogatorio exhaustivo de los medicamentos que toma el paciente, conocer las dosis y el tiempo que lleva tomándolos; asimismo, el paciente debe de compartir con su médico la información acerca de los medicamentos que ingiere incluyendo los suplementos alimenticios y la herbolaria, ya que también se consideran “fármaco” y su origen “natural” no los hacen inocuos o menos tóxicos para el hígado.⁴

Al persistir la carencia de pruebas o exámenes que permitan relacionar al producto con el daño inducido y la identificación específica de la o las sustancias implicadas; es por eso que una vez excluidas las causas más conocidas de enfermedad hepática se sospecha el diagnóstico y se emplean escalas internacionales establecidas para la probabilidad del daño inducido por un producto determinado siendo una de dichas escala la de CIOMS-RUCAN por sus siglas en inglés “Council for International Organizations of Medical Sciences” como una las más ajustadas a la realidad. Aunque hay que establecer que dicha escala fue creada para identificar el daño hepático inducido por fármacos únicamente. Existe otra escala diagnóstica de María – Victoriano que define los criterios de causalidad de la toxicidad de un fármaco, es decir, qué tan factible es que el cuadro clínico del paciente se deba a un daño hepático por un medicamento específico, así como también por productos herbales; da puntaje a ciertas variables resultando una serie de categorías: la primera de sospecha, definitivo; altamente probable; probable; posible; poco probable; o excluido. Estas escalas se pueden utilizar de manera conjunta.³

Un reporte de los fármacos más frecuentemente asociados a la toxicidad del hígado mostró a los antiinflamatorios no esteroideos como la primera causa de toxicidad, seguido de los antibióticos sistémicos, y como tercera causa, los fármacos antituberculosos.⁵

Llama la atención que dentro de los primeros 10 fármacos asociados con la hepatotoxicidad se encuentra la medicina herbolaria o alternativa, lo que amerita especial atención ya que ésta y los suplementos alimenticios tienen una percepción de seguridad por su origen natural que, desgraciadamente, es una falsa creencia.³

Es conocida la tendencia creciente del uso de la medicina alternativa a base de hierbas y complementos alimenticios. Entre el 30% y el 65% de la población utiliza productos de herbolaria y su consumo va en aumento.³

Algunas razones que lo explican son:

- 1) La eficacia limitada de la medicina convencional;
- 2) El costo frecuentemente es menor en relación con la medicina convencional;
- 3) Su uso está avalado por la creencia de tener una alta eficacia en el tratamiento y prevención de múltiples enfermedades.

No obstante, la herbolaria y los suplementos alimenticios tienen el mismo potencial tóxico para el hígado como los fármacos de la medicina convencional.

En ocasiones es difícil hacer el diagnóstico de toxicidad por herbolaria o suplementos alimenticios, ya que el 72% de los pacientes omiten decirle al médico que los utilizan, por pena o temor a ser criticados, y no ven la necesidad de mencionar su uso, debido a la percepción de ser “natural” y no ser considerado un medicamento.

La toxicidad hepática por herbolaria afecta más frecuentemente a las mujeres, probablemente por una mayor susceptibilidad y porque son ellas las que recurren con mayor frecuencia al uso de la misma. Los suplementos asociados con mayor frecuencia al daño del hígado son los indicados para bajar de peso, en éste caso la lesión característica que presentan es un daño de tipo hepatocelular que cursa con elevación de enzimas del hígado en diferentes grados pudiendo llegar a un cuadro de hepatitis fulminante.

También existen varios reportes de toxicidad hepática por suplementos alimenticios utilizados por personas que hacen ejercicio para aumentar masa muscular y quemar grasa. Las preparaciones herbales y los suplementos hacen en muchas ocasiones difícil conocer con certeza qué hierba o sustancia ha sido responsable del daño, ya que son una mezcla de varias hierbas o sustancias en una sola preparación. Ante el aumento del número de casos por toxicidad de herbolaria y suplementos alimenticios existe una mayor conciencia de esta problemática; por ello, ha surgido la necesidad de que estos productos medicinales tengan un escrutinio de calidad y seguridad, así como una regulación por parte de la autoridad, como se hace con los fármacos convencionales.⁶

El tratamiento de los cuadros de hepatotoxicidad es muy variable y dependerá de la gravedad del caso, no existiendo antídotos específicos. Sin embargo, dentro de las medidas de tratamiento siempre debe suspenderse el medicamento que ha causado el daño o se sospeche esté involucrado en el cuadro clínico. Son fundamentales las medidas de soporte para la función del hígado y, en casos graves de falla hepática aguda, el tratamiento definitivo puede llegar a ser el trasplante hepático.⁷

2. ANTECEDENTES

Se cuentan con documentos y estudios realizados ya previamente por diversos investigadores y organizaciones internacionales, de gran importancia, en donde se emiten declaraciones y recomendaciones sobre el autocuidado de los pacientes, y donde se hace hincapié a la automedicación responsable y el uso de la medicina tradicional o alternativa como formas de tratamientos.

En el año de 1992, se realizó uno de los primeros estudios sobre el consumo familiar de medicamentos en la población urbana de la ciudad de Cuernavaca, Morelos. En él se establece que en México la automedicación debe ser considerada como problema de salud pública, y, con ello, contribuir a la toma de conciencia por parte de los trabajadores y las autoridades de las instituciones de salud, que puedan generar alternativas de solución intra e interinstitucional, para enfrentar esta situación. El 31.5% de los encuestados consumió medicamentos dentro de las dos semanas anteriores al levantamiento de la encuesta; de los consumidores, el 53.3% lo realizó mediante automedicación. Los medicamentos más consumidos fueron los antibióticos y analgésicos, obtenidos principalmente en las farmacias.²⁰

Para 1998 se reúnen conjuntamente La Federación Farmacéutica Internacional y la World Self Medication Industry, estableciendo una declaración conjunta sobre la automedicación responsable. Quedando estipuladas las responsabilidades tanto del profesional farmacéutico como del productor de medicamentos de venta libre, para asegurarse de que la automedicación se realiza de manera responsable.¹⁶

La OMS emitió, en el año 2002, las recomendaciones para la promoción del uso racional de medicamentos, donde se estableció que un ejemplo de uso irracional de los medicamentos es la automedicación, a menudo con medicamentos que requieren receta médica (auto-prescripción), por lo que es necesario implementar estudios para supervisar la prescripción, la dispensación y el uso de los medicamentos por los pacientes; ese mismo año se desarrolla una Estrategia de Medicina Tradicional con el objetivo de tratar los temas asociados a la política, la seguridad, la eficacia, la calidad, el acceso y el uso racional de la medicina tradicional, complementaria y alternativa, lo que permita que esta forma de atención a la salud contribuya mejor a la seguridad sanitaria.¹⁸⁻¹⁹

La información epidemiológica sobre el efecto tóxico de los fármacos en el hígado es escasa y fragmentaria, se sabe que la incidencia de HTX está aumentando de forma paralela a la introducción de nuevos agentes en el mercado, al aumento de la esperanza de vida, la polimedición y al uso cada vez más extendido de productos herbales. El desconocimiento de la incidencia real de esta patología es debido a varias causas. –La mayoría de los datos disponibles son de origen retrospectivo y derivan de las observaciones de casos aislados o de series publicadas en la literatura, de la comunicación espontánea de incidencia a las agencias de farmacovigilancia y de información obtenida de programas de vigilancia postcomercialización o de monitorización

de poblaciones específicas. –Existe una infranotificación de casos por parte del personal sanitario en probable relación con el bajo índice de sospecha por parte del personal facultativo. -Al no disponer de marcadores específicos de hepatotoxicidad obtener un diagnóstico etiológico de certeza puede ser sumamente difícil. Todo lo expuesto explica que la notificación de casos de HTX no supere en la práctica el 10% de las que realmente acontecen.

Cualquier fármaco o sustancia ajena al organismo puede ser susceptible de provocar lesión hepática existe una gran variabilidad en el potencial hepatotóxico de los distintos medicamentos. Dicho potencial lesivo o frecuencia con la que un agente medicinal induce toxicidad hepática es desconocido ya que para ciertos medicamentos puede calcularse con precisión el número de casos de daño hepático (numerador) es imposible determinar el total de sujetos expuestos (denominador). La mayoría de las estimaciones sitúan la prevalencia de las reacciones adversas hepáticas idiosincráticas entre 1/10000 a 1/100000 exposiciones para la mayoría de los fármacos.

3. MARCO TEORICO

3.1. GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

Dado que el hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de nutrientes, fármacos y otros xenobióticos potencialmente tóxicos que deben atravesarlo antes de alcanzar el torrente sanguíneo y otros tejidos, lo hace particularmente susceptible a los fenómenos de toxicidad química. El número de sustancias ajenas al organismo con actividad biológica capaces de inducir enfermedad hepática es muy amplio, habiendo sido incriminados en la actualidad más de 1.100 fármacos en episodios de hepatotoxicidad, excluyendo drogas de abuso y remedios de herbolaria.

La hepatotoxicidad representa un problema sanitario de primer orden en aumento en las últimas décadas; dado que es una de las principales causas de muerte secundaria a medicamentos y supone la principal causa de retirada, suspensión de comercialización y restricción de las indicaciones de productos farmacológicos del mercado farmacéutico en Europa y en Estados Unidos. Un ejemplo reciente de la importancia de las reacciones adversas hepáticas es el caso de la troglitazona, nuevo antidiabético oral que fue retirado del mercado a los tres años de su comercialización debido a casos de lesión hepática severa con resultado de trasplante hepático e incluso muerte en algunos pacientes. Otros ejemplos de fármacos retirados recientemente del mercado por su potencial hepatotóxico son ebrotidina, tolcapona, nefazodona, tetrabamato, nimesulida, trovafloxacino y lumiracoxib.³³

También es conocida como enfermedad hepática inducida por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés [*Drug Induced Liver Injury*]), representa menos del 1% de los pacientes hospitalizados con ictericia; (1, 2), y de hasta el 1% de los pacientes en manejo por medicina interna (principalmente por tuberculostáticos y antineoplásicos); sin embargo, esta entidad explica entre el 40%-50% de las causas de insuficiencia hepática aguda, y se estima que a los 6 meses del inicio del cuadro clínico, 1 de cada 10 pacientes muere o requiere

trasplante hepático, y 1 de cada 5 desarrollan enfermedad hepática crónica.²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²

Un estudio prospectivo poblacional de incidencia de Hepatotoxicidad publicado en los últimos años, realizado en una región francesa, analiza casos de daño hepático secundario a uso de fármacos durante un periodo de tres años, con una tasa de incidencia anual de 13,9 casos \pm 2,4 de Hepatotoxicidad por cien mil habitantes, con una incidencia estandarizada global de 80 casos por millón de habitantes por año, de los cuales el 12 % precisaron hospitalización y el 6% fallecieron. Los autores del estudio extrapolaron dichos resultados al resto de la población francesa, calculando una incidencia de 8.000 casos de hepatotoxicidad nuevos al año, entre los cuales habría 500 fallecimientos por dicho motivo. Es importante señalar que estos resultados suponían un número de casos de 16 veces mayor de los que se notifican a las autoridades sanitarias francesas, corroborando la existencia del problema de la infranotificación previamente expuesto.³⁴

La incidencia calculada por otro grupo en Málaga fue mayor, resultando una incidencia anual cruda del 34,2 \pm 10,7 casos por millón y una incidencia de enfermedad hepática seria del 16,6 \pm 6,7 casos por millón de habitantes y año. La razón por la que dicha incidencia sigue siendo menor que la hallada en Francia probablemente responde a que en el estudio local sólo se incluyeron los pacientes del centro hospitalario, sin contar los casos estudiados y seguidos en último, un estudio de casos y controles poblacional retrospectivo, realizado utilizando una base de datos británica, estimó una incidencia de enfermedad hepática seria idiopática, posiblemente relacionada con fármacos, de 2,4 casos por 100.000 habitantes y año.³⁶

Un estudio prospectivo multicéntrico del grupo cooperativo Acute Liver Failure Study Group (ALFSG), que valora los ingresos consecutivos de pacientes con fracaso hepático agudo en 17 hospitales de Estados Unidos, señala los medicamentos (incluyendo los casos de intoxicación por paracetamol: 39%) como la causa más frecuente de fallo hepático agudo, superando incluso a las producidas por los virus de hepatitis A y B.³⁷

Al describir la frecuencia de los fármacos implicados en eventos de toxicidad hepática se ha podido observar un cambio en el tiempo y de unos países a otros. En los años 60 la causa más frecuente de ictericia producida por fármacos era la clorpromacina, siendo sustituida en la década de los 70-80 por el halotano. Estos fármacos han sido sustituidos por otros con menor potencial hepatotóxico, pero mayor número de prescripciones, por lo que en la actualidad los grupos farmacológicos más frecuentemente incriminados en la aparición de reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas son los anti-infecciosos, incluyendo los antituberculosos, los fármacos del sistema nervioso central y los músculo-esqueléticos.³⁵⁻³⁹ En cuanto a la diferencia geográfica, el paracetamol es el fármaco que con mayor frecuencia es imputado como causa de esta patología en el Reino Unido y en Estados Unidos. En cambio, al hablar de España el fármaco que de forma independiente produce mayor número de casos de DILI

es el antibiótico amoxicilina-ácido clavulánico (14 % de todos los casos incluidos en un registro de hepatotoxicidad).

