



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga

**“Re-exposición positiva en hepatotoxicidad: análisis de
casos en dos registros prospectivos según
definiciones existentes y propuesta de nueva
definición”**

Directora:
Dra. Miren García Cortés

Tutor:
Dr. Raúl J. Andrade Bellido


Memoria presentada por
D. José María Pinazo Bandera
para aspirar al título de
Doctor por la Universidad de Málaga





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: José María Pinazo Bandera

 <https://orcid.org/0000-0002-8376-9573>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D. José María Pinazo Bandera

Estudiante del programa de doctorado Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, autor de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: **“Re-exposición positiva en hepatotoxicidad: análisis de casos en dos registros prospectivos según definiciones existentes y propuesta de nueva definición”**

Realizada bajo la tutorización de Raúl Jesús Andrade Bellido y dirección de Miren García Cortés

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 13 de mayo de 2024

Fdo.: JOSÉ MARÍA PINAZO BANDERA Doctorando	Fdo.: RAÚL JESÚS ANDRADE BELLIDO Tutor
Fdo.: MIREN GARCÍA CORTÉS Directora de tesis	



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. Raúl Jesús Andrade Bellido

Catedrático de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Facultativo especialista de área y director de la UGC de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga

D^a Miren García Cortés

Facultativo especialista de Área de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga y Profesora Asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

CERTIFICA/N que D. **José María Pinazo Bandera**

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi tutorización/dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“Re-exposición positiva en hepatotoxicidad: análisis de casos en dos registros prospectivos según definiciones existentes y propuesta de nueva definición”**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia es:

Pinazo-Bandera JM, Niu H, Alvarez-Alvarez I, Medina-Caliz I, Del Campo-Herrera E, Ortega-Alonso A, Robles-Díaz M, Hernández N, Paraná R, Nunes V, Giralda M, Bessone F, Lucena MI, Andrade RJ, García Cortés M. **Rechallenge in idiosyncratic drug-induced liver injury: an analysis of cases in two large prospective registries according to existing definitions.** *Pharmacol Res.* 2024 Apr 15:107183. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107183

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga, a 13 de mayo de 2024.

Firman todos

Directora: Miren García Cortés

Tutor: Raúl Jesús Andrade Bellido



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Raúl Andrade por la confianza depositada en mí y por introducirme en el mundo de la investigación.

A la Dra. Miren García Cortés, por todo lo que me ha enseñado y me sigue enseñando, por su plena entrega y desinteresada ayuda durante estos años.

A todo el grupo de investigación de hepatotoxicidad de la Universidad de Málaga y el Hospital Virgen de la Victoria, con una mención especial a Ismael Álvarez y Hao Niu por su inestimable ayuda en el mundo de la estadística.

A todos mis compañeros del servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, mi otra gran familia. Gracias por vuestro trabajo y la entrega que demostráis a diario. Gracias por aunar asistencia de primera calidad con una investigación clínica excelente.

A todos mis amigos y familia. A mi hermana Teresa y a mis padres, José María e Inés, las personas que han hecho posible mis estudios, tanto escolares como universitarios. Nunca os podré agradecer el esfuerzo que habéis hecho por mi hermana y por mí.

Y, por último, a mi amiga y compañera de vida, Raquel. Has sufrido este trabajo tanto como yo. Has confiado en mí desde el principio y hemos sacrificado tiempo, pero tú siempre me animabas a seguir. Eres única e irrepetible.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	12
	1. Generalidades.....	12
	2. Epidemiología.....	12
	3. Tipos de hepatotoxicidad.....	13
	4. Etiopatogenia.....	14
	5. Factores de riesgo.....	16
	6. Diagnóstico.....	19
	6.1 Definición y fenotipos.....	20
	6.2 Diagnóstico de exclusión.....	22
	6.3 Escalas de causalidad.....	23
	6.4 Información publicada sobre las características y potencial hepatotóxico de un agente farmacológico específico.....	25
	6.5 Nuevos biomarcadores.....	27
	7. Factores pronósticos.....	29
	8. <i>Rechallenge</i> o Re-exposición.....	31
	8.1 Definiciones.....	31
	8.2 Epidemiología.....	32
	8.3 Factores de riesgo.....	33
	8.4 <i>Rechallenge</i> negativo.....	36
	8.5 Pronóstico asociado al <i>rechallenge</i>	38
II.	JUSTIFICACIÓN.....	40
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	41
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	42
	1. Población de estudio.....	42
	2. Variables de estudio.....	46
	3. Análisis estadístico.....	47
	4. Consideraciones éticas.....	48
V.	RESULTADOS.....	49
	1. Comparación entre primer episodio DILI y re-exposición positiva.....	49
	2. Agentes responsables y causas de la re-exposición.....	53

3. Comparación entre definición clásica y moderna de re-exposición.....	58
VI. DISCUSIÓN.....	61
VII. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	66
VIII. CONCLUSIONES.....	67
IX. ANEXOS.....	68
A. Tabla resumen pacientes con re-exposición.....	68
B. Características histopatológicas de los casos de <i>rechallenge</i>	71
C. Análisis fármaco-específico de primeros episodios vs <i>rechallenge</i> (amoxicilina-clavulánico, hierbas y antituberculosos).....	72
D. Lista de figuras.....	74
E. Lista de tablas.....	75
F. Diccionario de abreviaturas.....	76
X. BIBLIOGRAFÍA.....	78
XI. DIFUSIÓN DE RESULTADOS.....	87



I. INTRODUCCIÓN

1. Generalidades

El hígado representa el principal órgano metabolizador de cualquier noxa ajena al organismo, siendo responsable de su eliminación. Esto explica la razón por la que suele ser diana de efectos secundarios de fármacos o productos de herbolario.

El daño hepático inducido por fármacos (*Drug-induced liver injury* en inglés, DILI), en concreto el daño idiosincrásico, supone una de las entidades más complejas por sus variadas formas de presentación, siendo capaz de mimetizar cualquier otra hepatopatía aguda o crónica, con un amplio abanico fenotípico, que dificulta su identificación y su tratamiento. Además, es responsable de un importante impacto tanto clínico (puede conducir a un cuadro de hepatitis aguda con morbilidad y mortalidad no desdeñables) como en términos de costes sanitarios y comercialización de nuevos fármacos [1,2]. De hecho, la hepatotoxicidad es una de las principales causas de retirada de fármacos tanto en Estados Unidos (EEUU) como en Europa [3].

