

## Cuando la creación de un consorcio proporciona respuestas útiles: experiencia de la Latin American DILI Network (LATINDILIN)

**Fernando Bessone, M.D.<sup>\*</sup>, Nelia Hernández, M.D.<sup>†</sup>, Manuel Mendizábal, M.D.<sup>‡</sup>, Adriana Sánchez, M.D.<sup>†</sup>, Raymundo Paraná, M.D., Ph.D.<sup>§</sup>, Marco Arrese, M.D., Ph.D.<sup>||</sup>, Martín Tagle, M.D.<sup>¶</sup>, Marcos Giraldo, M.D.<sup>#</sup>, Maribel Lizarábal, M.D., Ph.D.<sup>\*\*</sup>, Enrique Carrera, M.D.<sup>††</sup>, Javier Brahm, M.D.<sup>||</sup>, Fernando Contreras, M.D.<sup>‡‡</sup>, Nahum Méndez-Sánchez, M.D., Ph.D.<sup>§§</sup>, Genario Santos, PHARM<sup>§</sup>, Vinicius Nunes, M.D.<sup>§</sup>, Inmaculada Medina-Cáliz, Ph.D.<sup>||||</sup>, Cecilio Parra-Martínez, BIOL<sup>|||</sup>, Laura Sanz-Villanueva, BIOL<sup>|||</sup>, María Isabel Lucena, M.D., Ph.D.<sup>||||##</sup> y Raúl J. Andrade, M.D., Ph.D.<sup>||||##</sup>**

Abreviaturas: AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ALEH: Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado; DILI: daño hepático inducido por fármacos (*drug-induced liver injury*); INH: isoniazida; LATINDILIN: Latin American DILI Network; PIZ: pirazinamida; RIP: rifampicina.

<sup>\*</sup>Hospital Provincial del Centenario, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Rosario, Rosario, Argentina; <sup>†</sup>Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay, <sup>‡</sup>Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina, <sup>§</sup>Hospital Universitario Prof. Edgard Santos, Salvador de Bahía, Brasil, <sup>||</sup>Universidad Católica Pontificia de Chile, Santiago, Chile, <sup>¶</sup>Clínica Anglo Americana, Lima, Perú, <sup>#</sup>Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay, <sup>\*\*</sup>Hospital Universitario de Maracaibo, Maracaibo, Venezuela, <sup>††</sup>Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador, <sup>‡‡</sup>Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, República Dominicana, <sup>§§</sup>Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México, y <sup>||||</sup>Unidad de Gestión Clínica del Aparato Digestivo y Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga, Málaga, España.

<sup>##</sup>Estos autores han contribuido en partes iguales a este trabajo.

Posibles conflictos de interés: ninguno.

Recibido el 28 de agosto de 2018; aceptado el 29 de octubre de 2018.

Consulte este artículo en [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)

© 2019 de la American Association for the Study of Liver Diseases

El daño hepático inducido por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) es un problema complejo, ya que hay aproximadamente 1000 fármacos relacionados con el daño hepático<sup>1</sup> y la hepatotoxicidad puede imitar todas las formas de hepatopatía aguda y crónica. Aunque la mayoría de los episodios de DILI son autolimitados y se resuelven al retirar el fármaco causal, la hepatotoxicidad es la causa más habitual de insuficiencia hepática aguda en varios países<sup>2</sup>.

Tradicionalmente el DILI se ha clasificado, según su mecanismo, como predecible (relacionado con la dosis) o impredecible (no relacionado con la dosis). Las reacciones impredecibles también se describen como idiosincrásicas, ya sean de hipersensibilidad mediada por el sistema inmunitario o bien reacciones no inmunitarias<sup>2</sup>.

El diagnóstico del DILI sigue siendo un reto en la práctica clínica y depende de la exclusión de otras causas. Los médicos que detectan una alteración de las enzimas hepáticas en ausencia de otras enfermedades hepáticas más comunes deben mantener siempre un alto nivel de sospecha. La polimedicación y las enfermedades hepáticas subyacentes pueden complicar aún más la valoración del DILI. Aunque todavía imperfecto, el mejor sistema de puntuación para evaluar la causalidad es la escala específica para el hígado CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)<sup>3</sup>. Cuando se valora un posible DILI, los médicos deben tener en cuenta la necesidad de obtener un historial farmacológico preciso de al menos los 6 meses previos a su inicio, incluyendo suplementos dietéticos y hierbas, así como fármacos dispensados sin receta médica.