Por último, otras sustancias que están ganando importancia en las reacciones hepatotóxicas son las drogas de abuso como la cocaína, el éxtasis y los derivados anfetamínicos, los productos herbales y los excipientes de las formulaciones de los fármacos.³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰

3.2. METABOLISMO HEPATICO DE LOS FARMACOS

La acción fisiológica o tóxica de los distintos compuestos xenobióticos y lipofílicos perdura en función del tiempo de permanencia en el organismo, el cual depende de las enzimas hepáticas que catalizan su conversión en derivados hidrofílicos. El principal sistema enzimático es el citocromo P450 por su capacidad para actuar como una oxidasa incorporando oxígeno a los sustratos lipofílicos, presentando una especificidad de sustrato que reside en su región apoproteica.⁴¹⁻⁴²

La metabolización de algunos medicamentos precisa de varios pasos, cada uno mediado por un citocromo P450 diferente, hasta convertirse en una molécula terapéuticamente inactiva. Sin embargo, el metabolismo de numerosos fármacos origina intermediarios biológicamente activos que son responsables de las acciones farmacológicas o tóxicas; estas reacciones se denominan de fase I o «toxificadoras», ya que liberan radicales químicamente activos. Cuando dichos metabolitos no son inactivados mediante reacciones de fase II (ya sea por conjugación con ácido glucurónico o sulfúrico, por acetilación o acoplándose al glutatión), tienen la capacidad de dañar directamente a macromoléculas (proteínas o ácidos nucleicos) celulares. Por tanto, la eliminación de un medicamento depende de una familia de enzimas y, cuando éstas son deficientes o están saturadas, se derivan consecuencias tóxicas.⁴¹⁻⁴²

Determinados factores relacionados con el huésped (predisposición genética, edad, inducción enzimática o enfermedades asociadas) favorecen un desequilibrio entre la generación de metabolitos tóxicos en la fase I y la tasa de su posterior inactivación. No siempre es posible identificar las causas específicas que alteran este equilibrio, por lo que las reacciones hepatotóxicas por ahora son inevitables.⁴¹⁻⁴²

De acuerdo a la fuente de exposición los agentes hepatotóxicos pueden ser clasificado en naturales o sintéticos, siendo la gran mayoría de origen sintético. Los agentes hepatotóxicos provenientes de fuentes naturales son los metales o metaloides presentes en la naturaleza y las toxinas producidas por plantas, hongos o bacterias.

Los agentes provenientes de fuentes sintéticas son principalmente los producidos por la industria química y farmacéutica. A su vez, dentro de los agentes de origen sintético se pueden incluir los subproductos o materiales de desecho de la industria que alcanzan al hombre por mecanismos de polución

ambiental, además de los productos medicinales, no-medicinales y las drogas de abuso.⁴¹⁻⁴²

Tabla 1. Agentes hepatotóxicos en humanos ligados a exposición industrial

COMPUESTOS ORGÁNICOS			
No-halogenados	Nitroalifáticos	Halogenados	Halogenados
Alcoholes	Nitroetano	Bromoformo	Bromuro de benceno
Dioxanos	Nitrometano	Bromoetano	Bifenilos de bromuro
Aminas aromáticas	Nitropropano	CL ₄ C	Bifenilos clorados
Metilendiamina	Dinitrobenceno	Tetrabromuro de C	Clordano
HC aromáticos	Dinitrofenol	Cloroformo	Pentaclorofenol
Benceno	Dinitrotolueno	Cloruro de vinilo	Nitrocloroalifáticos
Difenilos	Nitrobenceno	Dibromoetano	Nitrocloroaromáticos
Tolueno	Nitrodifenol	Dicloroetano	
Xileno	Trinitrotolueno	Halotano	Dimetilacetamida
Cloruro de metilo		Furanos	
COMPUESTOS INORGÁNICOS			
	Cloruro de metileno		Hidralazina
Arsénico	Cloruro de propileno		Dimetilnitrosamina
Berilio	Tetracloroetano		Piridina
Sales de cobre	Tetracloroetileno		Paraquat
Cadmio	Triclorometano		Diquat
Cromo	2-acetilaminofluoruro		Dioxina

Tabla 2. Productos hogareños que pueden ser hepatotóxicos

Productos	Agente tóxico
Anticongelante	Clorobenceno
Limpia carburador	Clorobenceno
Líquidos de limpieza	Compuestos alifáticos clorados
Drogas hepatotóxicas en sobredosis	Paracetamol; Aspirina Etanol; Sales de hierro Fenilbutazona
Lustramuebles y ceras	Antimonio trivalente Nitrobenceno
Anti polillas	Clorobenceno
Removedores de pinturas	Compuestos alifáticos clorados
Pinturas	Arsenico trivalente
Lacas, plastificadotes, resinas	Variedad

Continuación de Tabla 2. Productos hogareños que pueden ser hepatotóxicos	
Productos	Agente tóxico
Pesticidas	Arsénico Cobre Dioxinas Compuestos halogenados Warfarina
Limpiadores de zapatos	Anilinas Nitrobencono
Sellador de tintas	Fenol
Bloques limpia inodoros	Paradiclorobenceno

Los agentes medicinales constituyen el grupo más importante de todos los agentes hepatotóxicos por el número y la disponibilidad de dichos agentes, seguido según algunos reportes en población adolescente, por las drogas de abuso como la cocaína, las anfetaminas.⁴³

Tabla 3. Morfología de la injuria hepática según el xenobiótico implicado

Necrosis hepatocelular	Esteatosis	Esteatosis
	Microvesicular	Macrovesicular
Paracetamol*		
Allopurinol	Aflatoxina	Amiodarona
Arsénico	Fialuridina	Etanol
Carbamazepina	Aceite de margosa	Perhexilina
Tetracloruro de carbono*	Nucleósidos (antirretrov)	Vitamina A
Anatoxinas *	Tetraciclina	Neoplasias
Dantrolene	Ácido valproico	Andrógenos
Halotano	Granulomatosis	Anticonceptivos orales
Hidralazina	Allopurinol	Cloruro de vinilo
Sales de hierro	Aspirina	Enf. venoclusiva
Isoniazida	Cabamazepina	Ciclofosfamida
Metotrexate *	Diltiazem	Alcaloid. pirrolizidínicos
Metil dopa	Halotano	Azatioprina
Nitrofurantoína	Hidralazina	
Fenitoína	Granulomatosis	Colestasis
Fósforo amarillo *	Isoniazida	Alopurinol
Procainamida	Metil dopa	AMX / CL
Propiltiuracilo	Nitrofurantoína	Andrógenos
Quinina	Penicilinas	Clorpromazina
Tetraciclina	Fenitoína	Clorpropamida
Sulfonamidas	Procainamida	Eritromicina
Troglitazona	Quinidina	Hidralazinas
Cocaína	Sulfonamidas	Nitrofurantoína
Indometacina	Sulfonilureas	Anticonceptivos orales
Anfetaminas		Rifampicina
Trimetoprina / sulfamet		Tetraciclinas

En cuanto a los mecanismos de daño hepático, se considera los mecanismos de toxicidad predecible y los de toxicidad impredecible. Los mecanismos de daño predecible o de toxicidad intrínseca dependen fundamentalmente de la dosis del agente y no de la vulnerabilidad y del tipo de individuo expuesto. A la inversa, en los mecanismos de daño impredecible (mecanismo de la toxicidad de la mayoría de los fármacos) la aparición del daño depende más de la susceptibilidad individual que de la toxicidad intrínseca del agente. La comprensión sobre la patogénesis del daño hepático causado por mecanismos dependientes de la idiosincrasia individual no ha alcanzado la misma claridad que el daño causado por la toxicidad intrínseca del agente.⁴⁴

3.3. DATOS CLÍNICOS Y DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

A partir de febrero de 2001, la FDA y la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, definen como daño hepático al aumento de los niveles de alanino aminotransferasa (TGP o ALT) más de tres veces el límite superior del rango normal y una fosfatasa alcalina (FAL) de más de dos veces el límite superior de la normalidad, o un aumento de la bilirrubina total (BT) de más de dos veces el límite superior de la normalidad si van asociados a cualquier elevación de la alanino aminotransferasa (TGP) o fosfatasa alcalina.

PATRONES DE INJURIA HEPÁTICA SEGÚN EL PERFIL BIOQUÍMICO

PATRÓN HEPATOCELULAR	PATRÓN MIXTO	PATRÓN COLESTÁSICO
<p>TGP > 2N</p> <p>TGP / FAL > 5</p> <p>(Mal Pronóstico) Bilirrubina > 3 RIN ></p>	<p>TGP > 2N + > FA + TGP / FA entre 2 y 5</p>	<p>FAL > 2 N</p> <p>TGP / FAL < 2</p> <p>> Bilirrubina</p>

En cuanto al Tiempo de protrombina (TP), éste no puede ser usado como un marcador sensible de disfunción hepática, ya que se prolonga sólo cuando la pérdida de la capacidad del hígado para sintetizar factores de la coagulación supera el 80%.

Los patrones de daño hepatocelular se caracterizan por una elevación inicial y de predominio de la alanino aminotransferasa (TGP) y pueden evolucionar a la insuficiencia hepática aguda, en cambio los patrones de daño colestásico, se caracterizan por un aumento en primer lugar de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (FAL) y raramente evolucionan a la insuficiencia hepática aguda. Estos patrones de lesión hepática no se excluyen mutuamente y pueden ser mixtos o intermedios.

El ayuno, la desnutrición y el alcoholismo crónico conllevan niveles disminuidos de glutatión, por lo que aumentan el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol. Los individuos obesos tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad por halotano. El embarazo aumenta el riesgo de reacciones hepatotóxicas por drogas, especialmente en aquellas con una historia de las sensibilidades por drogas.

Existen diferencias en la vulnerabilidad según el género y la edad. Las mujeres tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad por halotano, nitrofurantoína, sulindac en comparación con los hombres. Los hombres tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad mediada por amoxicilina-ácido clavulánico en comparación con las mujeres. Los pacientes de mayor edad tienen un mayor riesgo de lesión hepática ante la exposición a paracetamol, halotano, isoniazida, y amoxicilina-ácido clavulánico, mientras que los niños están más predispuestos a la toxicidad causada por salicilatos y ácido valproico.

Las enfermedades preexistentes también afectan el riesgo de hepatotoxicidad de determinadas drogas, por ejemplo, las personas con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad por tetraciclina vía intravenosa y alopurinol y las personas con trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad mediada por la aspirina. A su vez, la diabetes mellitus aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por metotrexato y niacina y las personas con VIH tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad mediada por dapsona y trimetoprima-sulfametoxazol.⁴⁵

La enfermedad hepatocelular aguda a menudo se asocia con síntomas de malestar, dolor abdominal e ictericia. La combinación de ictericia, insuficiencia hepática (indicado por un aumento del tiempo de protrombina) y en particular la encefalopatía indica daño hepático grave. El desarrollo de encefalopatía con menos de 26 semanas después de la aparición de la enfermedad, en un paciente sin cirrosis preexistente, es el sello distintivo de la evolución hacia la insuficiencia hepática aguda. Este síndrome tiene un mal pronóstico sin trasplante hepático y es un problema de gran preocupación.

La enfermedad hepática colestásica, es menos probable que evolucione a la insuficiencia hepática y se caracteriza por la ictericia y prurito. La recuperación suele ser completa, pero puede tomar varias semanas o meses.

Los individuos con toxicidad inducida por amoxicilina-clavulánico comúnmente se presentan con ictericia. La latencia en la aparición de la ictericia y el inicio de la terapia suele ser menor a 4 semanas, pero puede ser tan largo como 8 semanas. Un 30 a 60% de los que presentan toxicidad inducida por AMX-CL presentan fiebre, erupción cutánea y eosinofilia, lo que sugiere una reacción de hipersensibilidad.⁴⁶⁻⁴⁹⁻⁵⁰

Los pacientes que presentan toxicidad por *carbamazepina* y *fenitoína* a menudo se presentan con ictericia como parte del pródromo gripal del síndrome de Stevens-Johnson.

La ictericia que se presenta por toxicidad inducida por *clorpromazina* puede ser prolongada y es menos frecuente. Los pacientes con ictericia por

nitrofurantoína pueden desarrollarla en forma gradual como síntoma de una hepatitis crónica. En el caso que ésta ocurra en el contexto de una enfermedad veno-oclusiva por *azatioprina*, la ictericia puede ir seguida de una rápida progresión con ascitis e hipertensión portal.⁴⁶⁻⁵⁰

Los pacientes con toxicidad por *carbamazepina* y *fenitoína* a menudo desarrollan una erupción exfoliativa como parte del síndrome de Stevens-Johnson.⁴⁶⁻⁵⁰

El prurito se presenta asociado a fiebre en los pacientes con toxicidad por *amoxicilina-ácido clavulánico* y menos frecuentemente cuando la toxicidad es por *clorpromazina*.⁴⁷

Los pacientes con toxicidad por *carbamazepina* a menudo se quejan de sudores nocturnos, como parte del pródromo gripal del síndrome de Stevens-Johnson.