El DILI supone un reto diagnóstico para cualquier clínico en el día a día. Por un lado, por la complejidad del cuadro (aunando factores dependientes del huésped y del agente causal), por la capacidad de imitar a cualquier otra enfermedad hepática aguda o crónica, y, sobre todo, por carecer actualmente de marcadores específicos que nos aseguren un diagnóstico de certeza. El clínico tiene que sopesar este diagnóstico ante todo daño hepático, agudo o crónico [4]. Además, no debemos olvidar los productos de herbales como potenciales causantes de estos cuadros [5].

2. Epidemiología

El DILI es relativamente raro con respecto a otras entidades que causan daño hepático. Al tratarse de un diagnóstico de sospecha clínico-analítica, sin marcadores diagnósticos específicos, es difícil establecer la epidemiología real de los casos de DILI en determinadas poblaciones, ya que la mayoría de los casos de hepatotoxicidad son asintomáticos y, por tanto, se tiende a infraestimar el número total de dicha entidad [6]. Debido a esto, hay mucha

heterogeneidad en los diferentes registros poblacionales de hepatotoxicidad. Además, es importante tener en cuenta las características de estos registros, si tienen carácter retrospectivo o prospectivo.

Los estudios epidemiológicos prospectivos más importantes para la estimación de la incidencia de hepatotoxicidad se realizaron en Francia y en Islandia. El primero de ellos, se llevó a cabo en Francia, con una población de 80 000 habitantes, durante los años 1997-2000 obteniendo una incidencia de 13,9 casos por 100 000 habitantes-año [7]. El estudio islandés, por su parte, que se extendió desde marzo 2011 hasta febrero 2012, englobando a 251 000 pacientes y obteniendo una incidencia de 19,1 casos por 100 000 habitantes-año. Es necesario remarcar que este último registro excluyó el daño hepático por paracetamol [8]. Un estudio retrospectivo realizado en China, estimó una media de 23,8 casos por cada 100 000 habitantes, analizando los casos confirmados de DILI de 308 centros entre los años 2012-2014 [9].

En cuanto a los registros de casos de DILI, cabe mencionar el registro español de hepatotoxicidad, temporalmente más amplio, con un periodo de estudio de aproximadamente 20 años, prospectivo y multicéntrico, con más de 1000 pacientes incluidos [1].

3. Tipos de hepatotoxicidad

Existen dos tipos bien diferenciados de daño hepático por fármacos.

- Daño hepático intrínseco o directo: Es una entidad frecuente, dosis dependiente, predecible, caracterizado por una corta latencia entre la toma del fármaco y el desarrollo del daño, además de ser reproducible. Los máximos representantes de este tipo de toxicidad son el paracetamol y el ácido acetilsalicílico.
- Daño hepático idiosincrásico: Menos frecuente que el anterior, dosis independiente (suele aparecer a dosis habituales de consumo), impredecible, con latencias muy variables dependiendo del grupo farmacológico implicado y no reproducible a nivel experimental. El grupo de fármacos más frecuente es el de los antiinfecciosos, particularmente amoxicilina-ácido clavulánico.

Existe un posible tercer grupo, algo más discutido por la sociedad científica, que es el que se conoce como daño hepático indirecto. Se considera como un efecto no deseado a nivel hepático como consecuencia de la toma de un xenobiótico como, por ejemplo, la reactivación de una enfermedad hepática infecciosa a consecuencia de la administración de un fármaco inmunosupresor (ej, reactivación de una hepatitis B tras la toma de rituximab) o empeoramiento de una entidad ya presente (ej, empeoramiento de una esteatosis hepática metabólica al tomar por ejemplo corticoides, de forma mantenida) [10].

En los siguientes apartados se expondrán la patogenia, las características clínicas, la valoración diagnóstica, el pronóstico y la re-exposición del tipo de DILI idiosincrásico.

4. Etiopatogenia

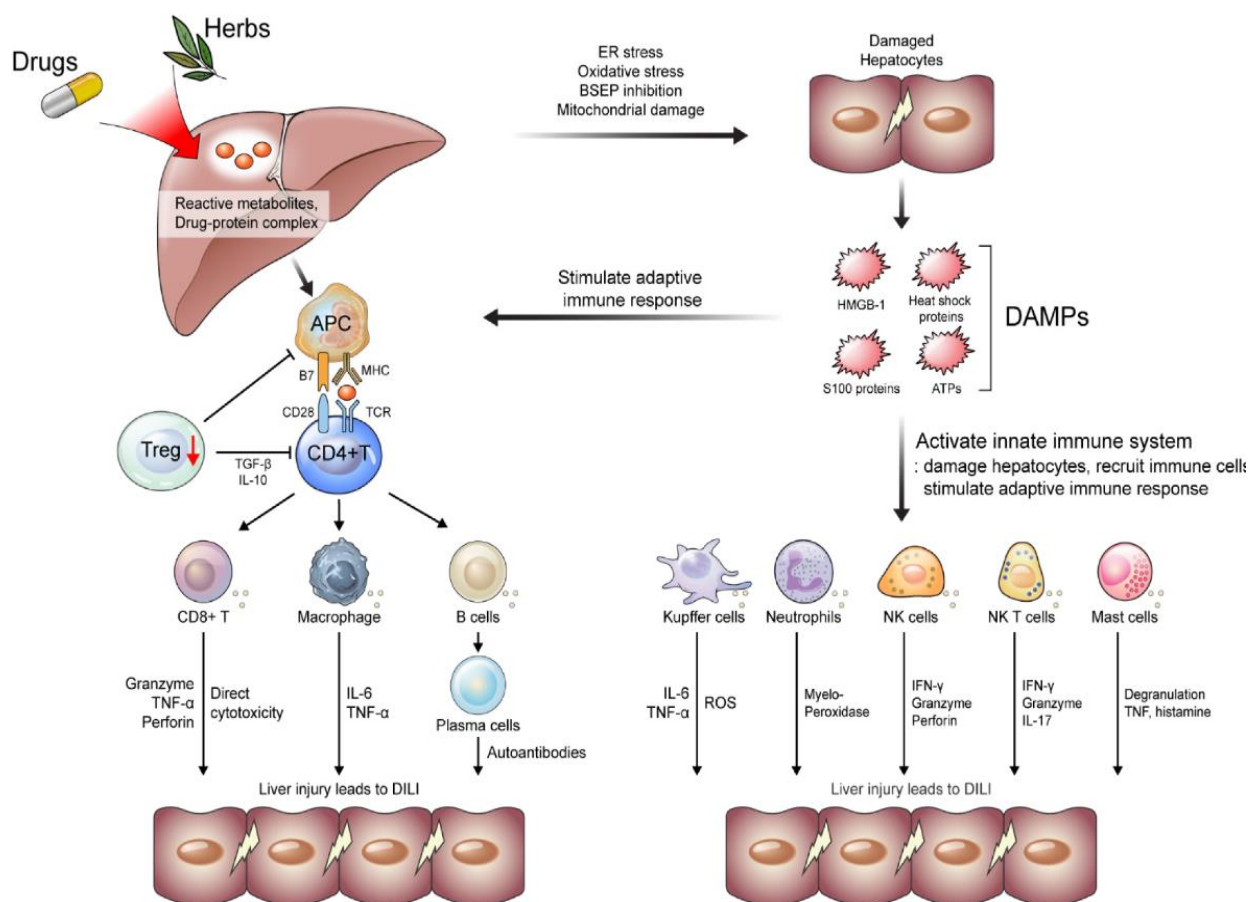
Se acepta que el mecanismo responsable de la hepatotoxicidad idiosincrásica es consecuencia de la interacción entre las propiedades del fármaco y de factores ambientales, que coexisten en un huésped con cierta predisposición genética.