Latin American DILI Network (LATINDILIN) es un consorcio de hepatólogos de Latinoamérica creado recientemente para promover la identificación y caracterización de los casos de DILI en América Central y del Sur<sup>4</sup>. La creación de una red que identifique de forma prospectiva los casos de DILI en esta región está justificada porque, aparte de mejorar el conocimiento y la experiencia sobre el DILI entre los hepatólogos latinoamericanos, existe la sospecha de que el origen genético (incluyendo raza y etnia), las políticas de prescripción y el uso de remedios herbales ancestrales podrían explicar, entre otros factores, un panorama específico de presentación clínica y evolución de este trastorno hepático en comparación con otras partes del mundo. En esta revisión se describen y analizan los objetivos y logros de esta iniciativa.

## JUSTIFICACIÓN PARA LA CREACIÓN DE LATINDILIN

El DILI es una reacción hepática poco frecuente que se caracteriza por una amplia gama de presentaciones

fenotípicas y varios grados de severidad. Su diagnóstico se basa en variables clínicas y bioquímicas que orientan hacia el daño hepático y excluyen factores causales alternativos, mientras se espera a que aparezcan biomarcadores sensibles y específicos para el diagnóstico precoz de la hepatotoxicidad.

A pesar de que no existen guías ni recomendaciones estándar sobre el modo de diseñar y crear un registro, estas redes utilizan una metodología observacional para recopilar los datos de los pacientes. Esta estructura permite a las redes no solo realizar estudios epidemiológicos sino también otros tipos de estudios, como ensayos clínicos e investigaciones sobre la evolución natural y la calidad de vida<sup>5</sup>.

En este escenario, crear registros prospectivos sobre el DILI que permitan caracterizar los casos con un seguimiento suficiente para conocer los resultados, se convierte en una herramienta muy valiosa para el estudio de la epidemiología, la presentación fenotípica y los factores de riesgo relacionados con los principales fármacos, hierbas y suplementos dietéticos causales que se utilizan en la práctica clínica.

Históricamente, los datos de pacientes con DILI en Latinoamérica son escasos y normalmente proceden de casos clínicos o series pequeñas de casos de pacientes<sup>6</sup>, ya que no había una estructura específica que permitiera abordar estos retos científicos de una forma colaborativa y eficiente. Bajo esta perspectiva, la iniciativa LATINDILIN ha creado una red de hepatólogos que trabajan con el mismo protocolo estructurado para recopilar información relevante y establecer la causalidad de manera fiable.

Además, resultaba interesante evaluar cómo influyen en la sensibilidad al DILI las diferencias en los patrones de prescripción de fármacos, la frecuencia de los remedios tradicionales y la automedicación, junto a las diferentes políticas farmacéuticas o la heterogeneidad de las etnias.

Este proyecto está respaldado por la Universidad de Málaga y el grupo español para el estudio de las hepatopatías asociadas a medicamentos (Spanish DILI Registry), creado en 1994, que cuenta con una amplia experiencia en hepatotoxicidad<sup>7,8</sup>.

LATINDILIN se creó en el año 2011<sup>4</sup> para identificar prospectivamente los casos de DILI y crear una colección de muestras biológicas que permitiese estudiar más a fondo los mecanismos subyacentes al DILI. Desde el primer momento colaboró con los consorcios de DILI existentes para identificar marcadores genéticos de sensibilidad. A esta red se han ido incorporando representantes de varios países latinoamericanos comprometidos con el proyecto, como Argentina, Uruguay, Chile, Brasil, Perú, México, Paraguay, Ecuador, Venezuela y la República Dominicana.

## IMPLEMENTACIÓN Y ESTRUCTURA OPERATIVA ESTRATÉGICA DE LATINDILIN

Para alcanzar nuestros objetivos tuvimos que implementar una dinámica específica y un esquema de trabajo estructurado. En primer lugar, tras la autorización del protocolo por parte del comité ético local, los médicos contactados y comprometidos con el proyecto son los responsables de difundirlo en sus respectivos países y crear una red de formación interna para el manejo de los posibles casos de DILI, utilizando los recursos más adecuados en su situación local.

