

Reporte de casos de lesión hepática inducida por medicamentos en un centro hospitalario de referencia del estado Zulia, Venezuela.

Edgardo Mengual-Moreno^{1,3}, Maribel Lizarzábal-García^{2,3}, María Ruiz-Soler³,
Niniveth Silva-Suarez³, Raúl Andrade-Bellido⁴, Maribel Lucena-González⁵,
Fernando Bessone⁶, Nelia Hernández⁷, Adriana Sánchez⁷ e Inmaculada Medina-Cáliz⁵.

¹Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales, Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

²Postgrado de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

³Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela.

⁴Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga, España.

⁵Servicio de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, España.

⁶Servicio de Gastroenterología, Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Argentina.

⁷Cátedra de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Palabras clave: lesión hepática inducida por medicamentos, hepatotoxicidad, acetaminofén, Ibuprofeno, isoniacida, Herbalife®.

Resumen. La lesión hepática inducida por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés) representa una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con variadas diferencias geográficas. El objetivo del presente estudio fue identificar y caracterizar casos de DILI en un centro hospitalario del estado Zulia, Venezuela. Se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico presuntivo de DILI, del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario, estado Zulia, Venezuela, durante el período Diciembre 2012 a Diciembre 2013. Los principales fármacos implicados con DILI fueron ibuprofeno (n=3; 23,1%), acetaminofén (n=2; 15,4%), isoniacida (n=2; 15,4%) y los productos Herbalife® (n=2; 15,4%). Los casos DILI por ibuprofeno y acetaminofén presentaron un patrón mixto de daño hepático (n=3; 23,1%) mientras que el patrón de la isoniacida fue hepatocelular (n=2; 15,4%). Los criterios de CIOMS/RUCAMS permitieron identificar casos posibles (n=7; 53,9%), probable (n=4; 30,8%) y altamente-probable (n=2; 15,4%) de DILI. Los agentes implicados como probables y altamente-probables fueron amoxicilina/ácido clavulánico, isoniacida, isotretinoína, metotrexate y productos Herbalife®. El

mayor porcentaje de DILI correspondió a casos leves (n=9; 69,3%), con recuperación posterior a suspensión del agente implicado. El consumo de productos Herbalife® se asoció con causalidad probable y fatalidad (n=1; 7,7%). En conclusión, la frecuencia de casos de DILI atendidos por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo fue baja, siendo ibuprofeno, acetaminofén, isoniazida y productos Herbalife® los agentes mayormente implicados. Se recomienda continuar con el registro de casos de forma prospectiva durante un período de seguimiento mayor y propiciar la incorporación de otros centros hospitalarios del estado Zulia y Venezuela.

Cases report of drug-induced liver injury in a reference hospital of Zulia state, Venezuela.

Invest Clin 2015; 56(1): 3 - 12

Keywords: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, acetaminophen, ibuprofen, isoniazid, Herbalife®.

Abstract. Drug-induced liver injury (DILI) is an important cause of morbidity and mortality worldwide, with varied geographical differences. The aim of this prospective, descriptive, cross-sectional study was to identify and characterize cases of DILI in a hospital of Zulia state, Venezuela. Thirteen patients with a presumptive diagnosis of DILI attended by the Department of Gastroenterology, Hospital Universitario, Zulia state, Venezuela, from December-2012 to December-2013 were studied. Ibuprofen (n=3; 23.1%), acetaminophen (n=3; 23.1%), isoniazid (n=2; 15.4%) and Herbalife® products (n=2; 15.4%) were the main drugs involved with DILI. Acetaminophen and ibuprofen showed a mixed pattern of liver injury (n=3; 23.1%) and isoniazid presented a hepatocellular pattern (n=2; 15.4%). The CIOMS/RUCAMS allowed the identification of possible (n=7; 53.9%), probable (n=4; 30.8 %) and highly-probable cases (n=2; 15.4%) of DILI. Amoxicillin/clavulanate, isoniazid, isotretinoin, methotrexate and Herbalife® nutritional products were implicated as highly-probable and probable agents. The highest percentage of DILI corresponded to mild cases that recovered after the discontinuation of the agent involved (n=9; 69.3%). The consumption of Herbalife® botanical products is associated with probable causality and fatality (n=1; 7.7%). In conclusion, the frequency of DILI cases controlled by the Department of Gastroenterology of the Hospital Universitario of Maracaibo was low, being ibuprofen, acetaminophen, isoniazid and products Herbalife® the products most commonly involved. It is recommended to continue with the prospective registration of cases, with an extended follow up monitoring period and to facilitate the incorporation of other hospitals in the Zulia State and Venezuela.