Anorexia, las náuseas y los vómitos suelen ocurrir dentro de las primeras horas de la ingestión de niveles tóxicos de *paracetamol* y suelen disminuir dentro de 25 a 48 horas. Estos síntomas también se presentan en la toxicidad inducida por *amoxicilina-ácido clavulánico*, en la enfermedad veno-oclusiva por *azatioprina* y como parte del pródromo gripal del síndrome de Stevens-Johnson que puede desarrollarse por toxicidad inducida por *carbamazepina* y *fenitoína*.⁴⁶⁻⁴⁹⁻⁵⁰

En los casos de enfermedad veno-oclusiva por *alcaloides tóxicos* encontrados en los preparados de té a base de plantas, las lesiones agudas de la exposición a altas dosis dan lugar a la aparición brusca de dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis y rápido aumento de peso. Los pacientes con toxicidad por *nitrofurantoína* desarrollan también hepatomegalia de inicio gradual como parte de la hepatitis crónica.⁴⁶⁻⁴⁹⁻⁵⁰

Los pacientes con toxicidad crónica por *nitrofurantoína* pueden desarrollar en un 20% de los casos cirrosis.

Los individuos con toxicidad por *amoxicilina-ácido clavulánico*, *carbamazepina* y *fenitoína* comúnmente se presentan con una historia de malestar abdominal y en el cuadrante superior derecho.⁴⁶⁻⁴⁹⁻⁵⁰

La fiebre se presenta en un 30 a 60% de los individuos con toxicidad inducida por *amoxicilina-ácido clavulánico* y en un 10 a 40% de los que tienen toxicidad inducida por clorpromazina. También este síntoma se presenta en la enfermedad veno-oclusiva inducida con azatioprina.⁵⁰

Una aguda inflamación de la glándula lagrimal puede eventualmente ocurrir en los casos de toxicidad por amoxicilina-ácido clavulánico.

Los pacientes con hepatitis crónica por nitrofurantoína pueden desarrollar una enfermedad pulmonar crónica, como la neumonitis intersticial crónica que se presenta en el 20 a 30% de los afectados, y se presentan con tos o disnea.

Basándose en criterios de laboratorio, las reacciones hepatotóxicas pueden clasificarse en:

- a) Alteración bioquímica hepática:
 - ✓ TGO, TGP, FAL o bilirrubina total (BT), entre 1 y 2 veces el límite superior a lo normal
 - ✓ Cualquier incremento aislado incluso $> 2N$ en TGO, FAL, BT
- b) Hepatotoxicidad:
 - ✓ $TGP > 3$ veces límite superior normal + $FAL > 2$ veces límite superior normal
 - ✓ $BT > 2$ veces límite superior normal + Cualquier elevación de TGP o FAL

Hay que tener presente que el tener un resultado anormal en la medición de las transaminasas puede ser un hallazgo en un paciente asintomático que está expuesto a un agente potencialmente tóxico.

El primer paso en la evaluación de un paciente con elevación de enzimas hepáticas, pero asintomático es repetir el test para confirmar el resultado. Si existe una elevación aislada y asintomática de $TGP > 2$ a 3 veces el valor normal se debe evaluar el caso particular y realizar a una monitorización frecuente.⁵⁴⁻⁵⁵

Valores de TGP que se elevan 4 a 5 veces por encima de lo normal debería impulsar la suspensión inmediata del agente sospechado para evitar causar lesiones más severas. Los valores de TGP son más específicos de daño al hígado que los valores de TGO y ayudan a excluir el posible efecto del alcohol sobre la lesión hepática y/o la lesión muscular.⁵⁴

Una relación entre la bilirrubina directa / bilirrubina total es típicamente menor del 50% en la enfermedad hepatocelular, mientras que una relación superior al 50% puede indicar obstrucción extrahepática o intrahepática.⁵⁴⁻⁵⁵

Además de los parámetros de laboratorio que se realizan para evaluar daño y función hepática, la realización de un hemograma completo con recuento diferencial de glóbulos blancos es útil para detectar la presencia de eosinofilia asociada a la injuria hepática por mecanismos de hipersensibilidad.²⁻⁵¹

3.4. DIAGNOSTICO Y MANEJO

Dado que el diagnóstico de hepatotoxicidad se realiza por exclusión de otras causas, el laboratorio debe incluir:

- 1) Test serológicos para hepatitis A, B, C, E para excluir causas virales.
- 2) Proteinograma electroforético para detectar incremento de banda policlonal de Gamma globulinas en caso de hepatitis autoinmune, o disminución marcada de la banda de α -globulinas, en caso de deficiencias de α_1 antitripsina.

- 3) Anticuerpos anti-músculo liso y anti-nucleares, para excluir hepatitis autoinmune.
- 4) Niveles de ferritina y capacidad de transporte de la transferrina, para excluir hemocromatosis.
- 5) Niveles de ceruloplasmina, para excluir Enfermedad de Wilson.
- 6) Niveles de α_1 antitripsina, para excluir su deficiencia.
- 7) Hepatitis alcohólica
- 8) Enfermedades del tracto biliar
- 9) Los problemas hemodinámicos

En los países en desarrollo, el daño hepático puede ser el resultado de la infección por hepatitis E, en cuyo caso la presencia de anticuerpos debe determinarse.

Las anomalías del tracto biliar pueden dar lugar a daño hepático a través de la obstrucción o infección, como ocurre en la colecistitis o colangitis. Es adecuado la obtención de imágenes del árbol biliar, a través de la ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética para el estudio cuando se sospecha alguna anomalía del tracto biliar.

El uso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica permite acoplar al procedimiento diagnóstico intervenciones terapéuticas para aliviar la obstrucción.

Una enfermedad autoinmune se debe sospechar si se produce daño hepático en la presencia de anticuerpos anti-nucleares o anti-músculo liso, o de niveles elevados de globulina.

El antecedente de alteraciones hemodinámicas, como el shock cardiovascular o insuficiencia cardíaca, puede causar daño hepático. En esta situación, una historia de hipotensión o síncope es común y también debe hacer sospechar una causa isquémica o hemodinámica de la hepatopatía. Sin embargo en ocasiones la toxicidad puede ocurrir por una suma de mecanismos como en el caso de la cocaína, donde el daño por hipertermia e isquemia se suma a la toxicidad directa mediada por radicales provenientes de la norcocaína derivada de su metabolización por la CYP3A4, la cual puede ser inducida por algunos anticonvulsivantes y la nevirapina con el consiguiente aumento de la toxicidad de la cocaína.

Por último, trastornos metabólicos y genéticos pueden producir daño hepático. La elevación de ferritina, de hierro y de la capacidad total de transporte puede sugerir la presencia de hemocromatosis. Un descenso de la alfa1-antitripsina y un fenotipo anormal puede sugerir la enfermedad asociada con una deficiencia de esta proteína, y finalmente un bajo nivel ceruloplasmina en una persona joven con daño hepático sugiere la posibilidad de la enfermedad de Wilson.

Se debe indagar, además, sobre el consumo de drogas con fines recreativos o adictivos, sobre el consumo de hierbas medicinales (hierbas chinas, hierba de Santiago, así como heliotropo y viboreras) y sobre la exposición a posibles tóxicos en el ámbito laboral. La aparición de síntomas inespecíficos que van

desde la anorexia, náuseas, fatiga o de síntomas evidentes como la ictericia con el antecedente de la utilización de medicamentos de venta libre o suplementos dietéticos debería plantear la sospecha de hepatotoxicidad relacionada con drogas.

Cuando otras causas de hepatotoxicidad se han excluido finalmente se debe sospechar como posible agente causal a los fármacos que haya recibido el paciente en los últimos meses. Es importante establecer una relación temporal entre la exposición a la droga y la aparición de daño.

En el caso que la hepatotoxicidad se deba a un fármaco, la dificultad en definir la causalidad e identificar al agente responsable puede ser mayor cuando se están administrando muchos medicamentos, como es común en el caso de pacientes en tratamiento anti-neoplásico o con antirretrovirales. El enfoque tradicional ha sido la de retirar selectivamente las drogas sobre la base de suposiciones, en función de experiencias pasadas sobre el perfil de toxicidad de las mismas. Pero este manejo no siempre es fácil, sobre todo cuando un nuevo medicamento entra en el mercado.

Así, diversos instrumentos han sido creados para ayudar con el análisis de causalidad. Entre las varias escalas la de mayor simpleza, coherencia y probada validación es la descrita por María y Victorino. Esta escala es fácilmente aplicable ante la sospecha de toxicidad hepática por drogas, en pacientes cuyos puntajes sean menores de 6 podemos descartar el diagnóstico, pero si el puntaje es superior a 17 el diagnóstico es altamente

Métodos de imputación de causalidad de reacciones adversas a fármacos más representativos	
Métodos inespecíficos	Karch y Lasagna (1977) Kramer (1979) Naranjo (1981) Jones (1982): Método de FDA. Begaud (1984): Método francés. Arimone (2006)
Métodos específicos hepatotoxicidad	Striker (1992) CIOMS/RUCAM (1993) María y Victorino (1997)

Tabla 4. Clasificación de los principales sistemas de atribución de causalidad.

En cuanto al manejo, es sabido que en la mayoría de los casos, no existe un tratamiento eficaz que no sea la suspensión de la droga y las medidas de soporte general. Las únicas excepciones son la inmediata utilización de N-acetilcisteína en la intoxicación con paracetamol y la administración de carnitina intravenosa para el daño *mitocondrial hepático* inducido por ácido valproico aún con niveles dentro del rango terapéutico, en pacientes con alteraciones del

nivel de conciencia. La hiperamoniemia que caracteriza esta intoxicación puede no acompañarse de insuficiencia hepática o hepatotoxicidad evidente.⁵³

TEST PARA DIAGNOSTICO TEMPRANO DE HEPATOTOXICIDAD¹⁷

1. Relación temporal entre la Ingesta del medicamento y el principio del cuadro clínico	
a) tiempo entre la Ingesta del medicamento y el Inicio de la primera manifestación clínica.	
4 días a 11 semanas (menos de 4 días, en caso de reexposición)	3
Menos de 4 días o más de 8 semanas	1
b) tiempo entre la retirada del medicamento hasta el comienzo de las manifestaciones clínicas.	
0 a 4 días	3
8 a 15 días	0
Mas de 15 días (excepto en medicamentos de eliminación muy prolongada como la amiodarona)	3
2. Exclusión de otra causa	
Hepatitis viral (A,B,C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr)	
Enfermedad hepática alcohólica	
Obstrucción biliar	
Enfermedad hepática preexistente	
Otras (embarazo, hipotensión arterial)	
Exclusión completa y sin duda	3
Exclusión parcial	0
Detectar causa potencialmente posible	1
Detectar causa potencialmente probable	-3
3. Manifestaciones extrahepáticas	
Rash, fiebre, artralgias, eosinofilia, citopenia	
4 o más	3
2 o 3	2
1	1
Ninguno	0
4. Reexposición al medicamento en forma intencional o accidental.	
Respuesta positiva a la reexposición	3
Respuesta negativa o ausente a la reexposición	0
5. Reportes previos en la literatura de reacciones adversas al medicamento.	
Si	2
No (medicamentos aceptados hasta por 5 años)	0
No (medicamentos aceptados por más de 5 años)	3

Diagnóstico definitivo con puntaje	> 17
Diagnóstico probable con puntaje	14 a 17
Diagnóstico posible con puntaje	10 a 13
Diagnóstico improbable con puntaje	6 a 9
Se excluye como diagnóstico con puntaje	< 6

4. JUSTIFICACION

En México desde épocas ancestrales la herbolaria ha sido un recurso en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades sin un control sanitario. La automedicación, que se realiza de manera irresponsable y desinformada por los usuarios; además el incremento en el promedio de vida que conlleva a la polifarmacia son factores determinantes en la hepatotoxicidad por fármacos.

Debe tomarse en cuenta que el acto de automedicarse puede ocasionar graves daños a la salud individual, familiar y colectiva; por lo que es importante considerarlo en el ámbito de los países en vías de desarrollo, como lo es México, ya que el bajo nivel de escolaridad, las extenuantes condiciones de trabajo y de vida son características de la población sobre todo en una área suburbana o rural, en donde la mayoría de los habitantes carecen de acceso a los Servicios de Salud y debido a sus creencias y condiciones económicas tienden al consumo de productos herbolarios muchas veces, en combinación con algunos medicamentos.

El gran desarrollo de la industria farmacéutica, derivado de la investigación farmacológica, ha contribuido a elevar el número de fármacos disponibles y su uso por parte de la población además, se considera que en el último decenio ha renacido, en todo el mundo, el interés por el uso de la medicina tradicional.

Sin embargo, la libre comercialización de algunos medicamentos, así como el empleo de los remedios herbolarios en muchos de los países subdesarrollados, ha convertido a estos recursos en un artículo de consumo que se valora en términos de la oferta y la demanda, sin tomar en cuenta los riesgos que su uso lleva implícito, debe tomarse en cuenta que los medicamentos, así como los productos de origen natural, pueden causar reacciones adversas, e incluso interactuar entre sí.

México es un país en donde la poca regulación sanitaria y las condiciones socioculturales favorecen la automedicación y el empleo de medicina tradicional. El hospital Juárez de México al ser considerado de segundo nivel brinda atención a población abierta de la zona norte con un nivel socioeconómico medio bajo factores predisponentes para la automedicación y el empleo de medicina tradicional; en los últimos años ha atendido a un número importante de pacientes que han presentado hepatotoxicidad por fármacos por lo que se hace necesario conocer el número de casos; las características epidemiológicas y el tipo de fármacos más frecuentes motivo de este estudio.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En México existen pocos estudios en los que se reporta la hepatotoxicidad por fármacos su frecuencia, las características de la población y el tipo de fármacos que la provocan, por lo que son de gran relevancia, estudios que nos permitan revelar estos aspectos para dictaminar medidas de regulación sanitaria. En el

Hospital Juárez no se conoce la frecuencia, el tipo de fármacos y características epidemiológicas de esta población motivo de esta investigación.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los medicamentos, los suplementos alimenticios y herbolaria que causan hepatotoxicidad; en los pacientes del Hospital Juárez de México?