Cuando hay sospecha de DILI, y una vez obtenido el consentimiento informado del paciente siguiendo el modelo español, el médico responsable rellena un formulario normalizado que se envía al médico coordinador de cada país para una primera evaluación y, después, al centro coordinador de Málaga (España) para determinar la causalidad<sup>9</sup>.

Una vez en el centro coordinador, se comprueba si los datos incluidos en el formulario del protocolo están completos y se evalúa la posible asociación con el fármaco y las interacciones farmacológicas. Tres expertos independientes analizan y debaten las etiologías alternativas excluidas

y, finalmente, el acontecimiento es o no adjudicado como DILI (Fig. 1).

Hay que señalar que la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) ha respaldado y promovido este proyecto desde su concepción y ha cedido al grupo un lugar destacado en su sitio web (<https://www.alehlatam.org>).

## LOGROS Y DIFICULTADES EN EL DESARROLLO DE LA LATIN DILI NETWORK

Hasta la fecha se han alcanzado varios logros. El primero es que este registro ha contribuido a aumentar el conocimiento y la sensibilización en Latinoamérica sobre este complejo trastorno.

Siguiendo la metodología antes descrita, se han reclutado 330 casos de DILI bien revisados procedentes de diferentes países de Latinoamérica, como se muestra en la Fig. 2. Los 311 pacientes evaluados en LATINDILIN tienen una edad media de 50 años (11-91 años) y el 61 % son mujeres.

En el 60 % de los casos la lesión es de tipo hepatocelular, mientras que el 25 % de los pacientes presentan

