

ICB digital

marzo 2023

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

artículo breve

Toxicidad hepática por medicamentos: cómo mejorar su diagnóstico y monitorización de la seguridad hepática durante el desarrollo clínico

Judith Sanabria-Cabrera, Rocío Moreno-González, Ángela Remesal, Marina Mesa, Elvira Bonilla, M^a Isabel Lucena

próximo número

nº 138 - mayo 2023

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
Farmacología
clínica

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

Toxicidad hepática por medicamentos: cómo mejorar su diagnóstico y monitorización de la seguridad hepática durante el desarrollo clínico

Judith Sanabria-Cabrera, Rocío Moreno-González, Ángela Remesal, Marina Mesa, Elvira Bonilla, M^a Isabel Lucena

Servicio de Farmacología Clínica. UICEC-IBIMA. Plataforma Investigación Clínica SCReN ISCii. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. IBIMA_Plataforma Bionand. Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. Málaga

Introducción

La razón por la que el hígado es vulnerable al efecto tóxico de los medicamentos reside en su papel clave en el destino de los fármacos en el organismo. La lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por su acrónimo en inglés) es una reacción adversa inesperada, polifacética, dependiente del huésped y potencialmente grave al uso de medicamentos convencionales, productos a base de hierbas o suplementos dietéticos, que pone en peligro la seguridad del paciente y representa uno de los trastornos hepáticos más difíciles de predecir, diagnosticar y tratar¹.

Cada año globalmente entre 1 a 1,5 millones de personas sufren hepatotoxicidad. Se estima que los fármacos son responsables de un 2-5% de las hospitalizaciones por ictericia, 10% de los casos de hepatitis en adultos y el 13-17% de los casos de hepatitis fulminante. Un 23% de los casos de hepatotoxicidad clínicamente manifiesta requieren hospitalización y en un 8% las alteraciones del perfil hepático no se resuelven tras la retirada del medicamento. Los grupos farmacológicos más frecuentemente involucrados en DILI son los antimicrobianos, cardiovasculares y musculoesqueléticos; y los compuestos herbales y suplementos dietéticos que contienen anabolizantes androgénicos son responsables de un número creciente de casos de hepatotoxicidad². Sin duda, la toxicidad hepática es un importante problema de salud pública y representa un auténtico desafío al proceso de desarrollo clínico de los medicamentos. Muy pocos fármacos comercializados actualmente (p. ej., paracetamol) producen toxicidad hepática *intrínseca*, predecible y reproducible en modelos animales. La inmensa mayoría de casos ocurren con dosis terapéuticas, representando una reacción *idiosincrásica* del sujeto al fármaco. Existe una tercera variedad de hepatotoxicidad denominada *indirecta*, relacionada con la acción farmacológica del medicamento cuyos ejemplos más reconocibles son la enfermedad hepática inmunomediada inducida por los inhibidores del punto de control inmunitario o la reactivación de una hepatitis B crónica latente en relación con los inmunosupresores, quimioterápicos o tratamientos biológicos³.

El daño hepático tóxico se define, siguiendo recomendaciones de una conferencia internacional de consenso^{4,5,6} en base a criterios de laboratorio sencillos y asequibles, que incluyen la actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) séricas y de la fosfatasa alcalina (FA) expresadas en múltiplos del límite superior de la normalidad (LSN) en el momento de la detección y la relación (R ó nR) entre ambas (ALT o AST/FA) (Figura 1). La gravedad del daño tóxico se gradúa como:

- Leve: ALT/FA alcanza los criterios para DILI* pero la bilirrubina es <2xLSN.
- Moderada: ALT/FA alcanza los criterios de DILI* y la bilirrubina es ≥2xLSN o hepatitis sintomática.

- Grave: ALT/FA alcanza los criterios de DILI*, la bilirrubina es $\geq 2 \times \text{LSN}$, y se asocia a una de las siguientes características: INR (índice internacional normalizado) $\geq 1,5$; ascitis y/o encefalopatía, duración de la enfermedad < 26 semanas y ausencia de cirrosis subyacente; otro fallo orgánico que se considere debido a DILI.
- Fatal o trasplante: Muerte o trasplante debido a DILI.