Ciertas características de los agentes farmacológicos se han relacionado con mayor riesgo de producir DILI, en concreto la lipofilicidad y el metabolismo hepático de dichos xenobióticos [11]. El hígado se expone a nuevos antígenos (moléculas farmacológicas o metabolitos reactivos secundarios) que pueden inducir un estrés oxidativo y, a través de vías de señalización concretas (por ejemplo, vía de las quinasas-MAP, *mitogen activated protein*), provocar un daño de organelas en última instancia, sobre todo, mitocondria y retículo endoplásmico. Sin embargo, en numerosas ocasiones puede llegar a inducirse una respuesta adaptativa que minimice o evite un daño mitocondrial final [12]. Es decir, es poco probable que un agente xenobiótico *per se* (o a través de metabolitos intermedios) sea capaz de producir un estrés oxidativo lo suficientemente relevante como para traducirse en una lesión hepática clínicamente reconocible. De esta forma, es evidente que debe existir un nicho inmunológico dónde la simbiosis genética-ambiente favorezca una sensibilización de los hepatocitos y, por ende, una exageración de la

respuesta celular que conlleve una hepatotoxicidad idiosincrásica significativa [13].

En 2011, se publicó un importante estudio internacional donde se realizó un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) de pacientes con DILI idiosincrásico por amoxicilina-clavulánico, identificando que varios alelos HLA (*human leucocyte antigen*) de clase I y II se relacionaban con el daño hepático por este fármaco y, lo que resultó más novedoso, que incluso condicionaban su expresión fenotípica [14]. Esto señalaba directamente a que el sistema inmune está claramente involucrado en las reacciones hepáticas idiosincrásicas debido a fármacos, revelando que el sistema inmune adaptativo, a través del reconocimiento del complejo fármaco/hapteno-proteína mediante las proteínas HLA de clase I, puede poner en marcha una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+, que liberarían quimiocinas (perforina, factor de necrosis tumoral alfa-TNF α , etc) y provocarían la muerte de los hepatocitos que presentaran dicho hapteno específico. Por otro lado, los haptenos pueden ser presentados por las células presentadoras de antígenos vía HLA II, activando a los linfocitos T CD4+ y llevando a cabo una secreción de quimiocinas y citocinas que activarían, por último, a los linfocitos T citotóxicos CD8+ provocando la muerte hepatocitaria [15,16]. Es decir, existe una predisposición genética al DILI idiosincrásico por ciertos fármacos, en función de si el huésped es portador de un determinado alelo HLA de riesgo que condicionaría la presentación de un hapteno concreto (fármaco o metabolito de éste) vía HLA a través de las células presentadoras de antígeno. Esto se conoce como la “hipótesis del hapteno” (Figura 1).

Además del sistema inmune adaptativo, existe otra vía de daño importante en el DILI idiosincrásico, que se inicia a través de los DAMPs (patrones moleculares asociados a daño), que son antígenos producidos por el daño/muerte celular hepatocitaria y que son reconocidos por los *toll-like receptors* de las células presentadoras de antígenos, iniciando una reacción inflamatoria estéril, vía sistema inmune innato, consistente en una liberación masiva de citocinas pro-inflamatorias, que terminan en una respuesta citotóxica directa o mediada por anticuerpos sobre los hepatocitos. Esto se conoce como la “hipótesis de la señal de peligro” [17].



APC, células presentadoras de antígenos; ATPs, adenosin trifosfato; BSEP, bomba exportadora sodio-potasio; ER, retículo endoplásmico; HMGB, high-mobility group box; IFN, interferón; IL, interleucina; NK, natural killer; TNF, factor de necrosis tumoral; Treg, linfocitos T reguladores.

Figura 1. Implicación del sistema inmune en el daño hepático por fármacos. Adaptado de Lee SK et al. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5):5002.

5. Factores de riesgo

Es evidente que el factor genético es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo del DILI. Sin embargo, existen también factores dependientes del agente farmacológico, así como, factores relacionados con el huésped que son necesarios, de igual forma, para que se produzca un episodio de toxicidad hepática (Figura 2).



Figura 2. Factores de riesgo relacionados con hepatotoxicidad. HLA, *Human Leukocyte Antigen*.

A continuación, se enumeran los principales factores de riesgo relacionados con el huésped:

- **Edad:** la edad ha sido clásicamente considerada como factor de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad; tal es así, que la escala CIOMS/RUCAM (*Council for International Organizations of Medical Sciences/Rouse Uclaf Casualty Assessment Method*) añade un punto de causalidad si el sujeto implicado en el caso sospechoso de toxicidad hepática tiene 55 años o más [18]. Datos publicados en un estudio poblacional prospectivo islandés enuncia que la incidencia de DILI se dispara más de 4 veces en la franja etaria superior a 70 años en comparación con pacientes situados entre 15-29 años (41 casos x 100 000 habitantes vs 9 x 100 000 habitantes) [8]. Por otro lado, hay datos contradictorios entre el registro español de hepatotoxicidad dónde casi la mitad de los pacientes incluidos superaban la sexta década de vida [1], y el registro estadounidense del DILI Network (DILIN), en el cual el 18,5% tenían ≥ 65 años [19]. Analizando estos datos parece adecuado resaltar que la incidencia de DILI en edades más avanzadas no se relaciona con el factor etario *per se* sino con el mayor consumo de fármacos conforme la población envejece.

Además, la edad puede influir en la presentación fenotípica y en la gravedad de los cuadros de hepatotoxicidad. Se ha descrito mayor predisposición, por tanto, del daño colestásico en población añosa [20,21], así como, más frecuencia de casos de DILI con patrón hepatocelular en población infantil que además entrañaban, en algunos casos, una mayor tasa de desenlace fatal en pacientes pediátricos < 2 años [22,23].