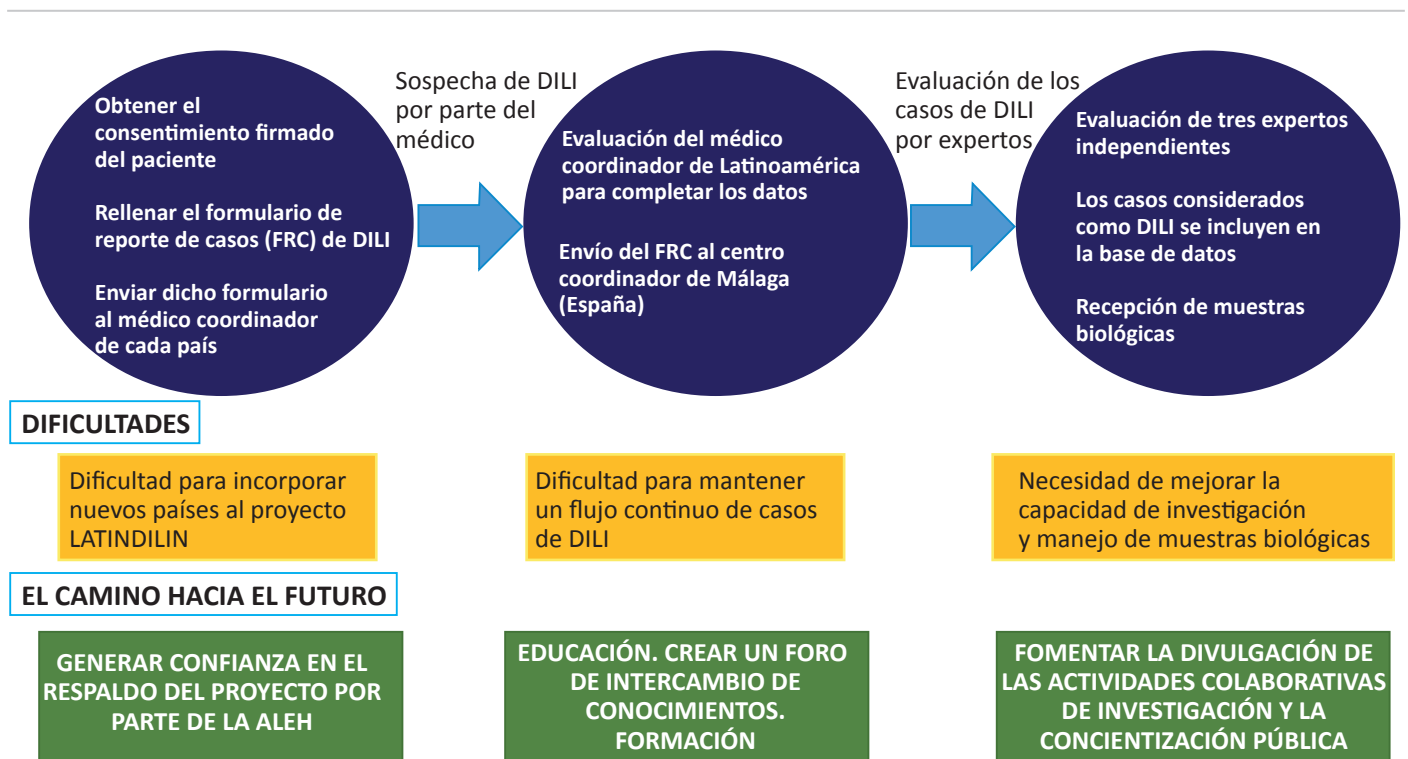


FIG 1 Esquema de inclusión de los casos de DILI en LATINDILIN.

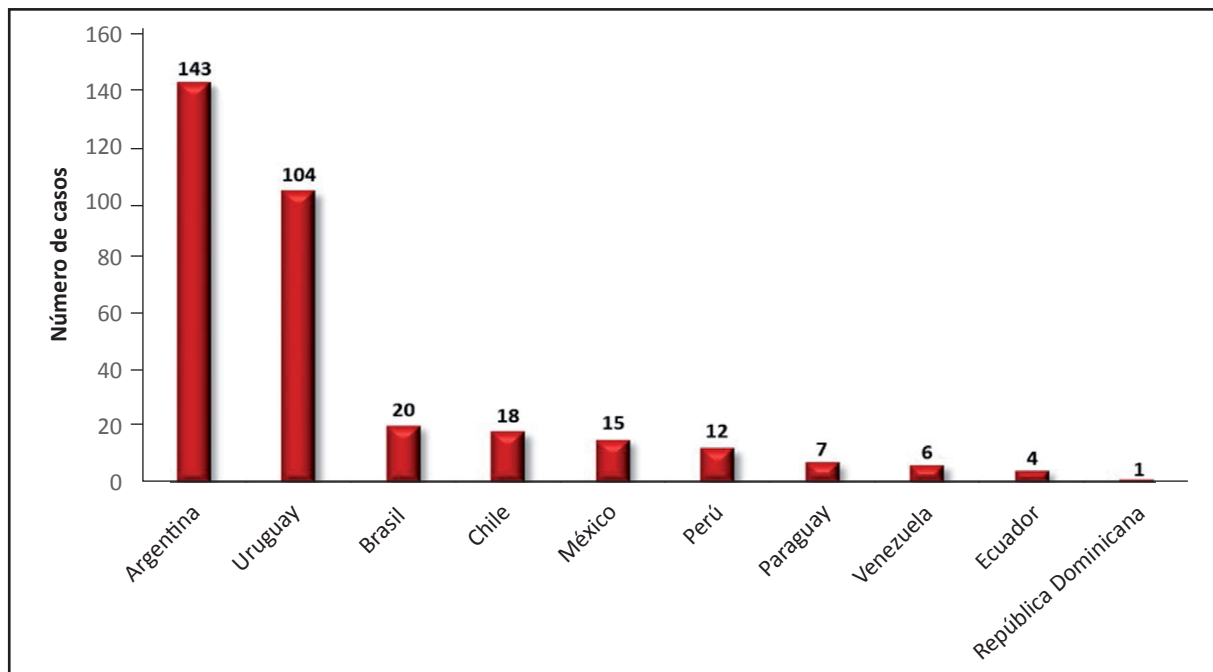


FIG 2 Número de casos de DILI enviados al LATINDILIN, por países.

daño hepático colestásico (Tabla 1). Al comparar los parámetros demográficos y clínicos con los casos incluidos en el Spanish DILI Registry se observó que el registro latinoamericano presentaba un significativo predominio del sexo femenino, mayor duración de la terapia y más tiempo hasta el inicio de los síntomas.

Estas discrepancias podrían explicarse por diferencias en los hábitos de prescripción farmacológica entre los continentes. Por ejemplo, el DILI inducido por nitrofurantoína mostró una mayor prevalencia en Latinoamérica que en la red española, probablemente porque en los países latinoamericanos se suele prescribir profilaxis a largo plazo (de varios meses a varios años) para las infecciones urinarias recurrentes, mientras que en España la nitrofurantoína solo se prescribe durante periodos breves que no superan las 2 semanas.