¿A qué edad y género pertenecen los pacientes con diagnóstico de hepatotoxicidad por medicamentos, los suplementos alimenticios y herbolaria atendidos en este hospital Juárez de México?

7. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar cuáles son los fármacos, los suplementos alimenticios y productos naturistas que han causado hepatotoxicidad en el hospital Juárez de México.

7.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Determinar la frecuencia de pacientes que acuden al área de Hospitalización y consulta externa del servicio de Gastroenterología y Toxicología del Hospital Juárez de México con diagnóstico de Hepatitis Aguda, crónica o fulminante por Medicamentos, suplementos alimenticios y/o productos naturistas.

Determinar el número de pacientes que fallecieron por cuadro de Hepatitis aguda, crónica o fulminante por Medicamentos, suplementos alimenticios y/o productos naturistas, durante el estudio.

8. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

8.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO

Investigador: Dra. Monserrate Lilibeth Largacha Barreiro

Unidad de Investigación: Departamento de Archivo del Hospital Juárez de México

Laboratorio de Investigación: Consulta Externa y Hospitalización de los Servicios de Gastroenterología y Toxicología del Hospital Juárez de México.

Diseño cualitativo basado en el tipo de sustancia que produzca alteración hepática, la sintomatología, y el diagnóstico de hepatitis secundaria a medicamentos, suplementos alimenticios y/o herbolaria sin correlación numérica de resultados.

Tipo de estudio:

- ✓ Observacional, Transversal, Descriptivo, Ambispectivo.

8.1.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisaron todos los expedientes con diagnóstico de hepatotoxicidad secundaria a uso de fármacos, suplementos alimenticios y/o herbolaria del 01-01-2005 al 31-12-2016.

8.1.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

8.1.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes que hayan ingresado al servicio de Gastroenterología o Toxicología y/o interconsultados con diagnóstico de Hepatitis aguda, crónica o Fulminante por medicamentos, suplementos alimenticios o herbolaria.
- Pacientes sin distinción de género, edad, condición social, etnia con diagnóstico de Hepatitis aguda, crónica o Fulminante por medicamentos, suplementos alimenticios o herbolaria.

8.1.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a:

- Pacientes con enfermedad hepática, crónica o fulminante de otra etiología (virus, alcohol, autoinmune, Enfermedad hepática no alcohólica, de origen inmunológico como la hepatitis autoinmune y la cirrosis biliar primaria).
- Pacientes con enfermedades de la vía biliar.
- Expedientes que estén incompletos y no se pueda extraer los datos suficientes o necesarios para este estudio.

8.2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes pertenecientes a los pacientes captados en las hojas de registro diario de consulta externa y hospitalizados en los servicios de gastroenterología y toxicología en el período 01-01-2005 al 31-12-2016, de donde se obtuvieron datos epidemiológicos, (edad, género), el tipo de fármaco y tiempo de consumo, resultados de laboratorio para establecer el tipo de daño hepático, los cuales se vaciaron en una hoja de Excel. Se analizó la información obteniendo frecuencias y porcentajes de las características demográficas de la población. Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión en el caso de las variables cuantitativas. Se reportaron porcentajes y frecuencias en caso de las variables cualitativas.

Se determinó la frecuencia de presentación de daño hepático en cada grupo, y se compararon por medio de chi cuadrada; Los datos estadísticos se

tabularos y se presentan con el uso de cuadro con porcentajes y gráficos de los mismos.

Se requirieron además de los recursos informáticos Windows Xp, Windows Vista, Microsoft office, Excel, Adobe Reader.

9. DEFINICION DE VARIABLES: VARIABLES ESTADISTICAS

DENOMINACION	SUSTANCIA HEPATOTOXICA
TIPO	Independiente
NATURALEZA	Cualitativa
MEDICION	Nominal
INDICADOR	Tipo de sustancia
UNIDAD DE MEDICION	% medicamento, % herbolaria y % suplementos alimenticios
INSTRUMENTO	Ficha de datos
DIMENSION	Farmacológica
DEFINICION OPERACIONAL	Tipo de medicamento, tipo de sustancias hepatotóxicas
DEFINICION CONCEPTUAL	Es toda materia con una composición química definida, compuesta por moléculas unidades formulars y átomos que es tóxica y destructiva para el hígado

DENOMINACION	TIPO DE DAÑO HEPATICO
TIPO	Independiente
NATURALEZA	Cualitativa
MEDICION	Nominal
INDICADOR	Resultados de laboratorio
UNIDAD DE MEDICION	Colestásico, hepatocelular y mixta
INSTRUMENTO	Ficha de datos
DIMENSION	Biológica
DEFINICION OPERACIONAL	Exámenes de laboratorio
DEFINICION CONCEPTUAL	El daño hepático inducido por fármacos, preparados de hierbas o suplementos dietéticos produce un aumento de los parámetros bioquímicos de función hepática, Se clasifica en: daño hepatocelular, colestásico y mixto.

DENOMINACION	EDAD
TIPO	Independiente
NATURALEZA	Cuantitativa
MEDICION	De razón
INDICADOR	Fecha de nacimiento
UNIDAD DE MEDICION	Años grupos etarios
INSTRUMENTO	Ficha de datos
DIMENSION	Biológica
DEFINICION OPERACIONAL	Grupos etarios desde segunda década de la vida hasta la octava década de la vida
DEFINICION CONCEPTUAL	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

DENOMINACION	GENERO
TIPO	Independiente
NATURALEZA	Cualitativa
MEDICION	Nominal
INDICADOR	Identidad sexual
UNIDAD DE MEDICION	% Mujeres % Hombres
INSTRUMENTO	Ficha de datos
DIMENSION	Biológica
DEFINICION OPERACIONAL	Grupos de sexo: Masculino y Femenino
DEFINICION CONCEPTUAL	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.

DENOMINACION	TIEMPO DE INGESTA
TIPO	Independiente
NATURALEZA	Cuantitativa discreta
MEDICION	De razón
INDICADOR	Tipo de sustancia
UNIDAD DE MEDICION	De Intervalo
INSTRUMENTO	Ficha de datos
DIMENSION	Tiempo
DEFINICION OPERACIONAL	Días, semanas o meses
DEFINICION CONCEPTUAL	Tiempo de ingesta medido en días, semanas o meses que una persona toma una sustancia hepatotóxica.

10. RECURSOS

10.1. RECURSOS HUMANOS

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Scherezada María Isabel Mejía Loza Gastroenteróloga

ASESOR DE TESIS:

Dra. Emma del Carmen Macías C

COLABORADORA:

Dra. Patricia Escalante Galindo

INVESTIGADOR:

Dra. Monserrate Lilibeth Largacha Barreiro

10.2. RECURSOS INSTITUCIONALES

- ✓ Universidad Nacional Autónoma de México
- ✓ Hospital Juárez de México, de la ciudad de México

10.3. RECURSOS MATERIALES

- Papel A-4
- Esferográficos
- Cuadernos
- Carpetas
- Copias
- Internet
- Calculadora
- Cámara Fotográfica
- Textos
- Transporte
- Computador
- Impresora
- Trabajo en computadora
- Impresiones
- Engarlonados
- CD -ROM
- Memoria Flash

11. ASPECTOS ETICOS

El presente estudio no cuenta con conflictos de interés, se mantendrá en anónimo la identidad de los pacientes involucrados. Se realizó bajo las estrictas normas de ética y apego al código de Helsinki.

Este protocolo fue aprobado por el comité de Investigación del Hospital Juárez de México con el número de registro **HJM: 0243/16-R.**

12. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

En este estudio no existen procedimientos que se consideren peligrosos, por lo que no requirió implicaciones de bioseguridad para su realización.

13. RESULTADOS

Durante el período comprendido desde el 01 de Enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2016 se atendieron 79 pacientes; 16 niños y 63 adultos con diagnóstico de Hepatotoxicidad secundaria a medicamentos, suplementos alimenticios y/o herbolaria.

Distribuciones y Resultado de los menores de edad:

CUADRO N° 1

**NUMERO DE MENORES DE EDAD CON DIAGNOSTICO DE
HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O
MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-2016 HOSPITAL “JUAREZ DE
MEXICO”**

AÑO	Número de Pacientes	SEXO			% SEXO	
		%	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS
2005	0	0	0	0	0	0
2006	0	0	0	0	0	0
2007	14	87.5	7	7	77.77	100
2008	1	6.25	1	0	11.111	0
2009	0	0	0	0	0	0
2010	1	6.25	1	0	11.11	0
2011	0	0	0	0	0	0
2012	0	0	0	0	0	0
2013	0	0	0	0	0	0
2014	0	0	0	0	0	0
2015	0	0	0	0	0	0
2016	0	0	0	0	0	0
Total	16	100	9	7	99.99	100

Del total de pacientes con este diagnóstico, 16 eran menores de edad (9 niños y 7 niñas); durante los años 2005 y 2006 no se tienen reportes de menores con esta patología; para el año 2007 se evaluaron un total de 14 menores de edad (7 niños y 7 niñas); en el 2008 un total de 1 menor de sexo masculino, en el 2009 no se presenta casos en menores de edad; en el 2010 se presenta un caso en un menor de edad de sexo masculino, a partir del 2011 al 2016 no se presentan casos.

CUADRO N° 2

DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR EDAD EN LOS MENORES DE EDAD CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-2016, HOSPITAL “JUAREZ DE MEXICO”

EDAD	NIÑOS	NIÑAS	TOTAL	%
0-1	2	1	3	18.75
1.1 -2	2	0	2	12.5
3-4	2	0	2	12.5
5-6	2	1	3	18.75
7-8	1	0	1	6.25
9-10	0	0	0	0.00
11-12	0	0	0	0.00
13-14	0	3	3	18.75
15-16	0	2	2	12.5
TOTAL	9	7	16	100

En los niños los grupos etarios en los que se presentaron la mayor cantidad de casos fueron en los comprendidos entre las edades de 0 años a 7 años de edad; y en el sexo femenino se observó que cambian el grupo de edades pues se presentaron en los grupos de pubertad a partir de los 13 hasta 16 años en la mayoría de los casos; en el grupo que menos pacientes afectó fue el correspondiente a 7 a 8 años con 1 paciente de sexo masculino, no se presentaron pacientes entre los 9 a 12 años.

CUADRO N° 3

DISTRIBUCION DE TIPO DE SUSTANCIA QUE CAUSO DAÑO HEPATICO EN LOS MENORES DE EDAD CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-2016; HOSPITAL "JUAREZ DE MEXICO"

Tipo de Sustancia	Niños	%
Benzodiazepida	1	6,25
Carbamazepina	2	12,5
Atropina	1	6,25
Bonadoxina	1	6,25
Paracetamol	4	25
Fenitoina	1	6,25
Metoclopramida	2	12,5
Glibenclamida	1	6,25
Ingesta hongos setas	2	12,5
Ingesta de catalizador	1	6,25
Total	16	100

En los niños (as) la distribución por tipo de sustancia que hace el daño hepático se determinó que 13 pacientes presentaron hepatotoxicidad secundaria a medicamentos de los cuales el mayor número de casos 4 (25%) corresponde a paracetamol; seguido de ingesta de carbamazepina y Metoclopramida en 2 casos (12.5%) para cada medicamento; además de 1 caso (6.25%) secundario a uso de benzodiacepinas, atropina, bonadoxina, fenitoina y glibenclamida respectivamente. Se presentaron 2 casos (12.5%) por ingesta de hongos tipo setas en dos varones. Se reportó el caso de 1 menor de sexo masculino de 1 año seis meses de hepatitis por ingesta de catalizador.

CUADRO N° 4

PATRONES DE PRESENTACION CLINICA SEGÚN TIPO DE DAÑO INDUCIDO POR SUSTANCIAS HEPATOTOXICAS EN LOS MENORES DE EDAD CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-2016; HOSPITAL "JUAREZ DE MEXICO"

PATRON	N	%	NIÑOS		NIÑAS	
			F	%	F	%
Colestásico	4	25	3	33.33	1	14.28
Hepatocelular	6	37.5	1	11.11	5	71.42
Mixto	6	37.5	5	55.55	1	14.28
TOTAL	16	100	9	99.99	7	99.98

En cuanto al tipo de daño hepático se determinó que el mayor porcentaje de los menores de edad presento daño de tipo hepatocelular y/o mixto con 6 casos (37.5%) para cada grupo; y se establecieron 4 casos (25%) con patrón colestásico. En cuanto a el sexo para los niños el 55.55% su patrón de presentación fue de tipo mixto, a diferencia que para las niñas el 71.42% de los casos se observó un patrón hepatocelular.

CUADRO N° 5

DISTRIBUCION DEL NUMERO DE CASOS QUE REQUIEREN HOSPITALIZACION SEGÚN EL PATRON DE PRESENTACION EN LOS MENORES DE EDAD CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-2016; EL HOSPITAL “JUAREZ DE MEXICO”

PATRON	GENERO		HOSPITALIZACION			TOTAL	
	NIÑOS	NIÑAS	NO	SI		F	%
				SALA GENERAL	UTIP		
Colestásico	3	1	2	2	0	4	25
Hepatocelular	1	5	5	1	0	6	37.5
Mixto	5	1	1	3	2	6	37.5
TOTAL	9	7	8	6	2	16	100

De los menores de edad se estableció que el 50% de los casos requirió hospitalización; de estos 6 (37.5%) casos fueron ingresados a sala general; 2 casos (12.5%) ingresaron a terapia intensiva pediátrica secundario a Hepatotoxicidad por hongos y el segundo niño por paracetamol con patrón mixto en ambos pacientes.