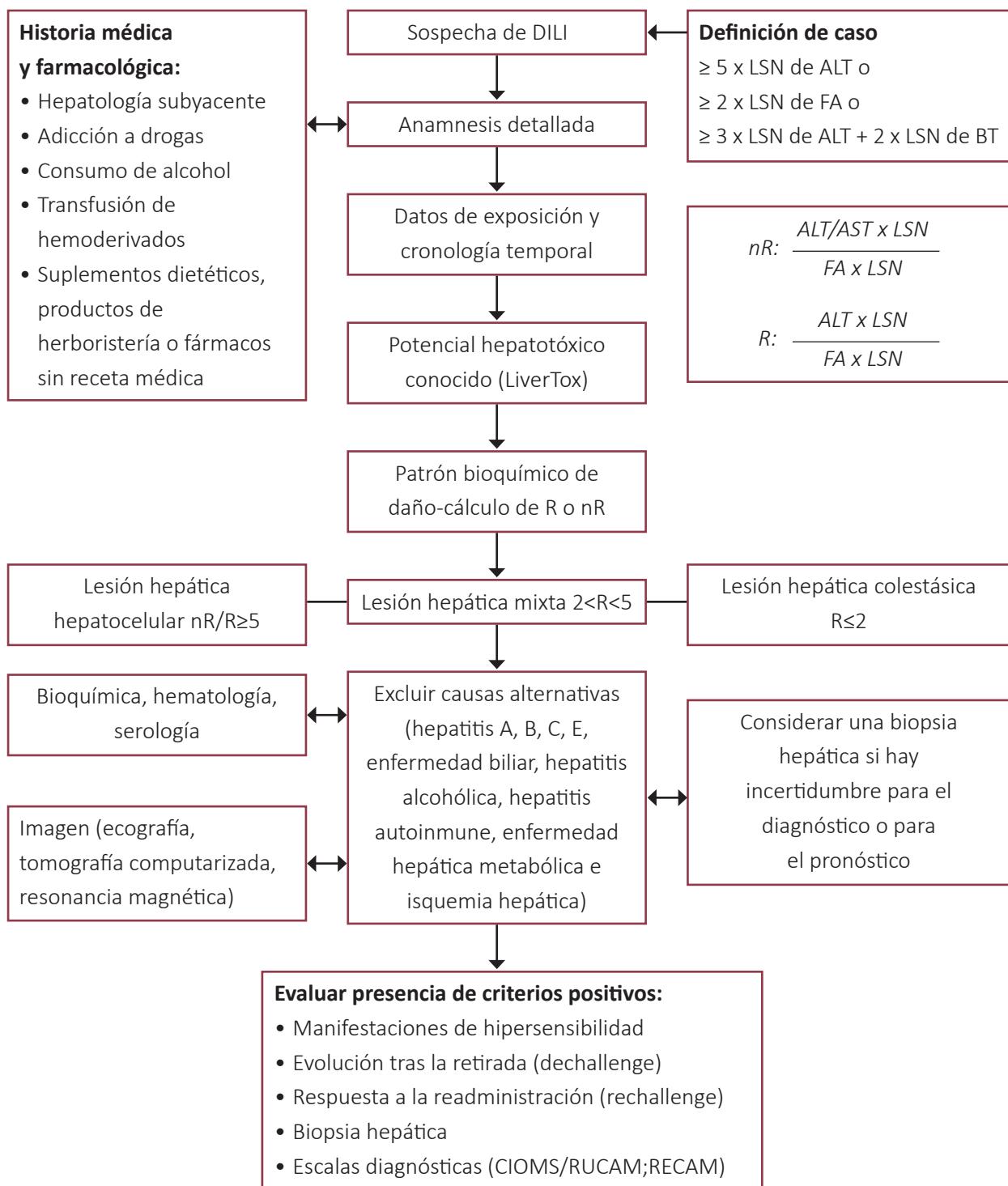


FIGURA 1. Abordaje diagnóstico del daño hepático inducido por fármacos. Tras la sospecha de DILI, se realiza una evaluación del paciente que incluya la historia médica, farmacológica, exposición a fármacos y posible potencial hepatotóxico. Seguidamente, se clasifica la lesión hepática y se excluyen causas alternativas. Se evalúa la presencia de criterios positivos y se aplican escalas diagnósticas (CIOMS/RUCAM;RECAM).