También se observaron diferencias notables entre ambos registros respecto a los grupos farmacológicos. Los grupos terapéuticos registrados con mayor frecuencia en LATINDILIN fueron los antiinfecciosos (32 %), los fármacos musculoesqueléticos (14 %), los antineoplásicos (8,6 %), las hormonas sexuales (8,2 %) y los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (8,2 %), mientras que en el Spanish DILI Registry los fármacos más representados fueron los antiinfecciosos (38 %), los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (13 %), los fármacos

TABLA 1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS CASOS DE DILI, INCLUYENDO LOS EPISODIOS ÚNICOS, EN LATINDILIN Y EN EL SPANISH DILI REGISTRY

Variables	LATINDILIN (N = 311)	Spanish DILI Registry (N = 878)	Valores P
Edad (años), media (intervalo)	50 (11-91)	54 (14-89)	0,474
Mujeres, %	61	47	<0,01
Episodio de DILI			
Ictericia, %	64	68	0,25
Duración de la terapia (días)			0,021
Media ± DE	119 ± 342	88 ± 224	
Mediana	35	27	
Tiempo hasta el inicio (días)			0,043
Media ± DE	104 ± 324	80±216	
Mediana	31	25	
Patrón de daño hepático, %			0,087
Hepato celular	60	64	
Colestásico	25	19	
Mixto	15	17	
Nueva ley de Hy, n (%)	112 (36)	355 (40)	0,252
Severidad, n (%)			0,328
Leve	96 (33)	256 (30)	
Moderada	155 (53)	503 (59)	
Severa	26 (8,9)	61 (7,1)	
Mortal	15 (4,9)	34 (4)	

musculoesqueléticos (11 %) y los fármacos cardiovasculares (10 %). El amoxiclavulánico ocupaba la primera posición en los registros LATINDILIN, Spanish DILI y DILI Network<sup>10</sup>, mientras que en la red de la India los fármacos causales más frecuentes fueron los antituberculosos<sup>11</sup>. También hubo grandes diferencias en la lista de los principales fármacos causantes de DILI entre los diversos registros, explicables por las diferencias en la prevalencia de la enfermedad y los patrones de uso de los fármacos (Tabla 2).

El segundo logro es que, gracias a la instauración de procedimientos estandarizados para recopilar datos prospectivos y compartir muestras, este registro ha permitido dibujar un perfil de hepatotoxicidad propio de Latinoamérica. Este distinto perfil se debe al uso específico de determinados fármacos, hierbas o suplementos dietéticos; aquí tenemos, por ejemplo, la primera descripción de daño hepático inmunológico severo inducido por acetato de ciproterona<sup>12</sup>, el análisis de riesgo de DILI inducido por coxibs en la práctica clínica<sup>13</sup> o la recopilación de una de las mayores series de hepatotoxicidad por nitrofurantoína<sup>14</sup>.

Además, LATINDILIN, junto con el Spanish DILI Registry, ha contribuido a mejorar la comprensión de la hepatotoxicidad por fármacos al identificar un fenotipo colestásico asociado a daño renal en pacientes que toman esteroides anabolizantes de forma ilícita<sup>15</sup>.

En total, 110 de los 311 (36 %) casos incluidos en el registro LATINDILIN cumplían los criterios de la nueva ley de Hy (ver la Tabla 1). Analizando los casos del Spanish DILI Registry y validándolos en la cohorte latinoamericana, Robles-Díaz y cols.<sup>16</sup> han propuesto una mejora en la definición de la ley de Hy (nueva ley de Hy) y un algoritmo

compuesto para la predicción temprana de la insuficiencia hepática aguda inducida por fármacos.

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representan una parte importante de los casos de DILI incluidos en el registro LATINDILIN, los AINE causales específicos difieren claramente entre ambos registros, siendo diclofenaco el principal fármaco en Latinoamérica e ibuprofeno en el Spanish DILI Registry<sup>9</sup>. Se han registrado 21 casos de hepatotoxicidad idiopática inducida por ibuprofeno en el Spanish DILI Registry y cinco en LATINDILIN. Entre los 73 casos de DILI por AINE incluidos en el Spanish DILI Registry, ibuprofeno es el fármaco causal más frecuente (29 %) seguido de diclofenaco (18 %). El patrón clínico más frecuente en el cuadro clínico inicial es el daño hepatocelular, y el 12 % de esos pacientes presentan daño hepático severo o han recibido un trasplante de hígado<sup>17</sup>.