- Raza: existe un estudio americano de 2017 que comparó la severidad y distribución de distintos agentes farmacológicos en DILI, comparando 144 casos de DILI en población afroamericana y 841 en caucásicos, siendo los casos significativamente más severos y con mayor participación de clínica cutánea en el primer grupo [24]. Trimetoprim/Sulfametoxazol, metildopa y fenitoina fueron más prevalentes en el grupo afroamericano, y amoxicilina-clavulánico en el grupo de los pacientes caucásicos [24].
- Sexo: en los análisis de los datos demográficos de los registros publicados más importantes, el porcentaje de pacientes del sexo femenino oscila entre 48% en España y 59% en Estados Unidos [1,19,20]. Recientemente, se ha empezado a reconocer una entidad llamada *DILI-autoimmune-like hepatitis* o DILI con fenotipo autoinmune [25]. Esta entidad se relaciona con algunos fármacos más frecuentemente como, por ejemplo, minociclina, infliximab y nitrofurantoina [25,26]. En estos casos sí se observa un claro predominio femenino, al igual que ocurre con los casos de hepatitis autoinmune idiopática [26-28].
- Comorbilidades: hay varios estudios prospectivos bien diseñados que han determinado que algunos fármacos actúan sinérgicamente con algunas otras enfermedades en la instauración o el desarrollo del daño hepático. En un ensayo clínico en el que fueron tratadas con tamoxifeno más de 5000 pacientes, hubo un mayor riesgo de desarrollar esteatosis hepática en dichas pacientes comparado con placebo, pero este hecho se acotó significativamente en pacientes con sobrepeso u obesidad. El mayor riesgo fue en los dos primeros años de tratamiento [29]. De un modo similar, la esteatosis hepática asociada a metrotexate se ha vinculado a individuos con diabetes mellitus tipo 2, obesidad y consumo de alcohol [30].

En 2019, el grupo americano del DILIN objetivó que en pacientes con un índice de Charlson >2 (índice de comorbilidad) había un mayor riesgo de desenlace fatal a 6 meses y validaron un modelo predictor de mortalidad basado en albúmina, score *Model for end-stage liver disease* (MELD) y comorbilidad para predecir riesgo de éxitus a 6 meses en pacientes con DILI [31].

- Consumo de alcohol: el consumo de alcohol ha sido clásicamente relacionado como factor de riesgo en DILI por algunos fármacos como isoniacida, metrotexate y halotano [30,32]. Tal es así, que al igual que la edad avanzada, el consumo de alcohol se considera factor de riesgo independiente en la escala de evaluación de causalidad de CIOMS/RUCAM [18].
- Enfermedad hepática crónica subyacente: en una revisión sobre tratamientos con antiretrovirales e inhibidores de la transcriptasa no nucleósidos se objetivó que el hecho de tener un perfil hepático basal alterado (2-3 veces el límite superior de la normalidad) en el momento del inicio del tratamiento o tener alguna enfermedad hepática subyacente (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C o enfermedad hepática por consumo excesivo de alcohol) se relacionaba significativamente con el desarrollo de DILI por dichos fármacos [33]. Por otro lado, los pacientes trasplantados hepáticos por la medicación que reciben, su potencial interacción y por el estado de inmunosupresión, se presuponen como pacientes de mayor riesgo para desarrollar DILI [34].

6. Diagnóstico

El DILI idiosincrásico es una entidad compleja desde el punto de vista diagnóstico ya que es capaz de emular a cualquier tipo de enfermedad hepática conocida, siendo típicamente de curso agudo (desde enfermedad leve asintomática transitoria hasta un fallo hepático fulminante), pero pudiendo producir daño hepático crónico, fibrosis y cirrosis hepática, enfermedad venooclusiva o incluso neoplasias [4,35,36]. Además, a día de hoy, no tenemos biomarcadores específicos disponibles en práctica clínica para diagnosticar esta entidad por lo que es completamente necesario cumplir una serie de

requisitos bioquímicos, descartar de forma protocolaria otras entidades etiológicas plausibles y cumplimentar las escalas de causalidad disponibles, así como, consultar la literatura publicada hasta la fecha.

6.1 Definición y fenotipos

Para considerar un DILI agudo se debe cumplir, al menos, uno de los siguientes criterios bioquímicos [6]:

- Alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN)
- Fosfatasa alcalina (FA) ≥ 2 veces el LSN
- ALT ≥ 3 veces el LSN + bilirrubina total (BT) > 2 veces el LSN

En función de la analítica al diagnóstico, se calcula el patrón de daño, utilizando el valor de "R", que se calcula con la fórmula: (ALT paciente/ALT LSN/FA del paciente/FA LSN). Según dicho valor se pueden dividir en [6]:

- Hepatocelular si $R \geq 5$
- Mixto si R es > 2 y < 5
- Colestásico si $R \leq 2$

En 2014, en el seno del grupo español para el estudio de la hepatotoxicidad se validó la llamada "nueva R" o "nR" que detectó con mayor sensibilidad los pacientes con DILI susceptibles de desarrollar un fallo hepático agudo. El modo de cálculo era similar a R pero utilizando el valor que estuviera más elevado entre ALT y aspartato aminotransferasa (AST) en el momento del diagnóstico [28].

Revisando la frecuencia de los distintos patrones de daño en los registros de DILI más actualizados, el patrón hepatocelular suele ser el más predominante (76-25%), seguido del colestásico (56-9%) y el mixto (27-9%) [1,5,19,37-42].

El DILI idiosincrásico **hepatocelular** se define por tanto por un valor R mayor o igual a 5. Suele ser la forma de daño idiosincrásica más frecuente en los registros publicados [1,5,19,37-42]. Afecta más frecuentemente a mujeres, de edad joven y, no es raro, que acontezcan de forma concomitante a manifestaciones de hipersensibilidad (exantema, febrícula/fiebre y/o

eosinofilia) [1]. Si nos centramos en la histología, podemos objetivar diferentes grados de inflamación y necrosis, según la gravedad de la lesión, pero la afectación centrolobulillar y la presencia de infiltrado rico en eosinófilos nos podrían sugerir daño hepático farmacológico, si bien estas lesiones no son patognomónicas y pueden aparecer, por ejemplo, en el daño hepático autoinmune [25,43].