Recibido: 29-06-2014 Aceptado: 20-11-2014

INTRODUCCIÓN

La lesión hepática inducida por medicamentos (DILI, de sus siglas en inglés Drug-Induced Liver Injury) se define como un amplio espectro de alteraciones clínico-bioquímicas, que va desde anomalías en las pruebas hepáticas en ausencia de síntomas, hasta una enfermedad grave como la hepatitis aguda fulminante, pasando por grados variables de hepatopatía, todas ellas producidas por el uso de diversos fármacos utilizados en dosis terapéutica, con exclusión razonable de otras etiologías (1). Más de 1000 diferentes medicamentos y productos de origen botánico han sido descritos como causa de DILI (2). Esta patología en la mayoría de los casos es el resultado de la respuesta metabólica idiosincrática o de reacciones inesperadas a determinadas medicaciones (3).

DILI es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (4, 5). Se estima que la incidencia de DILI a nivel mundial, oscila entre 1 y 10 pacientes por cada 100.000 habitantes y una mortalidad aproximada del 10% de los casos (6-8). Es importante destacar la marcada variabilidad geográfica encontrada entre los diferentes agentes responsables de causar daño hepático (9). Los principales grupos farmacológicos involucrados de DILI en los países occidentales son los antibióticos, fármacos que actúan en el sistema nervioso central y los antiinflamatorios no esteroideos (10). En Asia predomina la hepatotoxicidad inducida por productos de origen botánico, mientras que en la India los fármacos anti-tuberculosos son los agentes más asociados a daño hepático (11, 12).

El diagnóstico de caso de DILI representa un desafío clínico, por su complejidad, ausencia de marcadores específicos de toxicidad que impiden un diagnóstico etiológico preciso y por lo tanto es fundamental la sospecha clínica. Esta entidad amerita

una correcta exclusión diferencial con entidades como hepatopatías agudas y crónicas, razones que podrían explicar probable subregistro de casos que influyen en la epidemiología mundial (12). También existe dificultad para establecer causalidad por la ausencia de un patrón de oro para el diagnóstico y amplia variabilidad étnica. Además, existen serias implicaciones comerciales debido a que la identificación de casos de DILI supone una alerta internacional que involucraría regulaciones por parte de las agencias internacionales que exigirían a la industria farmacéutica a retirar sus productos del mercado (13).

Actualmente, se ha despertado un interés internacional de caracterizar factores de riesgo asociados, estandarización de criterios de causalidad, perfil genético y molecular que permitan mejorar el diagnóstico, así como estudios epidemiológicos (14). En tal sentido, el objetivo fue identificar y caracterizar casos de DILI en el Hospital Universitario de Maracaibo, estado Zulia, Venezuela, durante el período Diciembre 2012 a Diciembre 2013. Este estudio se enmarca en los lineamientos del protocolo Hispano-Latino Americano de registro de casos de DILI como parte de una iniciativa internacional de creación de una red multidisciplinaria y multicéntrica (15).

PACIENTES Y MÉTODOS

Es un estudio prospectivo donde se incluyeron pacientes adultos del Servicio de Gastroenterología Hospital Universitario de Maracaibo del estado Zulia, Venezuela (Centro Regional de Referencia de Gastroenterología, Endoscopia y Hepatología), durante el período Diciembre 2012 y Diciembre 2013, con sospecha de hepatotoxicidad por medicamentos y productos de origen botánico, y que aceptaron participar mediante la firma del consentimiento informado. Una vez identificada la sospecha de

hepatotoxicidad se realizó una historia clínica completa que incluía una revisión detallada sobre exposición de medicamentos utilizando criterios internacionales (16).