Por último, a través de nuestra colaboración con el International Drug-Induced Liver Injury Consortium, hemos contribuido a la realización de estudios colaborativos internacionales sobre el genoma como estrategia para identificar las variaciones genéticas que aumentan la sensibilidad al DILI<sup>18</sup>.

No obstante, esta estrategia de investigación colaborativa se ha encontrado con obstáculos obvios para su implementación, por lo que ha sido necesario crear una nueva cultura farmacoepidemiológica entre los médicos y ayudarles a pensar en los fármacos como una posible causa de enfermedad hepática. La forma de avanzar y marcar diferencias es cambiar la forma tradicional de trabajo, centrada en el grupo de cada médico, y pasar a un paradigma en el que se establezcan redes y alianzas con grupos nacionales

**TABLA 2. LOS 10 PRINCIPALES FÁRMACOS CAUSANTES DE DILI EN LATINDILIN, COMPARADOS CON EL SPANISH DILI REGISTRY, LA DILI NETWORK Y LA COHORTE PUBLICADA DE DILI EN LA INDIA**

Fármaco	LATINDILIN (N = 311)	Spanish DILI Registry (N = 878)	Chalasanani y cols. (2015) <sup>10</sup> (DILI Network) (N = 899)	Devarbhavi y cols. <sup>11</sup> (India) (N = 313)
Amoxiclavulánico	41	202	91	3
Nitrofurantoína	19	2	42	—
Diclofenaco	18	16	12	1
RIP + INH + PIZ	12	28	*	181 <sup>†</sup>
Nimesulida	12	9	— <sup>‡</sup>	2
Ibuprofeno	9	27	1	2
Ciproterona	9	3	—	—
Carbamazepina	8	8	4	9
Metildopa	6	0	11	0
Atorvastatina	5	18	8	5

\*Rifampicina (RIP), isoniazida (INH) y pirazinamida (PIZ) se toman juntas. En la DILI Network 48 casos se adjudicaron a INH, dos a RIP y dos a PIZ.

<sup>†</sup>Descrito como fármaco antituberculoso consistente en RIP + INH + PIZ + etambutol.

<sup>‡</sup>Nimesulida no se comercializa en Estados Unidos.



TABLA 3. PERSPECTIVAS FUTURAS E IMPACTO CLÍNICO DE LATINDILIN

Acciones esperadas	Utilidad clínica
Mantener una gran base de datos de casos de DILI bien revisados	Mejorar las escalas de algoritmos diagnósticos; identificar factores de riesgo y resultados
Sensibilizar a los médicos sobre el DILI; pacientes como beneficiarios directos de esta red	Fomentar el diagnóstico precoz; apoyar a los médicos en la toma de decisiones sobre el manejo y el asesoramiento a los pacientes
Detectar o amplificar las «señales de seguridad hepática»	Fomentar una colaboración estrecha con los organismos reguladores; impacto sobre la salud pública y el desarrollo farmacológico
Conocer mejor los mecanismos subyacentes del DILI	Incluir nuevos centros y mejorar su capacidad para realizar actividades de investigación y recolección de muestras biológicas
Optimizar las capacidades de formación sobre el DILI	Crear dentro de la ALEH un grupo de interés especial en el DILI a fin de establecer canales de comunicación eficaces y facilitar los programas de intercambio
Promover la investigación basada en hipótesis en relación con el DILI	Diseñar ensayos clínicos multicéntricos para evaluar la eficacia de los nuevos fármacos para el DILI
	Participar en estudios para la determinación de biomarcadores
	Incrementar los trabajos científicos para ganar visibilidad

e internacionales. Para superar los obstáculos en el camino hacia el éxito hemos intentado generar confianza y seguridad entre todas las partes implicadas, facilitando espacios para el intercambio de ideas y la solución de problemas de forma transparente y fiable, así como fomentar las actividades de investigación y la participación en proyectos científicos a corto plazo. Las publicaciones del consorcio han demostrado ser una forma excelente de empoderar a los actores principales e inspirar a los médicos más jóvenes (Fig. 1).