El DILI **colestásico** viene determinado por un valor de $R \leq 2$, que al contrario que la lesión hepatocelular, afecta con mayor frecuencia a varones y pacientes de edad avanzada. Desde el punto de vista histopatológico, se divide en tres subtipos [44,45]:

- Colestasis pura, blanda o canalicular: Suele cursar en forma de colestasis marcada, prurito e importante incremento de las enzimas de colestasis (FA, gammaglutamiltranspeptidasa, GGT y BT). En la histología destaca la presencia de colestasis franca, con dilatación de ductos, acúmulos de pigmentos biliares, sin inflamación ni necrosis. El curso suele ser benigno y la recuperación lenta. Este tipo de lesión es típica de los productos anabolizantes.
- Hepatitis aguda colestásica (hepatocanalicular): Puede existir dolor abdominal, fiebre y otras manifestaciones de hipersensibilidad. Histológicamente, presenta inflamación portal/ductulillar, necrosis y colestasis centrolobulillar. Ejemplos de fármacos que pueden producir este tipo de lesión son la amoxicilina-clavulánico, los macrólidos y las estatinas.
- Síndrome del ducto evanescente o desaparición de ductos biliares: Esta alteración puede ser característica de algunos fármacos como la clopromazina, los antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. Suele producirse en casos graves y se debe sospechar en colestasis muy prolongadas, además, pueden evolucionar a fibrosis y cirrosis en última estancia.

El daño **mixto** viene definido por un valor de R mayor de 2 y menor de 5. En la práctica clínica, la hepatotoxicidad por daño mixto suele asemejarse más a daño idiosincrásico colestásico y la mayoría de los agentes que producen

daño colestásico, pueden causar también daño mixto. En este caso, suele haber mayor prevalencia de manifestaciones de hipersensibilidad [43].

La mayoría de los casos de DILI idiosincrásicos suelen cursar en forma de hipertransaminasemia transitoria o hepatitis aguda, es infrecuente que el daño hepático acabe cronificando. Para establecer un daño hepático como crónico, clásicamente, debía mantenerse más de 3 meses en DILI hepatocelulares y más de 6 meses en colestásicos y mixtos [46]. Más recientemente, un estudio prospectivo objetivó que casi un 10% de los casos de DILI, si se siguen a largo plazo, mantienen hipertransaminasemia hasta e primer año de evolución y que, por ende, a partir de esta franja temporal deberíamos considerar un daño hepático farmacológico como crónico [47]. Por otro lado, este mismo estudio objetivó que una elevación de bilirrubina total $> 2,8$ veces LSN y de FA $> 1,1$ veces el LSN que persista más de dos meses desde el diagnóstico tiene un importante valor predictivo positivo para desarrollar un DILI crónico [47]. La frecuencia de daño hepático crónico idiosincrásico por fármacos oscila entre 3,4 y 39%, y han sido descritos varios fenotipos concretos que se asocian a este tipo de daño como, por ejemplo, el síndrome del ducto evanescente, síndrome de obstrucción sinusoidal, colangitis esclerosante secundaria o hepatitis con fenotipo autoinmune; no obstante, es necesario un seguimiento más prolongado a largo plazo de los casos DILI y, de esta forma, generar mayor evidencia al respecto [48].

6.2 Diagnóstico de exclusión

A día de hoy, en práctica clínica, se carece de marcadores clínicos, analíticos o anatomopatológicos específicos de DILI que nos permitan un diagnóstico de certeza de hepatotoxicidad.

Por tanto, es fundamental siempre tener la sospecha inicial de DILI en cualquier alteración hepática detectada, llevar a cabo una anamnesis minuciosa y protocolizada para descartar otras causas de daño hepático (Tabla 1), comprobar una concordancia temporal entre el agente sospechoso y el daño hepático, objetivar una mejoría analítica tras la retirada del fármaco (*dechallenge*) y detectar un daño hepático tras la re-exposición de un agente sospechoso causante de un evento previo (*rechallenge*) [4,49,50].

Patología	Test/Clinica
Hepatitis virales Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis C Hepatitis E Virus no hepatotropos	Serología viral IgM VHA HBsAg, IgM antiHBc Anti VHC + carga viral VHC IgM VHE, carga viral VHE IgM CMV, IgM VEB, otros
Hepatopatía alcohólica	AST/ALT >2, del orden de 100-200, VCM elevado, GGT aislada elevada. IgA elevado.
Enfermedades autoinmunes Hepatitis autoinmune Colangitis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria	Autoanticuerpos ANA, ANCA, SMA, anti-LKM AMA Colangiografía magnética, ANCA
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina, cobre en orina de 24 horas
Déficit de α-1-antitripsina	α -1-antitripsina
Hemocromatosis	Saturación de la transferrina y ferritina elevada (daño hepatocelular sin ictericia)
Hepatitis isquémica/ Hepatitis congestiva	Hipotensión, shock, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular, ancianos
Hígado de sepsis	Sepsis en curso, enzimas de colestasis muy elevadas
Obstrucción biliar	Técnica de imagen Ecografía de abdomen, TC, colangiografía magnética, ecoendoscopia.
Infecciones bacterianas	Si fiebre persistente y diarrea (<i>Salmonella, campylobacter, listeria, coxiella</i>)
Sífilis secundaria	Serología de sífilis (treponémicas y no treponémicas) Fosfatasa alcalina muy elevada

Tabla 1. Diagnóstico de exclusión: otras etiologías de daño hepático. Ig, inmunoglobulina; VHA, virus de la hepatitis A; VHC, virus de la hepatitis C; VHE, virus de la hepatitis E; CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Eipsten Barr; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; VCM, volumen corpuscular medio; GGT, gamma-glutamyl transpeptidasa; TC, Tomografía computarizada.

6.3 Escalas de Causalidad

Debido a la ausencia de biomarcadores, las escalas de causalidad son una de las herramientas más útiles en el diagnóstico de DILI idiosincrásico. Hasta la fecha, la escala de causalidad más generalizada en práctica clínica, con más respaldo científico por años de uso en práctica clínica y validaciones en múltiples cohortes es la escala de CIOMS/RUCAM (Tabla 2) [18]. Esta escala otorga una serie de puntos en función de la temporalidad del daño respecto a la exposición, curso de dicho daño hepático, factores de riesgo del sujeto (edad y consumo de alcohol previo), concomitancia con otros fármacos sospechosos, correcto despistaje de otras etiologías, referencias previas de hepatotoxicidad del agente implicado y la existencia o no de re-exposición

positiva. Si la suma total es >8 el daño hepático se considera “altamente probable”, entre 6 y 8 “probable”, entre 3 y 5 “posible” e “improbable” si es entre 1 y 3, o “excluido” si 0 [18].