La imputabilidad de un fármaco en la producción de lesión hepática se evaluó aplicando la escala de CIOMS/RUCAMS (Council of International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method) (17). Se excluyeron de enfermedad hepática: etílica, hepatitis viral por virus A, B y C, CMV, EBV, hemocromatosis, enfermedades autoinmunes (ANA, AMA y Anti-DNA) y obstrucción biliar (ecografía abdominal o resonancia magnética). El tipo de patrón bioquímico se definió como hepatocelular, colestásico o mixto dependiendo de los valores del cociente entre el valor de la alanina aminotransferasa sérica y la fosfatasa alcalina. Un valor de $R \geq 5$ se definió como daño hepatocelular, $R \leq 2$ como colestásico y cuando la proporción R está entre los valores 2 y 5 se habla de daño mixto (16, 18).

La clasificación de la gravedad se basó en síntomas como ictericia, la necesidad de hospitalización, los signos de insuficiencia hepática, la muerte o la necesidad de trasplante hepático: leve, moderado, moderado-grave, grave y fatal (14). Los resultados se expresan como cifras absolutas en números y porcentajes.

RESULTADOS

En la Tabla I, se resumen las características clínicas más relevantes de 13 pacientes adultos con diagnóstico presuntivo de DILI atendido por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo del estado Zulia, Venezuela, durante el período entre Diciembre 2012 y Diciembre 2013, y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio. Los principales fármacos implicados con casos de DILI fueron ibuprofeno en

dosis elevadas ($n=3$; 23,1%), acetaminofén en dosis elevadas ($n=2$; 15,4%), seguido del medicamento antituberculoso tipo isoniacida ($n=2$; 15,4%) y los productos nutricionales de origen botánico marca Herbalife® ($n=2$; 15,4%).

En cuanto a la edad, esta variable tuvo un comportamiento peculiar debido a que se asoció con el tipo de medicamento consumido y la aparición de casos de DILI en los pacientes estudiados. En pacientes menores de 50 años un mayor porcentaje de casos de DILI se implicó con consumo de medicamentos tipo acetaminofén e ibuprofeno ($n=4$; 30,8%).

En relación al patrón bioquímico, ibuprofeno y acetaminofén presentaron un patrón mixto ($n=3$; 23,1%) y la isoniacida fue el medicamento con patrón hepatocelular ($n=2$; 15,4%). Otros con patrón hepatocelular fueron los productos nutricionales Herbalife® y el metrotrexate. El patrón colestásico estuvo asociado con medicamentos como sirolimus, isotretinoína, amoxicilina/ácido clavulánico y productos nutricionales de origen botánico marca Herbalife®.

Los criterios de la Escala RUCAMS/CIOMS permitieron identificar casos posibles ($n=7$; 53,9%), probable ($n=4$; 30,8%) y altamente probable ($n=2$; 15,4%) de DILI. Entre los agentes implicados como probables y altamente probables de DILI se identificaron a medicamentos como amoxicilina/ácido clavulánico, isoniacida, isotretinoína, metrotrexate y productos nutricionales Herbalife®. Los medicamentos como ibuprofeno, acetaminofén, sirolimus y los productos Herbalife® fueron identificados como agentes posibles de DILI.

En cuanto a la severidad, el mayor porcentaje de pacientes estudiados correspondió a casos leves ($n=9$; 69,3%), cuyo desenlace fue recuperación después de la suspensión del agente implicado, sin riesgo de mortalidad y por lo tanto no requirió hospitalización. Los casos moderados y modera-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS CON DILI POR MEDICAMENTOS Y SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