Abreviaturas: Alanina aminotransferasa sérica (ALT); aspartato aminotransferasa sérica (AST); fosfataza alcalina (FA); bilirrubina total (BT); límite superior de la normalidad (LSN); relación (R); nueva relación (nR, utiliza los valores de ALT o AST eligiendo el más elevado); Roussel Uclaf Causality Assessment Method/Council for International Organizations of Medical Sciences (RUCAM/CIOMS); Revised Electronic Causality Assessment Method (RECAM).

Los mecanismos subyacentes de hepatotoxicidad son complejos y muy probablemente multifactoriales. Intervienen dos factores claves: de una parte, las propiedades fisicoquímicas del fármaco responsable (dosis, generación de intermediarios reactivos, daño mitocondrial...) que ponen en marcha las respuestas toxicológicas y de muerte celular, que serán moduladas muy probablemente por factores del huésped (edad, sexo, genética, co-medicación, microbiota, entre otros) y que condicionarán la respuesta inmunitaria, inflamatoria, adaptativa, así como los mecanismos de regeneración, reparación tisular que van a determinar finalmente la expresión fenotípica del daño y su evolución⁷. En los últimos años, los estudios de asociación del genoma completo han identificado alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I y II que influyen en la susceptibilidad a desarrollar hepatotoxicidad por diversos fármacos y subrayan el importante papel del sistema inmunitario adaptativo en la lesión hepática⁸. Estos marcadores genéticos presentan un alto valor predictivo negativo (su ausencia disminuye la probabilidad de hepatotoxicidad) pero por la escasa frecuencia de DILI tienen un bajo valor predictivo positivo, lo que limita su uso clínico para predecir prospectivamente el riesgo de DILI aunque puede ser útil en el establecimiento de causalidad. La toxicidad hepática sigue siendo impredecible en la práctica actual.

Abordaje diagnóstico y causalidad

La detección precoz de DILI es un elemento clave pues el único tratamiento eficaz hasta el momento es la retirada inmediata del medicamento responsable. En consecuencia, la sospecha de DILI es el primer paso de un abordaje diagnóstico. Dicho abordaje paso a paso se resume en la Figura 1. Se debe realizar un interrogatorio cuidadoso sobre la exposición a fármacos y otros productos con una secuencia temporal detallada. Para conocer el potencial de hepatotoxicidad del agente sospechoso se puede consultar la página web LiverTox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>). La atribución de causalidad debido a la ausencia de biomarcadores específicos se sigue sustentando en una exhaustiva exclusión de causas alternativas. Otras manifestaciones asociadas a la hepatotoxicidad pueden reforzar la sospecha de que se trata de un daño tóxico como las manifestaciones extrahepáticas cutáneas (exantema, DRESS, síndrome de Steven-Johnson) o las manifestaciones de hipersensibilidad (eosinofilia, linfopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica). La aparición de alteraciones hepáticas tras la re-exposición (*rechallenge*) al fármaco es la prueba de mayor valor diagnóstico, aunque raramente ocurre.

En el proceso de atribución de causalidad, puede ser de ayuda la aplicación de la escala órgano específica de RUCAM/CIOMS (*Roussel Uclaf Causality Assessment Method/Council for International Organizations of Medical Sciences*)⁹ (<https://www.rccc.eu/scores/RUCAM.html>). Esta escala se compone de siete criterios ajustados según el tipo de daño: secuencia temporal, mejoría tras la retirada del fármaco, factores de riesgo (consumo de alcohol y embarazo), análisis de co-medicación, exclusión de otras causas alternativas de daño hepático, potencial hepatotóxico conocido (información en el etiquetado del producto) y re-exposición. Se obtiene una puntuación total que se traslada a categorías de probabilidad y así se clasifica como “definida” ó “muy probable” (≥ 9), “probable” (6-8), “ posible” (3-5), “improbable” (1-2) y “excluida” (≤ 0). Recientemente, fruto de la colaboración entre los registros de DILI americano (DILIN) y español (Spanish DILI Registry), se ha propuesto una nueva escala digital RECAM (*Revised Electronic Causality Assessment Method*, <http://gihep.com/dili-recam/>) basada en la evidencia, que reduce la subjetividad y mejora su precisión¹⁰.