CRITERIO						
Patrón enzimático	Hepatoceular			Colestásico		
Exposición	Inicial	Subsecuente	PUNTOS	Inicial	Subsecuente	PUNTOS
Tiempo (días) desde el inicio del fármaco	5-90	1-15	+2	5-90	1-90	+2
	<5 o >90	>15	+1	<5 o >90	>90	+1
Tiempo (días) desde que suspendió el fármaco	≤15	≤15	+1	≤30	≤30	+1
Curso	Diferencia entre valor máximo de ALT y límite superior normal			Diferencia entre valor máximo de FA y límite superior normal		
Posterior a suspender el fármaco	Disminución ≥50% en 8 días		+3	Disminución ≥50% en <180 días		+2
	Disminución ≥50% en 30 días		+2	Disminución <50% en <180 días		+1
	Disminución ≥50% en >30 días		0	Persistencia, incremento o no se tienen datos		0
	Disminución <50% en >30 días		-2			
Factor de riesgo	Consumo positivo de etanol		+1	Consumo de etanol o embarazo		+1
	Consumo negativo de etanol		0	Consumo de etanol o embarazo negativos		0
Edad	≥ 55 años		+1	≥ 55 años		+1
	< 55 años		0	< 55 años		0
Otros fármacos	Ninguno o se desconoce		0	Ninguno o se desconoce		0
	Fármaco con contribución sugestiva		-1	Fármaco con contribución sugestiva		-1
	Hepatotoxina conocida con contribución sugestiva		-2	Hepatotoxina conocida con contribución sugestiva		-2
	Fármaco con evidencia de contribución		-3	Fármaco con evidencia de contribución		-3
Otras causas	Se descartan todas del grupo I y II*		+2	Se descartan todas del grupo I y II*		+2
	Se descartan todas del grupo I		+1	Se descartan todas del grupo I		+1
	Se descartan 4-5 del grupo I		0	Se descartan 4-5 del grupo I		0
	Se descartan <4 del grupo I		-2	Se descartan <4 del grupo I		-2
	Causa no farmacológica altamente probable		-3	Causa no farmacológica altamente probable		-3
Información previa	Reacción en la etiqueta del producto		+2	Reacción en la etiqueta del producto		+2
	Reacción publicada, no en la etiqueta		+1	Reacción publicada, no en la etiqueta		+1
	Reacción desconocida		0	Reacción desconocida		0
Reinicio del fármaco	Positivo		+3	Positivo		+3
	Compatible		+1	Compatible		+1
	Negativo		-2	Negativo		-2
	No interpretable o no realizado		0	No interpretable o no realizado		0

*Causas grupo I (VHA, VHB, VHC, obstrucción biliar, hepatitis aguda alcohólica, hipotensión reciente) y grupo II (otra patología subyacente, CMV, VEB, VHS)

Tabla 2. Escala de causalidad CIOMS. Adaptado de Danan G, Benichou C. *J Clin Epidemiol.* 1993: 1323-1330.

A pesar de ser una escala de uso extendido tiene varias limitaciones a tener en cuenta; como la importante variabilidad inter-operador si esta escala es aplicada por diferentes médicos en un mismo paciente, así como, difícil aplicabilidad en casos de enfermedad hepática subyacente [51,52,53].

Recientemente, en el año 2022, se ha publicado una nueva escala de causalidad denominada “Método de evaluación de causalidad electrónico revisado” (Revised Electronic Causality Assessment Method, RECAM), desarrollada en el seno del Registro norteamericano de hepatotoxicidad (Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN) y del registro español de hepatotoxicidad, teniendo en cuenta la bibliografía publicada acerca de los distintos agentes medicamentosos y productos herbales implicados, y usando una aplicación informática de fácil manejo. Esto ha demostrado mayor objetividad y menor variabilidad inter-operador a la hora de establecer un diagnóstico de DILI. Sin embargo, es necesario validar esta herramienta externamente para estandarizar su aplicabilidad de forma más sólida [53].

6.4 Información publicada sobre las características y potencial hepatotóxico de un agente farmacológico específico

En práctica clínica diaria la exclusión minuciosa de otras etiologías de daño hepático y las escalas de causalidad suponen el eje central del diagnóstico del DILI idiosincrásico. Sin embargo, revisar la evidencia científica publicada acerca de un determinado agente farmacológico o producto de herboristería, supone una herramienta muy útil de cara a sospechar un plausible DILI. Para esto, desde 2012, en el seno del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) y el *National Library of Medicine* (NLM) estadounidense crea una red bibliográfica en continua actualización y de fácil acceso dónde se van añadiendo casos y series de casos publicados de DILI. Hasta 2019 se habían añadido 400 casos con más de 26000 referencias bibliográficas anotadas [54]. De hecho, de acuerdo a esto, se ha establecido una escala de probabilidad en función de evidencia publicada de cada agente sospechoso:

- Categoría A: agente causante de lesión hepática directa o idiosincrásica, bien conocido, con daño bien descrito y ampliamente notificado. El agente suele tener una firma de daño característica. Se han descrito más de 50 casos incluyendo series de casos.
- Categoría B: el fármaco ha sido notificado como causa de DILI y es muy probable que cause lesiones hepáticas idiosincrásicas,

además de tener un sello de daño característico. Se han descrito entre 12 y 50 casos, incluidas pequeñas series de casos.

- Categoría C: el fármaco está probablemente relacionado con lesiones hepáticas idiosincrásicas, pero se han notificado pocos casos y no se ha identificado un patrón característico. El número de casos identificados es inferior a 12 sin series de casos significativas.
- Categoría D: se han publicado casos aislados, pero en la literatura se han notificado menos de 3 casos, no se ha identificado ninguna firma característica de daño hepático y los informes de casos no son muy exhaustivos. Por lo tanto, sólo puede decirse que el agente es causa rara de lesión hepática.
- Categoría E: a pesar de su amplio uso, no hay pruebas de que el fármaco haya causado lesiones hepáticas. Es posible que se hayan publicado informes de casos aislados, pero en su mayoría poco convincentes. No se cree o es poco probable que el agente cause lesión hepática.
- Categoría E*: se sospecha que el medicamento puede causar lesiones hepáticas o lesiones hepáticas agudas idiosincrásicas, pero no se han encontrado casos convincentes en la literatura médica. En algunas situaciones se han notificado casos de lesión hepática aguda a las agencias reguladoras o se han mencionado en grandes estudios clínicos del fármaco, pero no se dispone de datos específicos ni de detalles que permitan evaluar la causalidad. El agente se sospecha que pueda causar lesión hepática idiosincrásico, pero esto no ha sido refutado.
- Categoría X: en el caso de medicamentos introducidos recientemente en la clínica (o raramente utilizados en ella) puede que no se disponga de información suficiente sobre los riesgos de desarrollar hepatotoxicidad en ninguna de las cinco categorías, y la categoría se estipula como "desconocida".