La edad media de los menores de edad fue 6.5 años; y fallecieron 2 niños (12.5%), secundario a intoxicación por ingestas de hongos.

Resultado en los mayores de edad:

CUADRO Nº 6

**NUMERO DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE
HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O
MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-2016 HOSPITAL “JUAREZ DE
MEXICO”**

AÑO	Número de Pacientes	%	MASCULINO		FEMENINO	
			N	F	N	F
2005	4	6.34	4	9.75	0	0.00
2006	1	1.58	1	2.43	0	0.00
2007	13	20.63	9	21.95	4	18.18
2008	7	11.11	6	14.63	1	4.54
2009	3	4.76	2	4.87	1	4.54
2010	7	11.11	6	14.63	1	4.54
2011	6	9.52	4	9.75	2	9.09
2012	6	9.52	2	4.87	4	18.18
2013	4	6.34	1	2.43	3	13.63
2014	4	6.34	3	7.31	1	4.54
2015	5	7.93	2	4.87	3	13.63
2016	3	4.76	1	2.43	2	9.09
Total	63	99.94	41	99.92	22	99.96

Del total de pacientes con este diagnóstico, 63 eran mayores de edad; 41 masculinos (65.07%); y 22 femeninos (34.92%). La mayor casuística se obtuvo en el año 2007 con un total de 13 casos que equivale al 20.63% del total de casos, seguido del 2008 y 2010 donde se atendieron un total de 7 pacientes respectivamente (1 femenino y 6 masculino en ambos grupos). Durante el año 2005 – 2006 no se presentaron casos en la población femenina.

CUADRO N° 7

DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR EDAD EN LOS PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005- 2016 HOSPITAL "JUAREZ DE MEXICO"

EDAD	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
18-24	6	12	18	28.57
25-31	5	5	10	15.87
32-38	6	7	13	20.63
39-45	4	3	7	11.11
46-52	5	4	9	14.28
53-59	2	1	3	4.76
60-66	2	0	2	3.17
67-73	0	0	0	0.00
74-80	0	1	1	1.58
TOTAL	30	33	63	99.97

En los adultos el grupo etario más afectados, fueron el de 18 a 24 años de edad con 18 (28.57%) pacientes con diagnóstico de hepatitis tóxica por medicamentos, herbolaria y/o suplementos alimenticios; siguiéndole el grupo de 32 a 38 años con 13 casos (20.63%).

En el que menos pacientes se afectaron fue el de 74 a 80 años donde se observó un paciente de sexo femenino (1.58%). En el grupo etario que corresponde de 67 a 73 años no se presentó ningún caso.

CUADRO N° 8

DISTRIBUCION DE TIPO DE SUSTANCIA QUE CAUSO DAÑO HEPATICO EN LOS PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-2016 EN EL HOSPITAL “JUAREZ DE MEXICO”

Tipo de Sustancia	Frecuencia	%
Antifímicos	19	30.15
Paracetamol	15	23.80
Benzodiazepinas	1	1.58
Tetracloruro/Carbono	1	1.58
Metotrexate	4	6.34
Fenitoina (DFH)	2	3.17
Germanio de Selenio	1	1.58
Polifarmacia	8	12.69
Flavonoides	1	1.58
Pitetrina (Insecticida)	1	1.58
Antiretrovirales	1	1.58
Medicina Homeopática	1	1.58
Herbolaria	2	3.17
Hongos	6	9.52
TOTAL	63	99.94

En los adultos en cuanto al tipo de sustancia que realiza daño hepático se estableció que el mayor número de casos se presentó secundario a medicamentos, en primer lugar por terapia antifúngica de los cuales el mayor número de casos fue de 19 (30.15%); seguido de paracetamol 15 (23.80%) pacientes; y en tercer lugar la polifarmacia con 8 (12.69%). Se reportó un caso de una hepatotoxicidad secundaria a uso de antiretrovirales, 2 casos por herbolaria, 6 (9.52%) por ingesta de hongos, y 1 por medicina homeopática.

De los 8 casos de Polifarmacia, podemos explicar que se presentaron en 7 mujeres y 1 hombre. Seis pacientes lo hicieron con intentos suicidas y una de ellas uso Benzodiazepinas y Cocaína.

Tres pacientes ingirieron paracetamol junto con Ácido acetilsalicílico en un caso, asociado a Ciprofloxacino y Levofloxacino en el segundo caso, y Naproxeno en el tercer caso.

Un paciente de sexo masculino englobado en la población de polifarmacia tuvo hepatotoxicidad secundario a exposición cutánea a Amonio, Cloro, Trementina, Bencina, y Tetracloruro carbono.

CUADRO Nº 9

**PATRONES DE PRESENTACION CLINICA SEGÚN TIPO DE DAÑO
INDUCIDO POR SUSTANCIAS HEPATOTOXICAS EN LOS PACIENTES
ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR
FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-
2016; HOSPITAL “JUAREZ DE MEXICO”**

PATRON	N	%	MASCULINO			FEMENINOS		
			F	%	EDAD PROMEDIO	F	%	EDAD PROMEDIO
Colestásico	26	41.26	16	53.33	39	10	30.30	39
Hepatocelular	24	38.09	7	23.33	31	17	51.51	32
Mixto	13	20.63	7	23.33	30	6	18.18	36
TOTAL	63	99.98	30	99.99	33.33	33	99.99	35.6

En cuanto al tipo de daño hepático se determinó que el mayor porcentaje de los pacientes adultos presento daño de tipo colestásico con 26 casos (41.26%); seguido muy de cerca con 24 casos (38.09%) para hepatocelular; y en último lugar 13 casos (20.63 %) de tipo mixto. En cuanto a el sexo para los adultos el 53.33% su patrón de presentación fue de tipo colestásico, con una edad promedio de 39 años; a diferencia que para las mujeres el 51.51% de los casos se observó un patrón hepatocelular, con una edad promedio para estas mujeres de 32.

CUADRO Nº 10

**DISTRIBUCION DEL NUMERO DE CASOS QUE REQUIEREN
HOSPITALIZACION SEGÚN EL PATRON DE PRESENTACION EN LOS
PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR
FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-
2016
HOSPITAL “JUAREZ DE MEXICO”**

PATRON	GENERO		HOSPITALIZACION			TOTAL	
	HOMBRES	MUJERES	NO	SI		F	%
				SALA GENERAL	UTIA		
Colestásico	16	10	2	21	3	26	41.26
Hepatocelular	7	17	1	22	1	24	38.09
Mixto	7	6	1	10	2	13	20.63
TOTAL	30	33	4	53	6	63	99.98

De los pacientes adultos se estableció que el 94% de los casos requirió hospitalización; de estos 53 (84.12%) casos fueron ingresados a sala general; 6 casos (9.52%) ingresaron a terapia intensiva secundario a Hepatotoxicidad

por Tetracloruro Carbono, a exposición cutánea a Amonio, Cloro, Trementina, Bencina, el tercer caso por hongos, el cuarto caso por ingesta de hongos, el quinto caso por paracetamol + Ciprofloxacino, y el sexto caso por paracetamol.

CUADRO Nº 11

TIPO DE PRESENTACION CLINICA INDUCIDO POR SUSTANCIAS HEPATOTOXICAS EN LOS PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-2016; HOSPITAL “JUAREZ DE MEXICO”

PRESENTACION	F	%	MASCULINO			FEMENINO		
			F	%	EDAD PROMEDIO	F	%	EDAD PROMEDIO
Hepatitis Aguda	50	79.36	26	83.87	36	24	75	37
Hepatitis Crónica	4	6.34	3	9.67	47	1	3.12	27
Hepatitis Fulminante	9	14.28	2	6.45	24	7	21.87	30
TOTAL	63	99.98	31	99.99	35.6	32	99.99	31.33

El 79% de los pacientes presentaron un cuadro de hepatitis aguda secundaria a uso de medicamentos, herbolarias o suplementos alimenticios en menor cantidad evolucionaron a cronicidad contando con un total de 4 (6.34%) pacientes; de los cuales dos pacientes fue por uso de metotrexate por más de 7 años, 1 caso por antifímicos en uso por un período de tiempo de 1 año 7 meses, y 1 paciente por uso de herbolaria por el lapso de 3 años.

El tiempo de exposición se estableció en cuanto a si el paciente consumió en días, semanas, meses o años. Así tenemos que para las mujeres el tiempo promedio de exposición fue de horas o días, y en los hombres va más a semanas y meses, pero esta información podría estar sesgada ya que el 27 pacientes que equivale al 42.85% no especifican el tiempo de consumo de las sustancias.

CUADRO N° 12

EVOLUCION CLINICA SEGÚN EL TIPO DE PRESENTACION CLINICA INDUCIDO POR SUSTANCIAS HEPATOTOXICAS EN LOS PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE HEPATOTOXICIDAD POR FARMACOS, HERBOLARIA Y/O MEDICAMENTOS EN EL PERIODO 2005-2016; HOSPITAL “JUAREZ DE MEXICO”

HEPATITIS AGUDA						
GENERO	FRECUENCIA	EDAD PROMEDIO	VIVOS	FALLECE	TOTAL	
Masculino	26	36	24	2	3	25
Femenino	24	37	23	1		
HEPATITIS CRONICA						
Masculino	1	47	1	0	1	8.33
Femenino	3	27	2	1		
HEPATITIS FULMINANTE						
Masculino	2	24	0	2	8	66.66
Femenino	7	30	1	6		
TOTAL	63	33.5	51	12	12	99.99

De los 50 (79%) pacientes que presentaron un cuadro de hepatitis aguda secundaria a uso de medicamentos, herbolarias o suplementos alimenticios tuvieron una evolución favorable 47 pacientes; se presentaron 3 fallecimientos, con patrón colestásico, secundarios antifímicos.

De los 4 (6.34%) pacientes que presentaron un cuadro de hepatitis crónica secundaria a uso de medicamentos, herbolarias o suplementos alimenticios; causada por uso de metotrexate en dos casos por un lapso mayor a 7 años, 1 caso por antifímicos en uso por un período de tiempo de 1 año 7 meses, y un paciente por uso de herbolaria por el lapso de 3 años. Estos presentaron una evolución favorable en 3 pacientes; se presentó 1 fallecimiento, con patrón hepatocelular, secundario a herbolaria.

Y de los 9 (14.28%) pacientes que presentaron un cuadro de hepatitis fulminante secundaria a uso de medicamentos, herbolarias o suplementos alimenticios; se observó que fallecieron 8 (88.88%) pacientes; 4 pacientes por paracetamol, 1 paciente por ingesta de hongos, 1 paciente por herbolaria, 1 paciente por antifímicos, 1 paciente por tetracloruro carbono.

La edad media de los pacientes adultos fue de 35 años. Del total de los 63 pacientes adultos con diagnósticos de HTX por herbolaria, medicamentos y/o suplementos alimenticios fallecieron 12 (19.04%); 3 con presentación aguda, 1 con presentación crónica y 8 pacientes con presentación fulminante.

14. DISCUSION

El comportamiento que se observó anualmente en cuanto al número total de pacientes captados y atendidos ha tenido picos y descensos, esto puede ser debido al aumento en la sospecha clínica y al diagnóstico diferencial de padecimientos que causan hepatotoxicidad cuando se cita a la población de pacientes adultos de este estudio; que antes no eran sospechados y que en los protocolos de estudio en el momento de exclusiones por otras causas se debe de incluir como diagnóstico diferencial cuando estos tienen factores de riesgo. Se pudo constatar además que en cuanto a los niños se trata han disminuido los casos con el advenimiento de los años; pudiendo ser el resultado del conocimiento de evitar automedicación y el apego de los cuidadores de los infantes para evitar este tipo de intoxicaciones y/o sobredosificación.

En lo que se refiere al género, se observó que el mayor número de casos se presentó en los pacientes de género masculino para los adultos equivalente al 65% y para los niños 56.25%. Cuando los dividimos a las edades de presentación esta situación cambia tornando el grupo de adultos más homogéneo 47.61% para los hombres frente al 52.38% para las mujeres; en cuanto a niños se trata el mayor porcentaje de pacientes fueron de sexo masculino con 56.25% frente al 43.75% en niñas; también se pudo determinar en los menores de edad que los casos que se reportaron en los mayores de 12 años todos eran niñas, siendo la mayor causa en estos intentos suicidas y/o intencional, esto se condiciona al explicar que en el sexo femenino tanto en la pubertad como en la adolescencia persisten los intentos de suicidio. En los inmunodeprimidos el género con mayor número de casos se presentó en los pacientes de género masculino.

El grupo de edad más afectado fue el de los adolescentes comprendidos en la etapa de pubertad desde los 12 años hasta los 24 años con 23 pacientes; seguido de los pacientes de la tercera década de la vida, esto se debe a varias situaciones para citar algunas, el uso indiscriminado y la facilidad que tienen los adolescentes para conseguir medicamentos; el ser pacientes inmunodeprimidos y con algún tipo de depresión lo que favorece el consumo de sustancias no permitidas o con intento suicidas.

En los adultos el mayor número de casos se presentó secundario a medicamentos, en forma descendente antifímicos, paracetamol, y en tercer lugar por polifarmacia donde el mayor porcentaje se asocian a paracetamol con otras drogas. La vía de la sustancia fue oral a excepción de un paciente de sexo masculino quien presentó hepatotoxicidad secundario a exposición cutánea a Amonio, Cloro, Trementina, Bencina, y Tetracloruro carbono. En los niños el mayor número de casos fue por paracetamol.