Nuevos biomarcadores

La limitada especificidad de los biomarcadores tradicionalmente utilizados en el diagnóstico de un daño hepático tóxico (ALT, AST, bilirrubina total (BT), INR) ha motivado la búsqueda de nuevos biomarcadores específicos que determinen qué individuos son susceptibles de desarrollar DILI, previa y post-exposición al fármaco, y facilitar el diagnóstico y pronóstico en las fases más iniciales del daño tóxico. Entre ellos, el microRNA-122 (miR-122), que se expresa de forma específica en el hígado y se libera durante la necrosis del hepatocito, y de proteínas como la glutamato deshidrogenasa (GLDH), marcador de daño mitocondrial; el grupo de proteínas B1 de alta movilidad (HMGB1), que difunde del núcleo durante la necrosis celular y puede actuar como un patrón molecular asociado a daño (DAMP) para activar las células inmunitarias innatas; la citoqueratina 18 total (keratina 18-FL), y la escindida por la caspasa (cck18), liberadas del hepatocito durante la necrosis y la apoptosis respectivamente; el receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSFR1), que se encuentra en macrófagos y monocitos y que sus niveles en sangre podrían reflejar la activación de células inmunitarias innatas; y la osteopontina, que desempeña un papel en la migración de células inflamatorias en el hígado y parece tener un valor pronóstico. Además, el uso de tecnologías como la proteómica junto con la metabolómica y transcriptómica, está permitiendo ampliar el estudio de biomarcadores aún más precoces, sensibles y específicos¹.

Evaluación y manejo de la toxicidad hepática durante el desarrollo clínico del medicamento

Si bien los ensayos clínicos ofrecen un entorno controlado que por una parte facilita la evaluación adecuada de los casos sospechosos de toxicidad hepática y la detección precoz de medicamentos con potencial hepatotóxico importante, no son tan eficaces para caracterizar el auténtico potencial hepatotóxico de un medicamento dado el número limitado de pacientes expuestos, así como el impacto del uso concomitante con otros medicamentos en la práctica habitual que podrían favorecer la aparición de la toxicidad hepática.

En todo ensayo clínico se debería realizar una monitorización exhaustiva de los síntomas clínicos y del perfil hepático frente a cualquier anomalía hepática emergente. El seguimiento recomendado en materia de seguridad hepática se recoge en el documento publicado por la FDA “Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation”, donde se establece la frecuencia de monitorización de las enzimas hepáticas (ALT, AST y FA) y bilirrubina a los tiempos: basal y cada 2 a 4 semanas, al menos durante los primeros meses, y posteriormente cada 2 a 3 meses siempre y cuando no se presenten signos de daño hepático. Esta frecuencia puede variar, según el perfil de riesgo del medicamento o si existe una alteración hepática previa¹¹. Para la valoración apropiada de los casos sospechosos de toxicidad hepática, no solo es necesario la adecuada monitorización de los parámetros bioquímicos hepáticos, también es esencial la recogida detallada de información clínica. A este respecto, el DILI Working Group de CIOMS ha elaborado un documento específico para guiar la recogida de información en la sospecha de toxicidad hepática “Case Report Form for Hepatic Event”¹².

Evaluación de las alteraciones bioquímicas del perfil hepático y detección de señales

La aparición de alteraciones bioquímicas en el perfil hepático durante el desarrollo clínico de un medicamento, oscilan desde elevaciones transitorias que no requieran adopción de medidas específicas, hasta situaciones donde sea necesario la interrupción del ensayo como medida preventiva de la aparición de casos graves de toxicidad hepática.

Las directrices actuales toman como punto de corte inicial para la detección de posibles casos DILI un incremento en la ALT >3xLSN, en caso que no esté disponible este valor se puede considerar el valor de la AST¹¹. En estos casos se recomienda una estrecha monitorización y evaluación exhaustiva de causas alternativas de daño hepático. Por otra parte, el abordaje diagnóstico de DILI en pacientes con enferme-

dad hepática subyacente requiere un enfoque específico, dado que estos pacientes podrían presentar elevaciones de las transaminasas durante el ensayo clínico como resultado de un recrudecimiento de su enfermedad de base^{4,11,12}. El Consorcio IQ ha publicado una colección de artículos recogiendo la opinión de expertos académicos, de la industria farmacéutica y de la agencia reguladora para evaluar sospechas de DILI durante el desarrollo de medicamentos en pacientes con distintas enfermedades hepáticas¹³.

Para la evaluación del potencial hepatotóxico de un medicamento no solo es importante identificar los casos sospechosos de DILI, sino también delimitar el alcance del daño hepático.