## PERSPECTIVAS DE FUTURO

El registro LATINDILIN es todavía una red joven, pero ya se ha consolidado como grupo de trabajo y se está posicionando en la comunidad internacional especializada debido a su actuación rigurosa y su validez científica. La experiencia acumulada durante estos años nos lleva a concluir que la atención debe centrarse en la educación y la formación a fin de mejorar las habilidades diagnósticas; también consideramos clave fomentar la investigación y la innovación, así como la participación en iniciativas globales de colaboración que permitan mejorar la seguridad de los fármacos. En la Tabla 3 se describen las perspectivas futuras y el impacto clínico de los registros de DILI.

En resumen, los retos futuros de nuestra red LATINDILIN son los siguientes:

1. Determinar las características de los fármacos que con más frecuencia aparecen relacionados con el DILI, los modificadores de los factores de riesgo relacionados con el huésped y el fármaco, y los resultados en esta población.
2. Lograr que los médicos sean plenamente conscientes de esta enfermedad específica para favorecer su diagnóstico y manejo tempranos, y para que puedan asesorar a

los pacientes sobre los futuros tratamientos y sus resultados, teniendo en cuenta que son ellos los beneficiarios directos de estas redes.

3. Fomentar una colaboración más estrecha con los organismos reguladores a fin de que las señales sobre seguridad que se detecten puedan gestionarse de manera global.
4. Diseñar y facilitar la realización de ensayos clínicos multicéntricos para evaluar el efecto de nuevos fármacos potencialmente útiles para el DILI idiopático.
5. Participar en estudios de cualificación de biomarcadores y otras actividades colaborativas internacionales con el fin de profundizar en el conocimiento del DILI.

Para llevar adelante el proyecto y mantener la llama encendida, necesitamos la chispa del entusiasmo de médicos e investigadores entregados, la voluntad de cooperar en los momentos oportunos y, por encima de todo, financiación.

## CORRESPONDENCIA

Fernando Bessone, M.D., Hospital Provincial del Centenario, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Rosario, Alvear 740, primer piso, 2000, Rosario, Argentina. Correo electrónico: bessonefernando@gmail.com

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Zimmerman H. Drug Hepatotoxicity, 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 1999.
- 2) Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. Gut 2017;66:1154-1164.
- 3) García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, et al. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. J Hepatol 2011;55:683-691.

- 4) Bessone F, Hernandez N, Davalos M, et al. Building a Spanish Latin American network on drug induced liver injury: Much to get from a joint collaborative initiative. *Ann Hepatol* 2012;11:544-549.
- 5) D'Agnolo H, Kievit W, Andrade RJ, et al. Creating an effective clinical registry for rare diseases. *United European Gastroenterol J* 2016;4:333-338.
- 6) Hernandez N, Bessone F, Sanchez A, et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America. An analysis of published reports. *Ann Hepatol* 2014;13:231-238.
- 7) Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10 year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-521.
- 8) Lucena MI, Cohen H, Hernández N, et al. Hepatotoxicidad, un problema global con especificidades locales: Hacia la creación de una Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:361-368.
- 9) Bessone F, Hernandez N, Lucena MI, et al. The Latin American DILI Registry experience: A successful ongoing collaborative strategic initiative. *Int J Mol Sci* 2016;17:313.
- 10) Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015;148:1340-1352.
- 11) Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers W, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2396-2404.
- 12) Bessone F, Lucena MI, Roma MG, et al. Cyproterone acetate induces a wide spectrum of acute liver damage including corticosteroidresponsive hepatitis: report of 22 cases. *Liver Int* 2016;36:302-310.
- 13) Bessone F, Hernandez N, Roma MG, et al. Hepatotoxicity induced by coxibs: How concerned should we be? *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1463-1475.
- 14) Bessone F, Ferrari A, Hernandez N, et al. Nitrofurantoin-induced autoimmune liver disease: An analysis from the Latin American and Spanish DILI Registries. *Ann Hepatol* 2018; 17:1189 A.
- 15) Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, et al. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:116-125.
- 16) Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. 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: 109-120.
- 17) Zoubek ME, González-Jimenez A, Medina-Cáliz I, et al. High prevalence of ibuprofen drug-induced liver injury in Spanish and Latin-American Registries. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16: 292-294.
- 18) Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, et al. Association of liver injury from specific drugs, or groups of drugs, with polymorphisms in HLA and other genes in a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2017;152:1078-1089.