Dentro de las presentaciones clínicas el mayor número de pacientes cumplió criterios para hepatitis aguda en niños de los que 2 pacientes fallecieron secundario a ingesta de hongos. En los adultos fue hepatitis fulminante; de los cuales 8 fallecen; secundaria a las ingestas de: 4 pacientes por paracetamol, 1

paciente por ingesta de hongos, 1 paciente por herbolaria, 1 paciente por antifímicos, 1 paciente por tetracloruro carbono. Por los datos obtenidos anteriormente es de gran importancia realizar medidas preventivas por el uso indiscriminado de paracetamol ya que al ser un medicamento de venta libre sin receta médica; de bajo costo; fácil de obtener; se deben proponer campañas informativas o una leyenda en el producto de los efectos de la sobredosificación y la asociación de este medicamento con otras sustancias que pueden potencializar su efecto y así ser nocivo para la salud. Además de concientizar el no exponerse a ingerir hongos silvestres por uso recreativo o para alimentación en los grupos familiares.

Cabe recalcar además que el contar con áreas de Toxicología y Vigilancia Epidemiológica, además de la clínica de Hígado, en el Hospital Juárez de México como centro de atención y referencia, junto con los programas de difusión por las distintas vías y medios de comunicación han permitido aumentar el número de casos atendidos por esta patología, además de mejorar las condiciones generales de este tipo de pacientes con lo que disminuye la morbi-mortalidad de los pacientes atendidos.

12. CONCLUSIONES

Se encontró en el Hospital Juárez en un periodo de 12 años un total de 79 casos de hepatotoxicidad por medicamentos, suplementos alimenticios y/o herbolaria, de los cuales 63 pacientes eran adultos y 16 niños, el fármacos que causó más casos de HTX en los adultos fueron los antifímicos y en los niños el paracetamol.

La mayoría de pacientes con Hepatotoxicidad por Fármacos es por uso de Antifímicos y Paracetamol, presentándose en la mayoría de los casos como una Hepatitis Aguda, y con un patrón colestásico y mixto.

El medicamento que causó mayor cantidad de fallecimientos en los pacientes adultos fueron 4 por antifímicos, 4 por paracetamol, 2 por herbolaria, 1 por ingesta de hongos, 1 por inhalación de tetracloruro carbono, en cuanto a los menores de edad los dos fallecimientos fueron por ingesta de hongos.

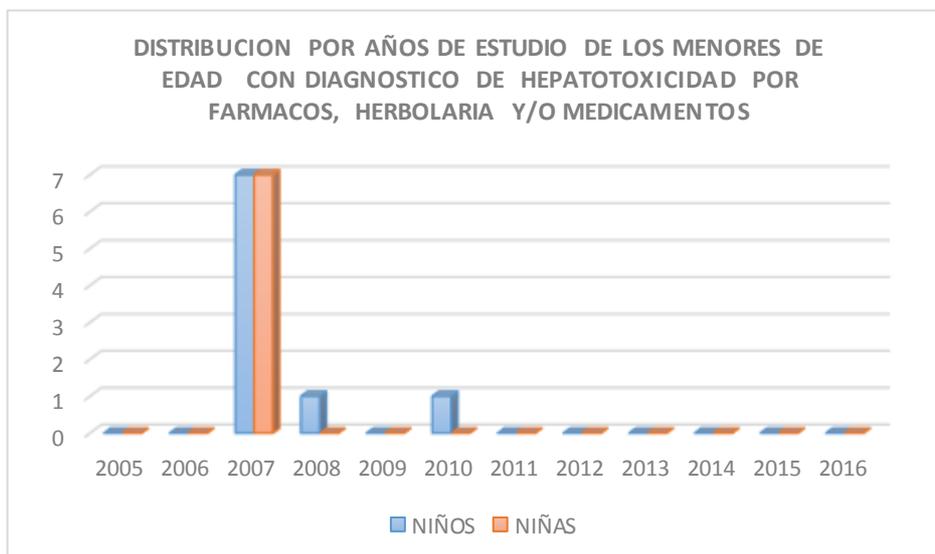
En conclusión, con base a los resultados obtenidos sugiero que se realice una investigación multicéntrica de manera prospectiva, que nos permita conocer cuál es la incidencia de hepatotoxicidad por fármacos en nuestro país, y proponer medidas de salud pública que disminuyan la morbi-mortalidad por esta causa.

No se cuenta con un registro de casos de Hepatotoxicidad por fármacos en nuestro Hospital por lo que se sugiere la implementación de este registro por el servicio de Epidemiología en donde se contemplen a los servicios involucrados como son: Urgencias adultos, Urgencias Pediátricas, Gastroenterología, Toxicología, Infectología, Medicina Interna que nos permitan conocer la real casuística de nuestro hospital y dictaminar de esta forma protocolos de estudios y tratamientos para disminuir la mortalidad.

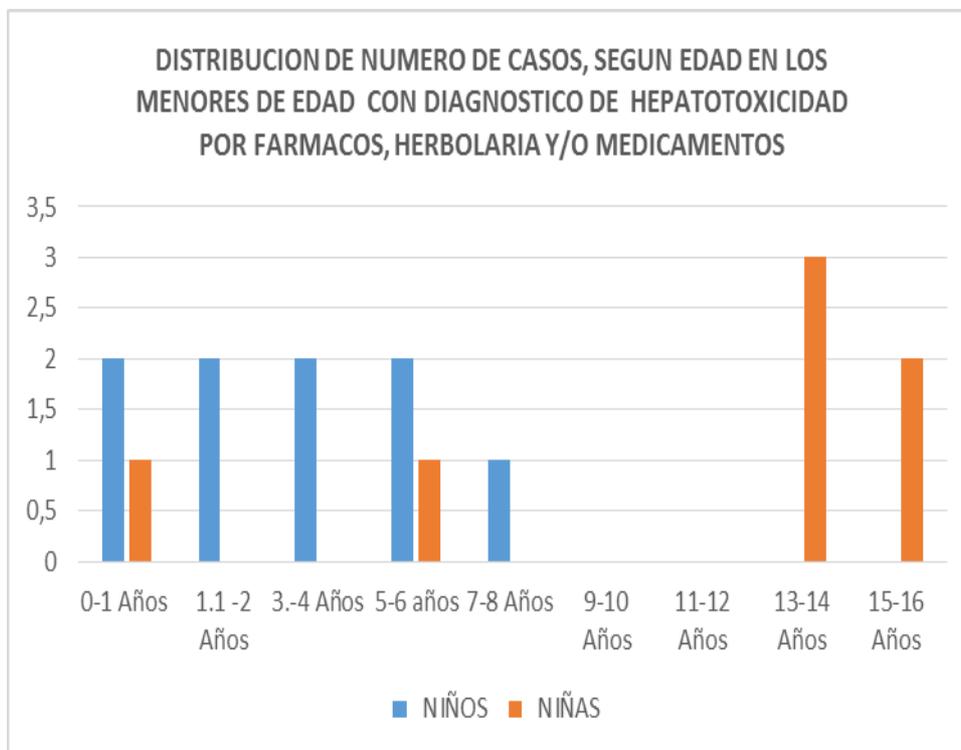
Este trabajo abre espacios para otros temas de investigación, como es el conocer que hay un número considerable de pacientes con hepatotoxicidad por antifímicos por lo que se debe de hacer un estudio epidemiológico de las características poblacionales de estos pacientes; y así poder predecir cuales son los pacientes con susceptibilidad a hepatotoxicidad por antifímicos.