La llamada Ley de Hy¹⁴ (en honor a Hyman Zimmerman) que predice la mortalidad en DILI, partiendo de la observación de que pacientes con ictericia y lesión hepatocelular (y una vez excluidas otras causas de daño hepático) tendrían una mortalidad o requerimiento de trasplante hepático no inferior al 10%, ha servido de base para que la FDA aplique una regla que identifica fármacos con elevado potencial hepatotóxico durante el desarrollo clínico de los medicamentos. Para ello, la agencia reguladora utiliza como criterios subrogados de la observación de Zimmerman, la combinación de ALT ó AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ y BT $> 2 \times \text{LSN}$ sin hallazgos iniciales de colestasis (FA sérica $\geq 2 \times \text{LNS}$), cuya presencia en 1 o 2 casos en un ensayo clínico, supondría una alerta de seguridad hepática relevante que predice la aparición de numerosos casos de daño hepático grave con resultado de muerte o trasplante una vez el fármaco se halla en el mercado¹¹.

Sin embargo, la Ley de Hy no es suficientemente específica como marcador pronóstico. La injuria hepática con patrón colestásico o mixto tiene una menor propensión a evolucionar a fallo hepático agudo. Por ello, la FDA, no considera que cumplan la Ley de Hy los casos de ALT o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ y BT $> 2 \times \text{LSN}$ con FA $> 2 \times \text{LNS}$. No obstante, hay controversia en este punto pues podrían excluirse como casos de ley de Hy muchos casos con patrón de daño hepatocelular en los que la relación ALT/FA fuese ≥ 5 aunque la FA fuese $\geq 2 \times \text{LNS}$. De hecho, la cinética de evolución de la ALT y FA son distintas con una propensión a que una R inicialmente hepatocelular evolucione hacia una mixta-colestásica. Por tanto, el cumplir la Ley de Hy está estrechamente relacionado con el momento en el que se dispone de la primera analítica, siendo más probable que la FA vaya elevándose en fases más tardías. Una alternativa sería aplicar el ratio R, ALT x LSN / FA x LSN y si el valor alcanza el umbral de daño hepatocelular ≥ 5 , se ignoran los valores de FA. De hecho, en estudios observacionales realizados en cohortes prospectivas de pacientes con DILI se ha demostrado que no hay diferencias en el riesgo de mortalidad entre aquellos que tienen un daño hepatocelular, tengan o no la FA elevada por encima de $\geq 2 \times \text{LNS}$. Así, se ha propuesto una optimización de la Ley de Hy utilizando alternativamente los incrementos de AST y no únicamente de ALT (el pico más elevado de cualquiera de ambos), y sin límite superior absoluto de FA. Esta Ley de Hy modificada, sería más específica para predecir el fallo hepático agudo^{6,12}.

En el CUADRO 1 se recogen las señales de alerta de daño hepático y criterios de parada.

Criterios de parada

La FDA establece criterios imperativos de interrupción del tratamiento basados en determinados umbrales de la bioquímica hepática (CUADRO 1)¹¹.

No obstante, en la práctica la administración del fármaco se interrumpe en muchas ocasiones a criterio del investigador al detectar una alteración del perfil hepático que no llega a cumplir los criterios de parada.

Esto imposibilita calibrar los procesos de adaptación al daño (mediados por cambios en la expresión de enzimas hepáticas, transportadores y posible respuesta inmunitaria)¹.

En el caso de fármacos autorizados a pesar de la existencia de una señal de toxicidad hepática, se exigirá a la compañía propietaria la inclusión de información de seguridad hepática en la ficha técnica y la adopción de medidas de mitigación de riesgos. Dependiendo de la gravedad de la señal, la adopción de medidas puede incluir desde la mención de la toxicidad hepática en la sección de reacciones adversas y en la sección de advertencias y precauciones, hasta la inclusión de una sección de advertencia en un recuadro específico (*black box warning*), junto con la especificación de los intervalos de tiempo en los que se deberá solicitar un perfil hepático. Un problema clave en el ámbito de la post-comercialización es que los intervalos de seguimiento especificados en la etiqueta no siempre se siguen estrictamente, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad hepática. Si la seguridad hepática de un nuevo fármaco no se puede establecer plenamente en los ensayos previos a la comercialización, podrían ser necesarios estudios adicionales tras la autorización para perfilar mejor el riesgo de hepatotoxicidad¹.