n	Edad/ sexo	Comorbilidades	Agente implicado/ duración	Pico máximo de Bioquímica Hepática			Patrón Bioquímico	Causalidad*	Días entre aparición y desenlace del evento	Severidad	Desenlace
				ALT (U/L)	FA (U/L)	BT (mg/dL)					
1	51/F	Sarcoidosis, hipertensión arterial	Metroxate/ 12 meses	214	68	1,0	HC	Probable	120	Leve	Recuperación
2	52/F	Tuberculosis Latente	Isoniacida/ 3 meses	1004	84	0,85	HC	Altamente Probable	90	Leve	Recuperación
3	35/F	Tuberculosis Latente	Isoniacida/ 3 meses	389	73	0,63	HC	Probable	60	Leve	Recuperación
4	52/F	Obesidad Mórbida	Herbalife® F1 Nutritional Shake Mix / 1 mes	443	144	14,95	HC	Probable	7	Fatal	Muerte: falla hepática
5	24/F	No	Isotretinoína/ 2 meses	168	317	3,10	CE	Probable	70	Moderada	Recuperación
6	53/F	No	Ibuprofeno/ 1 meses	111	120	0,90	Mixto	Posible	50	Leve	Recuperación
7	23/M	No	Acetaminofén/ 1 meses	145	113	0,48	Mixto	Posible	90	Leve	Recuperación
8	38/M	No	Acetaminofén/ 1 mes	172	173	0,90	Mixto	Posible	30	Leve	Recuperación
9	18/M	No	Ibuprofeno/ 8 días	4400	366	11,4	HC	Posible	20	Moderada	Recuperación
10	39/M	Obesidad	Ibuprofeno/ 1 mes	73	203	0,80	CE	Posible	90	Leve	Recuperación

TABLA I (Continuación)

n	Edad/ sexo	Comorbilidades	Agente implicado/ duración	Pico máximo de Bioquímica Hepática		Patrón Bioquímico	Causalidad*	Días entre aparición y desenlace del evento	Severidad	Desenlace	
				ALT (U/L)	FA BT (mg/dL)						
11	63/M	No	Amoxicilina 500 mg + Ácido Clavulánico 125 mg/ 10 días	66	629	36,12	CE	Altamente Probable	60	Moderada- Grave	Ameritó Hospitalización, luego Recuperación
12	18/M	Trasplantado renal	Sirolimus/3 meses	73	120	1,48	CE	Posible	70	Leve	Recuperación
13	36/M	HIV	Herbalife® F1 Nutritional Shake Mix/3 meses	78	169	0,35	CE	Posible	60	Leve	Recuperación

HC: Hepatocelular; CE: colestasis. *Escala CIOMS/RUCAMS.

dos-graves representaron un riesgo elevado de letalidad, por lo que requirieron un seguimiento más estricto y predominio de casos sintomáticos con ictericia marcada. El consumo de productos Herbalife® se asoció con fatalidad y cuyo desenlace fue la muerte por falla hepática fulminante (n=1; 7,7%).

DISCUSIÓN

El presente estudio es un reporte de casos en un Centro Hospitalario del estado Zulia, Venezuela, el cual que demuestra que la frecuencia de casos nuevos de DILI fue baja = 13 casos nuevos/10.000 atendidos servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo en un año x 100% (<1%). Sin embargo estas cifras coinciden con la incidencia hospitalaria recientemente reportado (19).

En cuanto al tipo medicamento implicado, una variedad de medicamentos y suplementos nutricionales se asociaron con DILI en el Centro Hospitalario del Estado Zulia. Ibuprofeno y acetaminofén estuvieron mayormente involucrados con casos leve posibles de DILI y predominantemente utilizado en pacientes menores de 50 años. Diversos estudios han establecido que ibuprofeno y acetaminofén son el principal agente implicado con casos de DILI, principalmente en dosis elevadas o superior a la terapéutica (lesión hepática dependiente de la dosis), siendo los individuos jóvenes el grupo de edad más susceptible en población con alto porcentaje de automedicación (20, 21). Los mecanismo por los cuales ibuprofeno y acetaminofén producen daño hepático han sido bien caracterizados por décadas (22).

La isoniacida es un medicamento bactericida aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea para tuberculosis latente en mono dosis diarias 300 mg por 9 meses y terapia para tuberculosis activa

combinada con rifampicina, pirazinamida y etambutol diaria durante 2 meses (primera fase) y 4 meses (segunda fase) (23). Este fármaco es efectivo contra microorganismos intracelulares y extracelulares, al inhibir la síntesis de ácido micólico en la pared de la bacteria (24). La isoniacida es metabolizada en el hígado por dos principales vías que involucrada la enzima N-acetiltransferasa 2 y amidasa (24). Esta última enzima transforma la droga en hidracina, con posterior conversión por la citocromo P450 reductasa en radicales libres nitrogenados que al parecer propician el daño celular (25). En pacientes con tuberculosis latente como los del presente estudio, los efectos hepatotóxicos por isoniacida fueron leves dentro de los primeros 3 meses de inicio del tratamiento en mujeres mayores de 35 años, contrario a otros estudios que reportan mayor mortalidad (26).