Mediante esta vía, de forma rápida y sencilla, el clínico puede consultar información acerca de cualquier xenobiótico sospechoso de haber causado

un daño hepático, revisando el patrón de daño y curso clínico típico, mecanismo lesional y referencias bibliográficas utilizadas. Esta herramienta ha sido progresivamente utilizada de forma más asidua, hasta el punto de que la escala de causalidad recientemente publicada RECAM, en uno de sus dominios, contempla el riesgo de hepatotoxicidad de cada agente en función de lo publicado en *Livertox*® [53].

6.5 Nuevos biomarcadores

Como ya se ha mencionado, el diagnóstico de DILI carece de marcadores específicos en práctica clínica habitual, aunque recientemente ha habido avances en este campo, sobre todo, en el ámbito de la genómica y, en menor medida, en otros biomarcadores inmunoquímicos y mecanísticos.

- Test genéticos (GWAS, *genome-wide association studies*): en la última década se han llevado a cabo análisis amplios del genoma humano identificando una estrecha relación entre determinados alelos HLA y DILI por determinados fármacos. Esto denota un elevado valor predictivo negativo, es decir, la ausencia de estos HLA específicos en un determinado paciente disminuye significativamente la probabilidad de DILI por un agente concreto. Teniendo en cuenta esto, los HLAs específicos podrían utilizarse para excluir DILI en caso de ausencia o para decantarnos por un agente u otro en casos de co-medificación, algo cada vez más frecuente (Tabla 3) [4,14,55-59].

Tipo de HLA	Frecuencia,% en casos DILI (fármaco específico)	Frecuencia (%) en población general
DRB1*15:01 B*1801 A*0201 B*15:18	57-65 (amoxicilina-clavulánico)	15-20
B*57:01	84-87 (flucoxacilina)	6
A*31:01	17 (carbamazepina)	2
DRB1* 16:01 DQB1* 05:02	25 (flupirtina)	1
A*33:01	80 (tioclopidina) 50 (metildopa) 50 (enalapril) 43 (fenofibrato) 43 (terbinafina) 40 (sertralina) 20 (eritromicina)	1
B*35:02 B*35:01	16 (minociclina) 72 (té verde) <i>Polygonum multiflorum</i>	0.6 11

Tabla 3. Alelos HLA de riesgo para hepatotoxicidad por determinados agentes farmacológicos y productos herbales.

Recientemente, también mediante técnica GWAS, se ha objetivado que una expresión baja del gen ERAP2 se relacionada de forma significativa con el riesgo de DILI por amoxicilina-clavulánico [60].

- Biomarcadores epigenéticos, mecanísticos e inmunológicos: en los últimos años han surgido varios marcadores novedosos. Algunos de ellos como la osteopontina y *macrophage colony-stimulating factor receptor 1* (MCSFR1) han demostrado tener impacto en el pronóstico. Otros como microRNA-122 (miR-122), glutamato deshidrogenasa (GLDH), *high mobility group box 1* (HMGB1) y la citoqueratina-18 (K18) han demostrado mayor sensibilidad en la detección del daño hepático (aparición más precoz) que los marcadores clásicos como ALT, AST, bilirrubina total y *Ratio Normalizada Internacional* (INR), sin demostrar mayor especificidad [61-65].

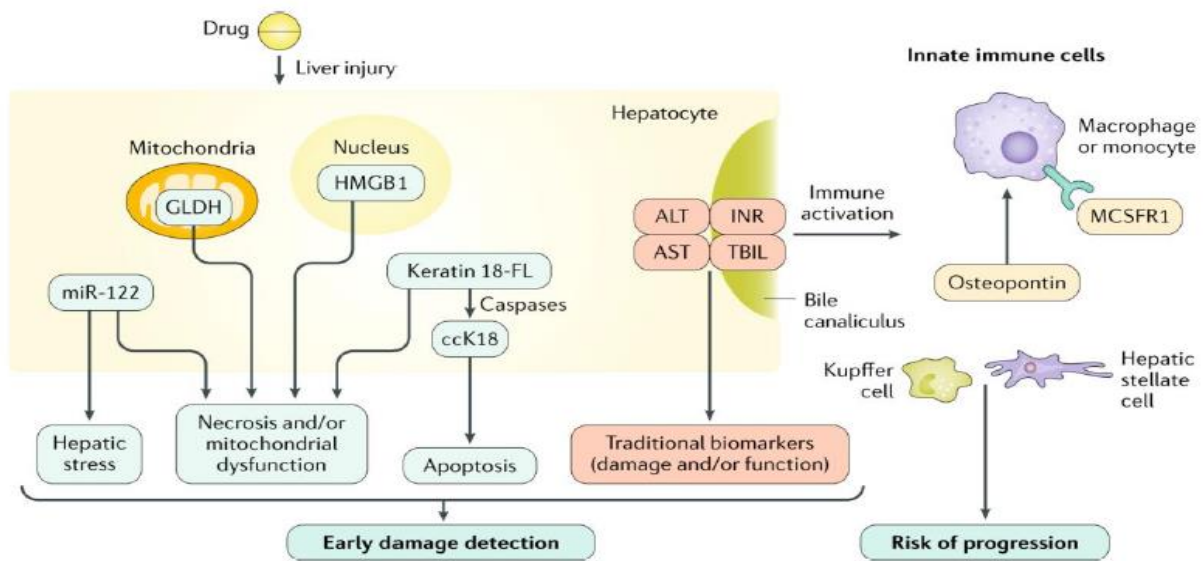


Figura 3. Biomarcadores epigenéticos, mecánicos e inmunológicos en hepatotoxicidad. Andrade RJ et al. Nature Rev Dis Primers, 2019; 5(1):58.

7. Factores pronósticos

Existen determinadas características clínicas y analíticas que se han relacionado con una peor evolución de la historia natural de los casos DILI idiosincrásicos.

Clásicamente se ha establecido que hasta un 10% de los casos de DILI con patrón hepatocelular ($R \geq 5$) e ictericia (bilirrubina total más de 2 veces el LSN) acaban desarrollando una lesión hepática severa con alto riesgo de desenlace fatal. Esto es conocido como “ley de Hy” [66]. Aunque se cumple para la gran mayoría de agentes farmacológicos, existen algunas excepciones como los anabolizantes o la eritromicina.