CUADRO 1. Criterios para la valoración del potencial hepatotóxico de un medicamento (señales de riesgo) y criterios de parada

Señales de riesgo

- Desbalance en los niveles de transaminasas entre los grupos control y experimental
- Detección de casos que cumplen la Ley de Hy: ALT o AST $\geq 3 \times \text{LSN}$ + BT $> 2 \times \text{LSN}$ sin hallazgos iniciales de colestasis (FA sérica $\geq 2 \times \text{LSN}$)

Criterios recomendados de parada según la FDA11

- ALT/AST $> 8 \times \text{LSN}^*$
- ALT/AST $> 5 \times \text{LSN}$ durante más de dos semanas
- ALT/AST $> 3 \times \text{LSN} + \text{BT} > 2 \times \text{LSN}$ o INR $> 1,5^*$
- ALT/AST $> 3 \times \text{LSN}$ asociada con síntomas como cansancio, náusea, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea o eosinofilia ($> 5\%$)

Consideraciones

- Los valores de ALT pueden sufrir variaciones temporales; se requieren mediciones seriadas y por su baja especificidad no predicen gravedad
- Las elevaciones de ALT en la mayoría de los casos se resuelven incluso sin retirada del medicamento, lo que indica la existencia de mecanismos de adaptación

*La FDA considera estos casos como de especial interés y suele requerir información complementaria individual detallada incluyendo el reporte CIOMS.

Abreviaturas: Alanina aminotransferasa sérica (ALT); aspartato aminotransferasa sérica (AST); fosfatasa alcalina (FA); bilirrubina total (BT); límite superior de la normalidad (LSN); índice internacional normalizado (INR).

Herramientas para valorar el potencial hepatotóxico de un fármaco

Una herramienta para la visualización y monitorización que permite una fácil identificación de casos con daño hepatocelular en ensayos con números elevados de pacientes, es el denominado “eDISH (*Drug-Induced Serious Hepatotoxicity*) Plot”. Se trata de una gráfica en escala logarítmica en base 10, en cuyo eje horizontal se representan los niveles de ALT en múltiplos de LSN frente al eje vertical con los valores de BT en LSN. Cada valor ALT-BT de un paciente representa un punto. Consta de cuatro cuadrantes, siendo el superior derecho el asociado a los casos que cumplen con la Ley de Hy, mientras que en el

inferior derecho se encuentran englobados los denominados casos de “Temple Corollary” (elevaciones de ALT sin elevaciones destacadas de BT). Una sobre aparición de puntos en estas dos zonas indican un importante potencial hepatotóxico del fármaco (Figura 2)^{12,15}.