En relación al tratamiento en pacientes con tuberculosis latente que ameriten y con hepatotoxicidad previa reportada por isoniacida, existen alternativas posibles: reinicio del tratamiento con isoniacida una vez que el efecto toxico ha sido resuelto con monitoreo periódico de la función hepática (27) o uso de medicamentos de segunda línea para tuberculosis como estreptomycin, capreomicina, cicloserina y las quinolonas (28). Particularmente, los efectos hepatotóxicos de las quinolonas son usualmente leves y reversibles.

La relación causal de hepatotoxicidad por productos Herbalife® es mundialmente controversial. Existe un incremento del consumo mundial como suplementos nutricionales por ser naturales y seguros, aunque también algunos estudios han reportado presuntos casos de hepatotoxicidad (29). Sin embargo, no existe hasta ahora relación fehaciente que permita restricciones en el uso de estos productos: por ser productos nutricionales no se conocen los ingredientes exactos, ni mucho menos las ra-

ziones por las cuales algunos individuos desarrollan hepatotoxicidad y otros no (30, 31). En el presente estudio se presentó un caso con fatalidad (7,7%) y causalidad probable asociada al uso de productos tipo merengada para adelgazar durante un período mayor a un mes, coincidiendo con lo previamente reportado (30-33). Contrariamente, otro caso (7,7%) presentó una causalidad posible y leve. No obstante, se presentan casos asociados a comorbilidad (Ej. obesidad) los cuales podrían haber influenciado un mayor daño hepático, aspecto que amerita futuras investigaciones.

Otros fármacos probables y altamente-probables implicados en DILI en este estudio según la Escala de CIOMS/RUCAMS fueron amoxicilina/ácido clavulánico, isotretinoína y metotrexate. Un estudio importante reciente realizado en los Estados Unidos demostró que la principal causa de DILI fueron producidos por medicamentos prescritos tipo antibióticos (45,5%) (8). La isotretinoína, es un derivado de Vitamina A utilizado para el tratamiento del acné y con potencial efecto tóxico (34) mientras que el metotrexate es un fármaco inmunomodulador empleado en patologías autoinmunes con potencial de daño renal y hepático, por lo que existen protocolos establecidos para el seguimiento de toxicidad hepática (35).

Es importante mencionar que entre las virtudes del presente estudio es que es de tipo prospectivo, reciente, regional y con un protocolo aprobado por una red Hispano Latinoamericano de Hepatotoxicidad y realizado en un centro hospitalario de referencia en patologías hepáticas validado internacionalmente (15). Entre las desventajas, se pueden mencionar que es un estudio realizado en un solo centro por lo tanto la muestra estudiada fue pequeña, por lo que los resultados no podrían ser extrapolados a la población del estado Zulia y mucho menos del país. Otra desventaja es que a nin-

guno de los casos le fue realizado biopsias hepáticas. En relación a la biopsia hepática, a pesar de su gran valor en el patrón característico y la correlación clínica, en la actualidad algunos expertos recomiendan la subutilización de dicha técnica, siendo reservada a casos de duda diagnóstica y cuyo procedimiento brinde un beneficio para el paciente, cobrando mayor relevancia la correlación cronológica, exposición y mejoría al retirar al agente implicado (36).

En tal sentido, es necesario propiciar la inclusión de otras instituciones públicas y privadas de la región y de Venezuela para caracterizar aspectos epidemiológicos y los factores de riesgos de la población, lo cual permitirá establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas tendientes a mejorar el manejo de los casos de DILI, particularmente en casos donde el tratamiento médico de la patología de base es mandatorio como en el caso particular de la tuberculosis y las enfermedades autoinmunes. Así mismo es importante estudiar el comportamiento de los productos nutricionales de origen botánico en la población probablemente susceptible a casos de DILI.

En conclusión, la frecuencia de casos de DILI atendidos por el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo fue baja asociada a una amplia variedad de fármacos y suplementos nutricionales, siendo ibuprofeno, acetaminofén, isoniacida y productos Herbalife®, los agentes mayormente implicados.

REFERENCIAS

1. **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):558-562.
2. **Kaplowitz N.** Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(6):489-499.