13. ANEXOS

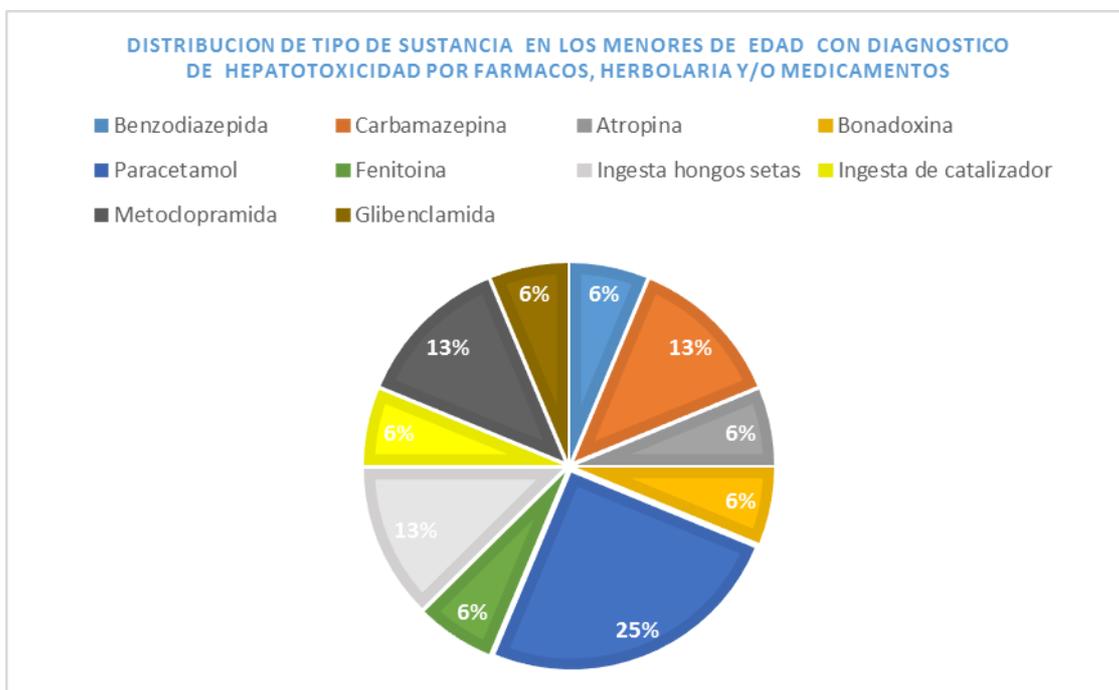
ANEXO Nº 1



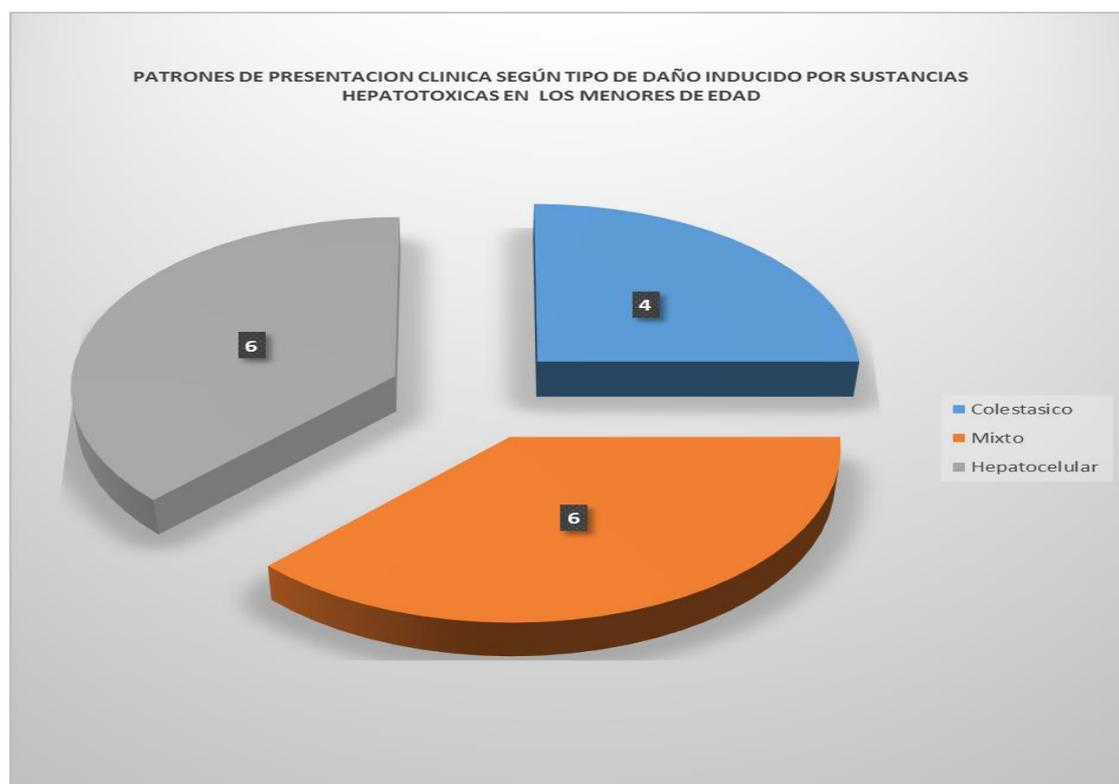
ANEXO Nº 2



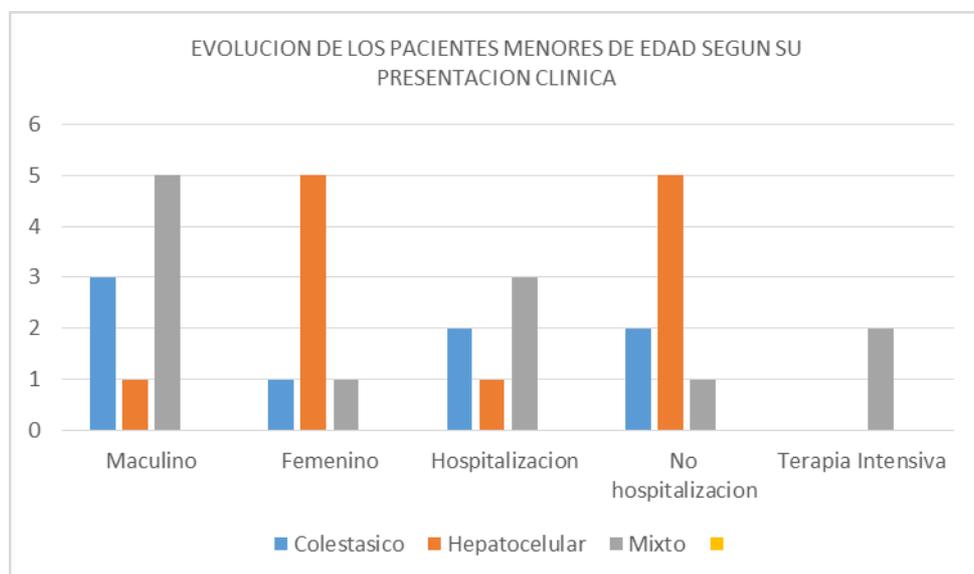
ANEXO Nº 3



ANEXO Nº 4

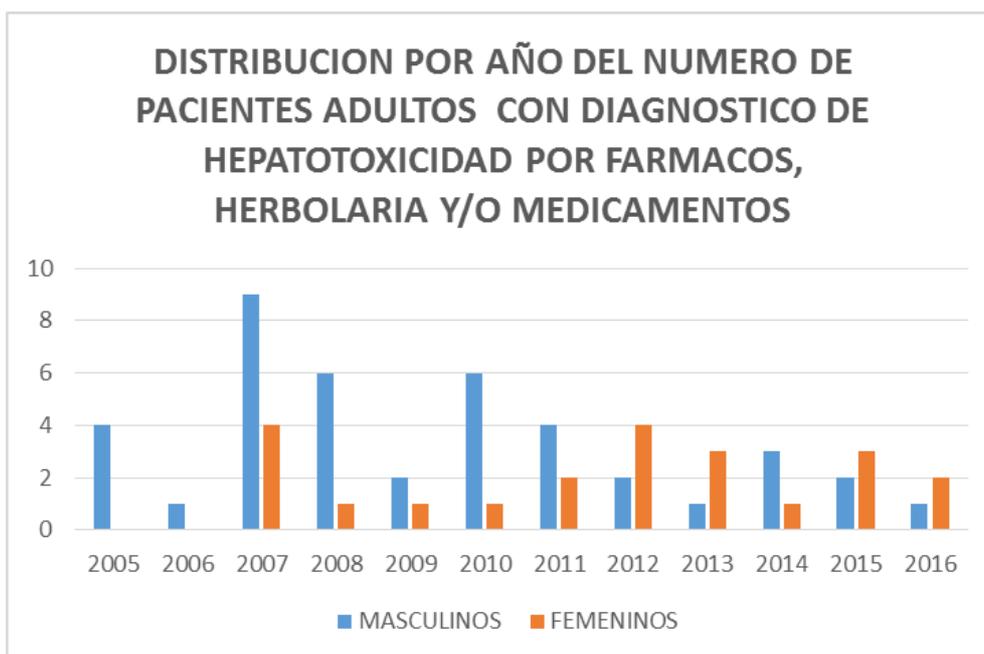


ANEXO Nº 5

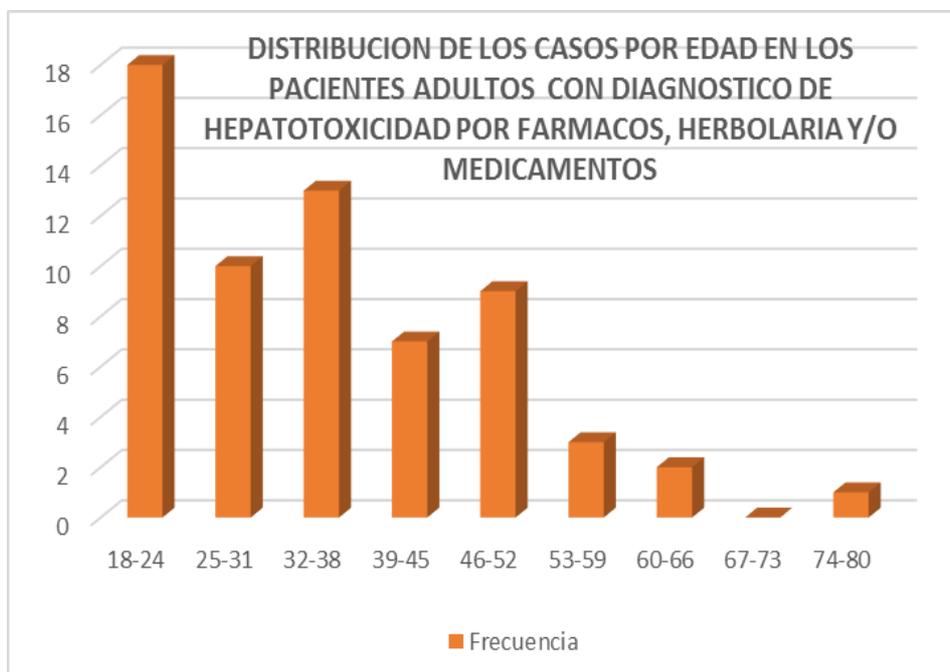


Resultado en los mayores de edad:

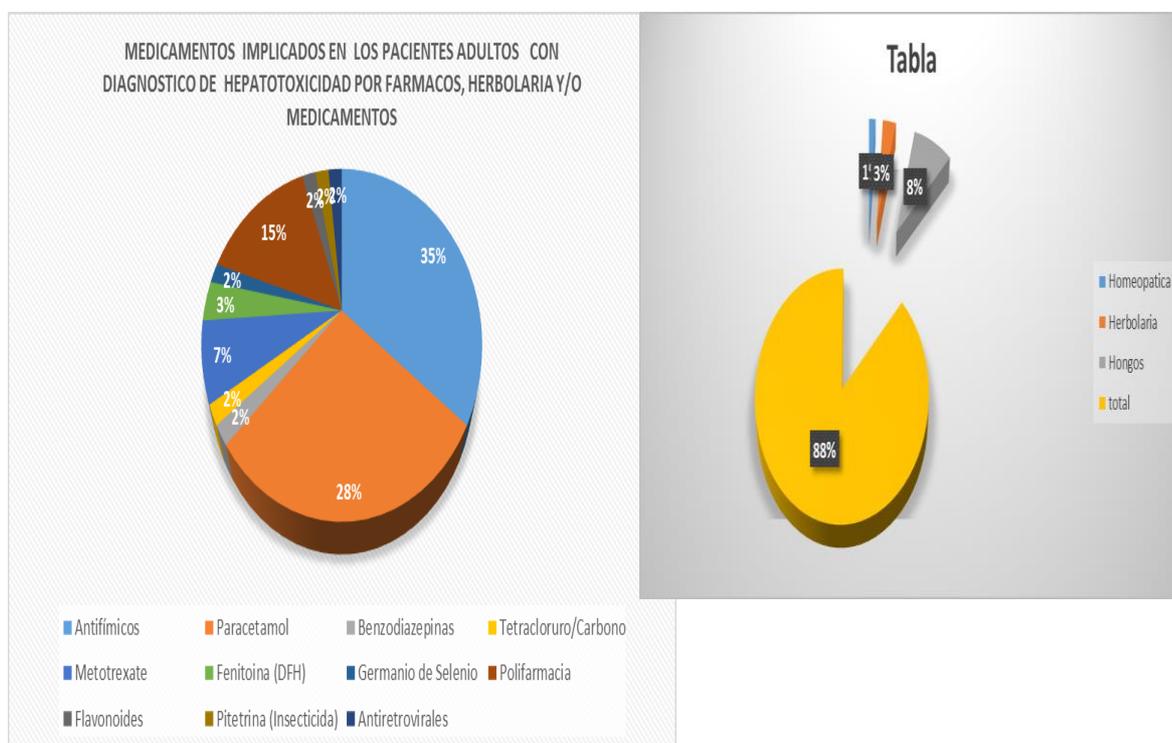
ANEXO Nº 6



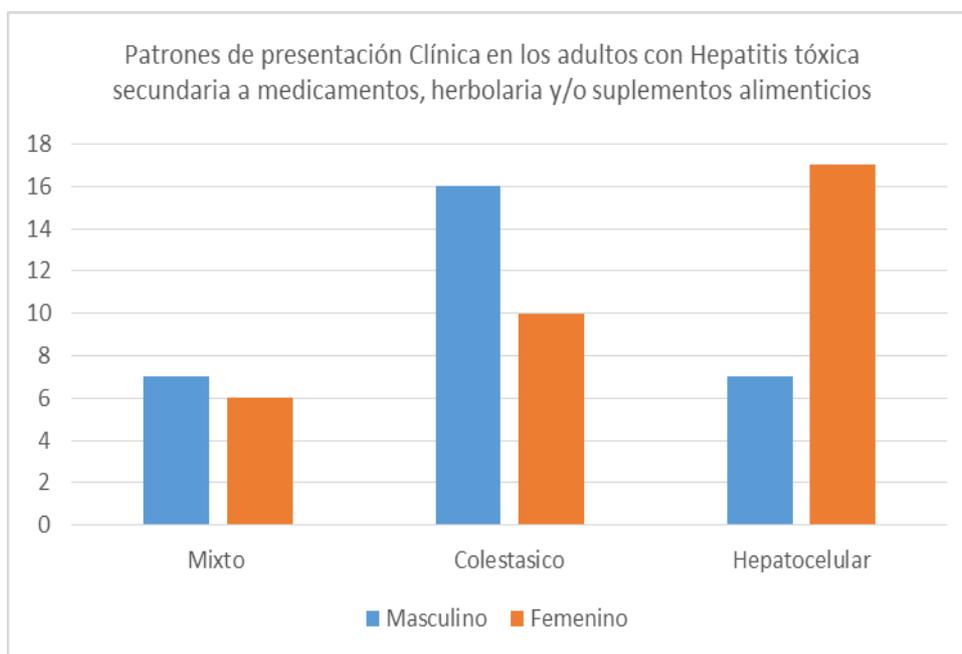
ANEXO Nº 7



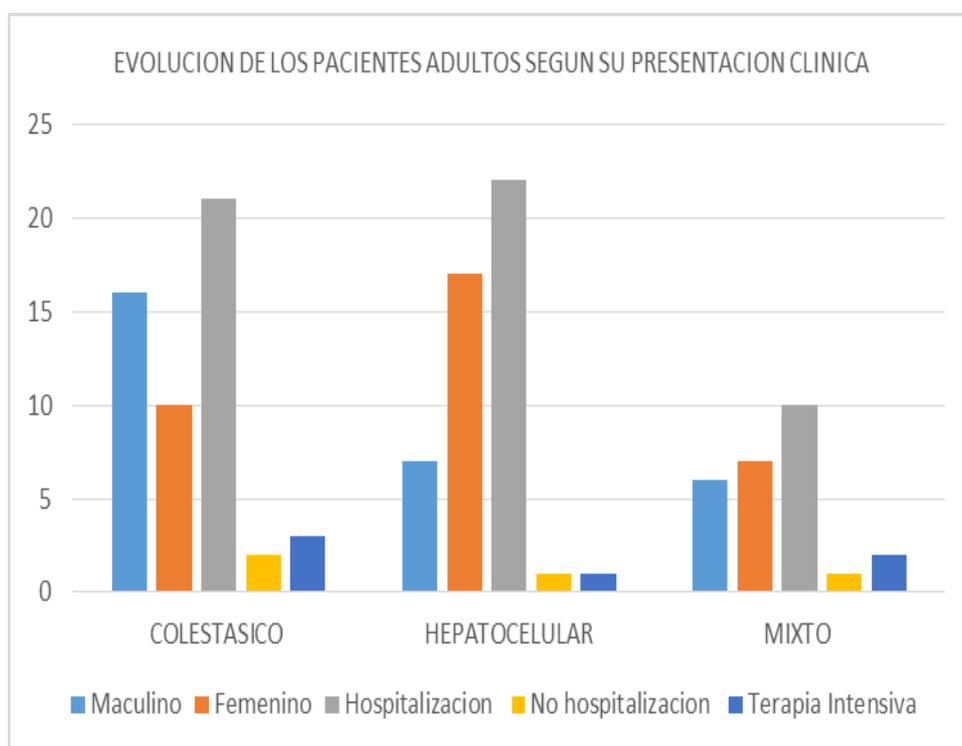
ANEXO Nº 8



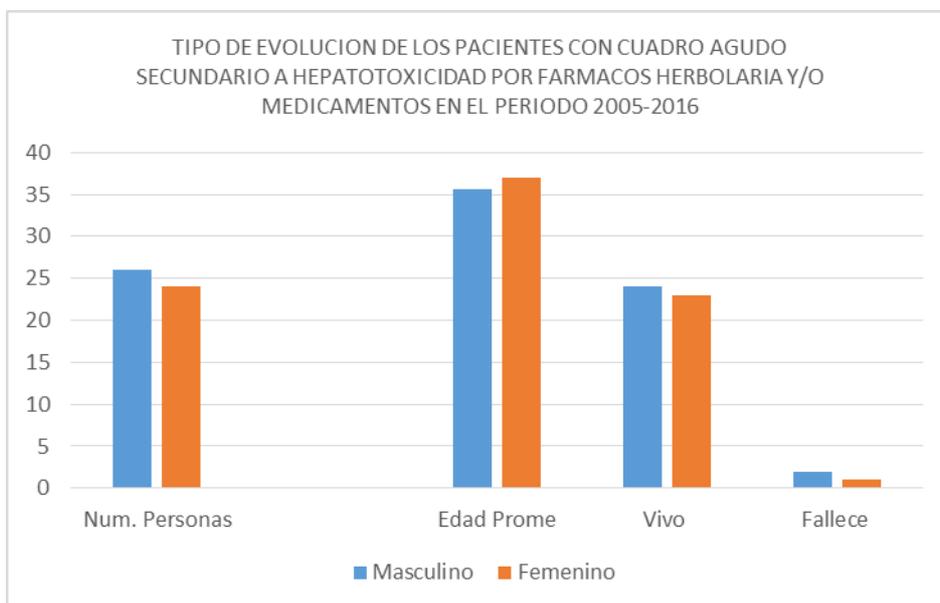
ANEXO Nº 9



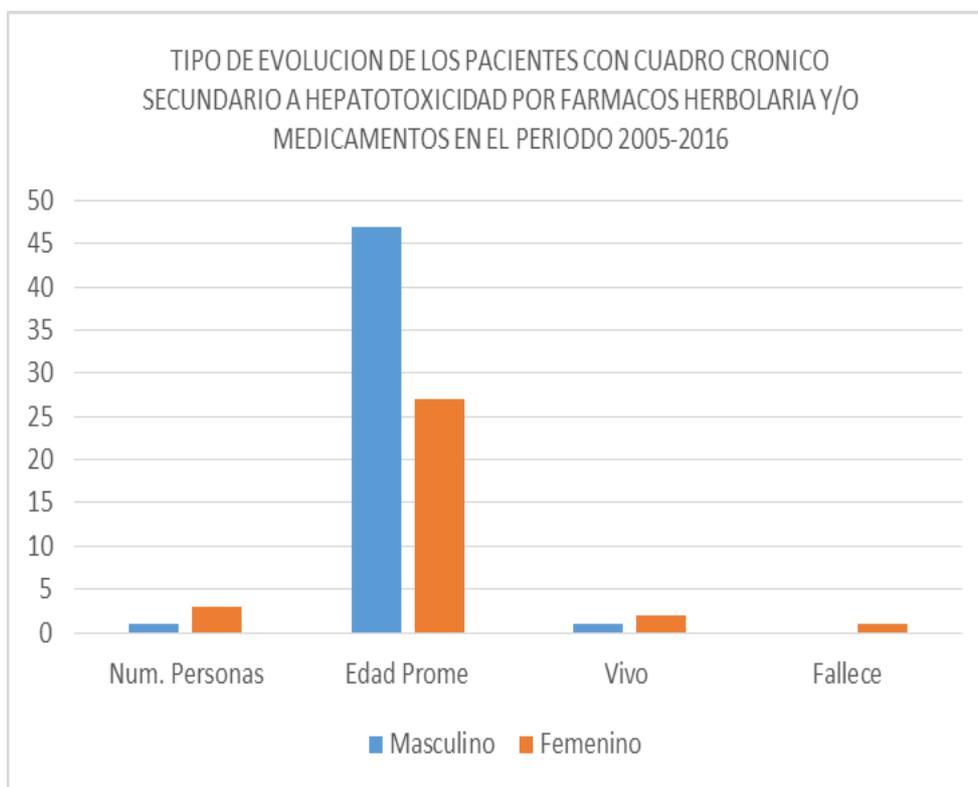
ANEXO Nº 10



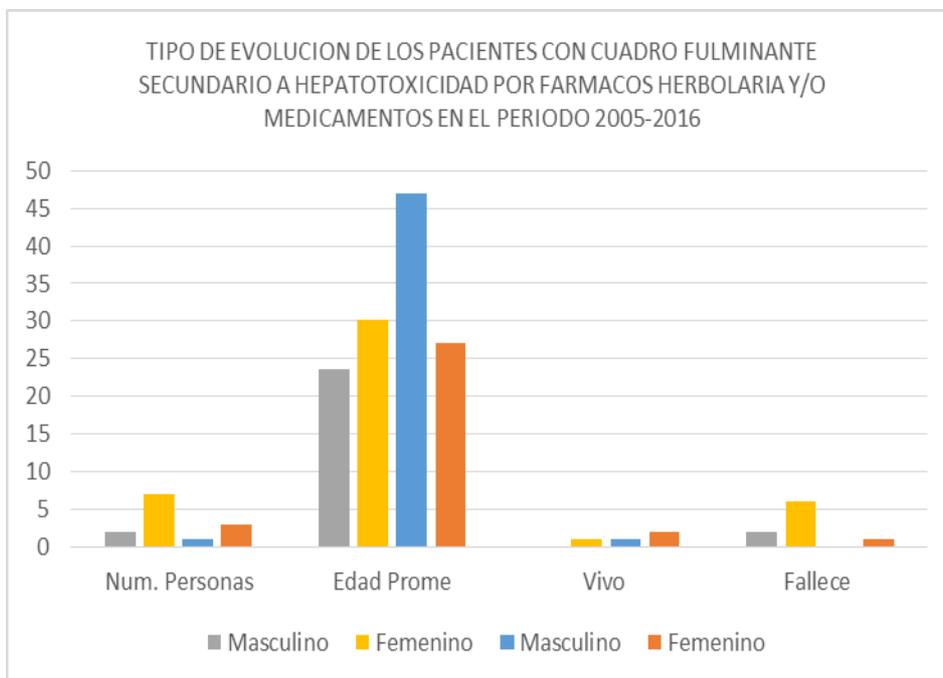
ANEXO N° 11



ANEXO N° 12



ANEXO N° 13



ANEXO N 14



14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Farrel GC. Hepatopatía causada por fármacos, anestésicos y toxinas. En: Sleisenger y Fordtran eds. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas: Fisiopatología diagnóstico y tratamiento. 7ª ed. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2004. p. 1486-1537.
2. Dossing M, Sunne J. Drug induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. Drug Saf. 1993; 9:441-9.
3. Francisco Tejada Cifuentes, Hepatotoxicidad por Fármacos. Albacete, España. www.revclinmedfam.com/PDFs/006f52e9102a8d3be2fe5614f42ba989.pdf. REV CLÍN MED FAM 2010; 3 (3): 177-191
4. Nierenberg DW. "Did this drug cause my patient's hepatitis?" and related questions. Ann Intern Med. 2002; 136:480-3.
5. Rocío del Pilar López Panqueva, MD.1 A, Aspectos morfológicos de la enfermedad hepática inducida por drogas/Morphological Issues of Drug Induced Liver Disease ; Rev Col Gastroenterol / 29 (4) 2014
6. Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, Shah A, Navarro V; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Drug Saf. 2017 May 29. doi: 10.1007/s40264-017-0547-9.
7. Au J.S., Navarro V.J., Rossi S. Review article: Drug induced liver injury—Its pathophysiology and evolving diagnostic tools. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011;34:11–20. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04674.x.
8. Lu, R. J., Zhang, Y., Tang, F. L., Zheng, Z. W., Fan, Z. D., Zhu, S. M. ... & Liu, N. N. (2016). Clinical characteristics of drug-induced liver injury and related risk factors. Experimental and Therapeutic Medicine, 12(4), 2606-2616.
9. Vieyle Cortez-Gallardo¹, Juan P. Macedo-Ceja¹, Mauricio Hernández-Arroyo¹, Gabriel Arteaga-Aureoles¹, Diana Espinosa-Galván¹, Juan F. Rodríguez-Landa; Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas. Rev Biomed 2004; 15:123- 136.
10. Brailowsky S. Las sustancias de los sueños: neuropsicofarmacología. México: Fondo de Cultura Económica; 1995.
11. De Sahagún B. Historia General de las Cosas de la Nueva España. México:Porrua; 1982.
12. De la Cruz M. Libellus de medicinalibus indorum herbis. Traducción latina de Juan Badiano. Versión española con estudios y comentarios por diversos autores. México: Ediciones del Instituto Mexicano del Seguro Social; 1964.
13. Vieyle Cortez-Gallardo¹ , Juan P. Macedo-Ceja¹ , Mauricio Hernández-Arroyo¹ , Gabriel Arteaga-Aureoles¹ , Diana Espinosa-Galván¹ , Juan F. Rodríguez-Landa
14. Primera Conferencia Internacional sobre Promoción de la Salud: "Carta de Ottawa para la Promoción de la Salud". Organización Mundial de la Salud 1986. Páginas 1-2.

15. Declaración de Principios. Autocuidado, incluida la Automedicación Responsable. El papel del Farmacéutico. International Pharmaceutical Federation. Septiembre 1996. Páginas 1-5.
16. Declaración conjunta por la Federación Farmacéutica Internacional y la Industria Mundial de la Automedicación Responsable. Automedicación Responsable. Aprobado por la FIP Council in The Hague. Septiembre 1998. Páginas 1-2.
17. Nigenda, G.; Mora, G.; Aldama, S. y Orozco, E. (2001): La práctica de la medicina tradicional en América Latina y el Caribe: el dilema entre regulación y tolerancia. *Salud Pública Mex*; 43(1):41-51.
18. Promoción del Uso Racional de los Medicamentos: Componentes Centrales Perspectivas Políticas sobre Medicamentos de la OMS. Septiembre 2002. OMS, Ginebra. Páginas 1-6.
19. Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005. Organización Mundial de la Salud (OMS) Ginebra. Páginas 1-13, 28, 57, 78.
20. Angeles, P.; Medina, F. y Molina, J.(1992): Automedicación en Población Urbana de Cuernavaca, Morelos. *Salud Pública Méx.* 34(5): 1-6.
21. Taddei, G.; Santillán, M.; Romero, J. y Romero, M. (1999): Aceptación y uso de herbolaria en medicina familiar. *Salud Pública Méx.* 41(3):1-3.
22. Hacia una Política Farmacéutica Integral para México, Primera Edición SSA. México, 2005. Páginas 49-53, 105-109.
23. Berenzon, S.; Ito-Sugiyama, E. y Vargas, L.(2006): Enfermedades y padeceres por los que se recurre a terapeutas tradicionales de la Ciudad de México. *Salud Pública Mex.*48(1);45-56.
24. Soto, E. y Nava, Y.(2004): Patrones de autoatención y automedicación entre la población estudiantil universitaria de la ciudad de Puebla. *Elementos UAEP.*Páginas 43-51.
25. Meseses, A. (2007): Evaluación del patrón de la automedicación de la población que acude a una farmacia comunitaria, en Pachuca, Hgo. Tesis para obtener título de Licenciado en Farmacia. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
26. Tratado de la Medicina Tradicional Mexicana, Tercera Edición, Dr. Mario Rojas
27. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: How often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):558–62.
28. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology.* 2002;36(2):451–5.
29. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier P, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(2):135–43.
30. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt F V, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):947–54.
31. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity

- and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology*. 2014;147(1):96–108.
32. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010;52(2):730–42.
 33. Temple RJ, Himmel MH. Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. *JAMA*. 2002 1; 287:2273-5.
 34. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Gilleminet 7. C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002; 36:451-5.
 35. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR, Grup d'Estudi Multi8. Centeric Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). 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; 37:592-600.
 36. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez 9. LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58:71-80.
 37. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern 11. TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947-54.
 38. Dossing M, Sunne J. Drug induced hepatic disorders. In10. cidence, management and avoidance. *Drug Saf*. 1993; 9:441-9.
 39. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern 11. TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947-54.
 40. Williams R. Classification, etiology, and considerations 12. of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 1996; 16:343-8.
 41. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 1995; 17. 333:1118-27.
 42. Zimmernan HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 1999.
 43. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002;89:1374-1380
 44. Fernando Sierra A. FACG1 Diana del P. Torres P. Enfermedad hepática tóxica inducida por drogas: Revisión sistemática estructurada. *Annals of Hepatology* 2004; 3(1):10-25
 45. MICROMEDEX DISEASEDEX™ General Medicine Clinical Reviews. Drug-induced liver disease – Chronic.
 46. Victor J. Navarro and John R. Senior. Review article: Drug-Related Hepatototoxicity. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Volume 354:731-739
 47. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002;89:1374-1380.

48. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associate with isoniazid preventative therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA 1999;281:1014-1018
49. FDA Working Group. CDER-PhRMA-AASLD Conference 2000: clinical white paper on drug-induced hepatotoxicity, November 2000.
50. William M. Lee. Review article: Drug-Related Hepatotoxicity. The New England Journal of Medicine. 2003. Volume 349:474-485 Number 5.
51. Bjornsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. 28. Clin Pharmacol Ther 2006; 79:521-8.
52. Maria VA, Victorino RM. Immunological investigation in hepatic drug reactions. Clin Exp Allergy. 1998; 28:71-7.
53. Daniel S. Pratt and Marshall M. Kaplan. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. The New England Journal of Medicine April 27, 2000. Volume 342 Number 17.
54. Zimmerman HJ: Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver, Appleton-Century-Crofts, New York, 1978.
55. A.Segado Soriano, F. Bandrés y F. Gómez-Gallego. Revisión actualización en marcadores biológicos del etilismo. Medicina del Trabajo, 11, 2, marzo-abril 2002 (73-84)
56. Jonathan G. Stine¹ and Naga Chalasani², Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review, Liver International ISSN 1478-3223, I (2015)