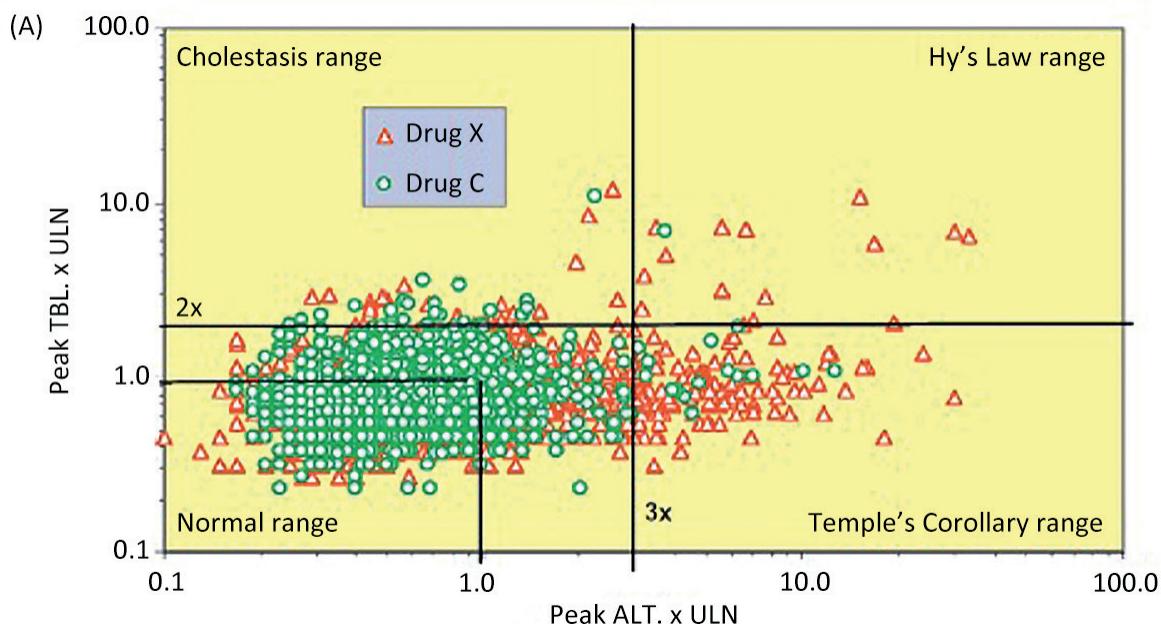


FIGURA 2. Representación del eDISH (*Drug-Induced Serious Hepatotoxicity*)¹⁵. Evaluación de una señal de seguridad hepática grave: Ley de Hy y Temple's corollary. El cuadrante superior derecho está asociado a los casos que cumplen con la Ley de Hy y el inferior derecho los casos de “Temple Corollary”.

Abreviaturas: pico de bilirrubina total (Peak TBL); pico de alanina aminotransferasa (Peak ALT); fármaco (Drug); límite superior de normalidad (ULN, en castellano LSN); fármaco experimental “X” (Δ); fármaco control “C” (\circ).

Conclusiones

La lesión hepática inducida por fármacos es una forma infrecuente pero potencialmente grave de enfermedad hepática.

La ausencia de biomarcadores de susceptibilidad al daño hepático idiosincrásico, la variedad de fármacos involucrados y los múltiples fenotipos de lesión plantean un reto para la minimización del riesgo de toxicidad hepática y su reconocimiento.

La monitorización exhaustiva de los síntomas clínicos y las pruebas bioquímicas hepáticas estándar, las normas definidas para interrumpir la administración del fármaco y la detección y evaluación sistemáticas de las señales siguen siendo los elementos centrales de la gestión del riesgo de DILI. Este conocimiento, combinado con la identificación de biomarcadores predictivos debería conducir en un futuro a una reducción del riesgo de DILI.

REFERENCIAS

1. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, Devarbhavi H, Merz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Aithal GP. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 22: 5:58.
2. Stephens C, Robles-Díaz M, Medina-Caliz I, García-Cortes M, Ortega-Alonso A, Sanabria-Cabrera J, Gonzalez-Jimenez A, Alvarez-Alvarez I, Slim M, Jimenez-Perez M, Gonzalez-Grande R, Fernández MC, Casado M, Soriano G, Román E, Hallal H, Romero-Gómez M, Castiella A, Conde I, Prieto M, Moreno-Planas JM, Giraldez A, Moreno-Sanfiel JM, Kaplowitz N, Lucena MI, Andrade RJ; Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J Hepatol.* 2021; 75: 86-97.
3. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury- Types and Phenotypes. *N Engl J Med.* 2019; 381:264-273.
4. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Bjornsson E, Daly AK. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89: 806-815.
5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair;; Panel members; EASL Governing Board representative:. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019; 70: 1222-1261.
6. Robles-Díaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gómez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2014; 147: 109-118.
7. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015; 63: 503-514.
8. Kaliyaperumal K, Grove JI, Delahay RM, Griffiths WJH, Duckworth A, Aithal GP. Pharmacogenomics of drug-induced liver injury (DILI): Molecular biology to clinical applications. *J Hepatol.* 2018 ; 69: 948-957.
9. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2011; 55: 683-691.
10. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, Bjornsson ES, Aithal GP, Barnhart H, Gonzalez-Jimenez A, Yang Q, Gu J, Andrade RJ, Hoofnagle JH. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology.* 2022 ;76: 18-31.
11. Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) July 2009 Drug Safety. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation> (acceso febrero 2023)
12. CIOMS Working Group on Drug-induced liver injury (DILI). Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 2020. <https://cioms.ch/publications/product/drug-induced-liver-injury/> (acceso febrero 2023)
13. Regev A, Palmer M, Avigan MI, Dimick-Santos L, Treem WR, Marcinak JF, et al. Consensus: guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury during clinical trials in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49 :702–173.
14. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15: 241–243.
15. Mosedale M, Watkins PB. Understanding idiosyncratic toxicity: Lessons learned from drug-induced liver injury. *J Med Chem.* 2020; 63: 6436-6461.

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi

Lilly

Menarini

Novartis

Sanofi Aventis