3. **Daly A.** Drug-induced liver injury: past, present and future. *Pharmacogenomics* 2010; 11(5):607-611.
4. **Fontana R, Watkins P, Bonkovsky H, Chalasani N, Davern T, Serrano J.** Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf* 2009; 32(1): 55-68.
5. **Davern T, Chalasani N.** Drug-induced liver injury in clinical trials: as rare as hens' teeth. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(5): 1159-1161.
6. **De Abajo F, Montero D, Madurga M, García L.** Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58(1):71-80.
7. **Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C.** Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36(2):451-455.
8. **Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J.** Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135(6):1924-1934.
9. **Suzuki A, Andrade R, Bjornsson E, Lucena M, Lee W, Yuen N.** Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf* 2010; 33(6):503-522.
10. **Andrade R, Lucena M, Fernández M, Pelaez G, Pachkoria K, García E.** Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129(2):512-521.
11. **Suk K, Kim D.** Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18(3):249-257.
12. **Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers W, Sandeep M, Karanth D, Adarsh C.** Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(11):2396-2404.
13. **García M, Stephens C, Lucena M, Fernández A, Andrade R, Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos GEHAM).** Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 55(3):683-691.
14. **Aithal G, Watkins P, Andrade R, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H.** Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6):806-815.
15. **Bessone F, Hernandez N, Dávalos M, Paraná R, Schinoni MI, Lizarzabal M.** Building a Spanish-Latin American network on drug induced liver injury: much to get from a joint collaborative initiative. *Ann Hepatol* 2012; 11(4):544-549.
16. **Bénichou C.** Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11(2): 272-276.
17. **Lucena M, Camargo R, Andrade R, Perez C, Sanchez F.** Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33(1):123-130.
18. **Fontana R, Seeff L, Andrade R, Björnsson E, Day C, Serrano J.** Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010; 52(2):730-742.
19. **Suk K, Kim D, Kim C, Park S, Yoon J, Kim Y.** A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9):1380-1387.
20. **Argentieri J, Morrone K, Pollack Y.** Acetaminophen and ibuprofen overdose. *Pediatr Rev* 2012; 33(4):188-189.
21. **Bennett W, Turmelle Y, Shepherd R.** Ibuprofen-induced liver injury in an adolescent athlete. *Clin Pediatr* 2009; 48(1):84-86.
22. **Bunchorntavakul C, Reddy K.** Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17(4):587-607.
23. **Blumberg H, Burman W, Chaisson R, Daley C, Etkind S, Friedman L.** American Thoracic Society/Centers for Disease Con-

- trol and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4):603-662.
24. **Self T, Chrisman C, Baciewicz A, Bronze M.** Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci* 1999; 317(5):304-311.
 25. **Tafazoli S, Mashregi M, O'Brien PJ.** Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 229(1):94-101.
 26. **Fountain F, Tolley E, Chrisman C, Self T.** Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005; 128(1):116-123.
 27. **Saukkonen J, Cohn D, Jasmer R, Schenker S, Jereb J, Nolan C.** An official ATS statement: hepatotoxicity of anti-tuberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8):935-952.
 28. **Migliori G, Raviglione M, Schaberg T, Davies P, Zellweger J, Grzemska M.** Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organisation (WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *Eur Respir J* 1999; 14(4):978-992.
 29. **Elinav E, Pinsker G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E.** Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 2007; 47(4):514-520.
 30. **Schoepfer A, Engel A, Fattinger K, Marbet U, Criblez D, Reichen J.** Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol* 2007; 47(4):521-526.
 31. **Chitturi S, Farrell G.** Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(10):1093-1099.
 32. **Duque J, Ferreiro J, Salgueiro E, Manso G.** Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal slimming products. *Med Clin* 2007; 128(6):238-239.
 33. **Chen G, Ramanathan V, Law D, Funchain P, Chen G, French S.** Acute liver injury induced by weight-loss herbal supplements. *World J Hepatol* 2010; 2(11):410-415.
 34. **McLane J.** Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(5):S188-194.
 35. **Kremer J, Alarcón G, Lightfoot R, Willkens R, Furst D, Williams H.** Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1994; 37(3):316-328.
 36. **Zhang X, Ouyang J, Thung S.** Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17(4): 547-564.