Posteriormente, en 2014, en el seno del grupo español de hepatotoxicidad se desarrolló y validó la nueva ley de Hy (*nR Hy's law*) en la que se tuvo en cuenta la AST en aquellos casos DILI dónde ésta era más alta que ALT, demostrando una mejor área bajo la curva que la ley Hy “clásica”. Además, en este estudio se identificaron otros factores de riesgo independientes para fallo hepático fulminante como son cifras elevadas de bilirrubina total, cociente AST/ALT elevado, patrón hepatocelular y sexo femenino [28].

En 2017, el grupo del DILIN, observó una tasa de éxitus del 7,6% de toda su muestra, la cual se asoció con ciertos factores analíticos independientes como niveles de bilirrubina elevada, presencia de coagulopatía, leucocitosis y trombopenia [67]. El análisis del registro español de hepatotoxicidad arrojó que pacientes con daño hepático hepatocelular siguiendo *nR*, el sexo femenino, la presencia de historia previa de alergia a fármacos, valores de AST y de bilirrubina total elevados, se relacionaron con más probabilidad de trasplante hepático. Por otro lado, los pacientes añosos y con patrón hepatocelular o con patología hepática subyacente tuvieron mayor tasa de mortalidad [1].

La historia previa de alergia farmacológica a algún medicamento como factor de mal pronóstico, ha sido confirmado en 2023 en un análisis de 912 pacientes del registro español de hepatotoxicidad. Estos pacientes eran de mayor edad, con cifras de AST más elevadas, con menores niveles de plaquetas y tasas de mortalidad de 11% (significativamente mayor que aquellos casos sin historia de alergias, 1,6%) [68].

En un estudio descriptivo realizado en 2008, por parte del grupo español de hepatotoxicidad, se analizaron 520 casos y se observaron 31 casos de re-exposición positiva a un mismo fármaco causante de un primer episodio, observando mayor tasa de resultados fatales, necesidad de ingreso y mayor tiempo de recuperación en los casos de re-exposición positiva, sobre todo en los casos de patrón de daño hepatocelular. No obstante, es importante resaltar que no se llevó a cabo estadística inferencial en este estudio [69].

Por tanto, hasta la fecha, no hay estudios bien diseñados que hayan objetivado un peor pronóstico en casos de re-exposición y no se puede interpretar una segunda exposición como factor de mal pronóstico, si bien, siempre que haya alternativa terapéutica se debe evitar este escenario para minimizar la morbi-mortalidad que supone para el paciente.

8. *Rechallenge* o Re-exposición

8.1 Definiciones

Se conoce con el término re-exposición (*rechallenge* en inglés) a la segunda exposición de un paciente a un fármaco o producto de herboristería concreto, sospechoso de haber causado un episodio de hepatotoxicidad previamente en el mismo sujeto [46].

Cuando esta re-exposición se traduce en una alteración del perfil hepático, se conoce como re-exposición positiva. En caso de que dicha re-administración no se acompañe de daño hepático, se definiría como rechallenge negativo [46].

En 1990, en el seno del consenso de CIOMS/RUCAM, se estableció la primera definición de *rechallenge* positivo, que consistía en:

- Elevación de, al menos, dos veces el valor basal de ALT en casos de DILI con patrón de daño hepatocelular.
- Elevación de, al menos, dos veces el valor basal de FA en casos de DILI con patrón de daño mixto o colestásico.

En 2017, Hunt *et al*, analizaron la bibliografía disponible hasta la fecha acerca de la re-exposición, y establecieron una definición enfocada, sobre todo, al marco del DILI en los ensayos clínicos, estableciendo la definición “moderna” de *rechallenge* como una elevación de ALT más de 3-5 veces el límite superior de la normalidad, independientemente del patrón de daño del DILI previo [70].

Es importante diferenciar la re-exposición al mismo agente responsable de un DILI previo (*rechallenge* o re-exposición), de un segundo episodio DILI causado por un fármaco distinto al responsable del primer evento, aunque frecuentemente suelen pertenecer al mismo grupo farmacológico y/o compartir características farmacológicas/ farmacocinéticas. Esto se conoce como DILI recurrente o segundo episodio DILI [71].

8.2 Epidemiología

Existen múltiples registros de DILI a nivel internacional; sin embargo, revisando exhaustivamente cada uno de ellos, existen pocos datos sobre la re-exposición a fármacos causantes de DILI previo [1,5,19,37-42]. En un registro multicéntrico chino, publicado en 2016, se analizaron 1985 casos de DILI, dividiéndose en 563 casos de DILI por productos de Medicina Tradicional China y 870 casos de DILI por fármacos convencionales. El porcentaje de *rechallenge* positivo fue 6,1% en los medicamentos occidentales y, significativamente mayor en las hierbas (8,9%). En este estudio no se analizaron datos de *rechallenge* negativo [39].

En 2008 se hizo un análisis preliminar en el registro español de hepatotoxicidad, observando 31 casos de re-exposición en un total de 520 casos de DILI incluidos, con una prevalencia del 6%. En este estudio se incluyeron 4 casos en los que la segunda exposición fue a un fármaco diferente del primer episodio, pero sí pertenecientes al mismo grupo farmacológico (DILI recurrente o segundo episodio DILI). El grupo farmacológico más frecuentemente implicado fue el de los anti-infecciosos (8 casos) y el fármaco que individualmente más predominaba fue amoxicilina-clavulánico. Se objetivó una tasa de ingreso del 52% (16 pacientes) y con un predominio del patrón de daño hepatocelular (12 casos). Se llevó a cabo un análisis descriptivo exhaustivo sin ningún tipo de análisis inferencial comparativo [69].

Al margen de los registros de DILI, en 2009, Papay *et al* revisaron retrospectivamente una base de datos de seguridad farmacéutica (*GSK Global Safety Database*) analizando 36795 efectos secundarios hepáticos durante un tratamiento concreto. En 770 de estos casos se documentó una re-exposición al agente responsable de DILI previo y, tras la adjudicación de 6 investigadores clínicos, finalmente solo 88 casos cumplían criterios de re-exposición positiva [72].

A continuación, se muestran todos los fármacos con, al menos, un caso de re-exposición positiva publicado en la literatura (Tabla 4).

Agentes asociados con 10 ó más episodios de DILI publicados y, al menos, un episodio de <i>rechallenge</i> positivo (sin incluir inhibidores de <i>check-point</i>)*		
Alopurinol ¹	Interferón alfa/peg	Sulindac ^{1,2}
Amiodarona ^{1,2}	Interferón beta	Tacrina ^{1,2}
Esteroides androgénicos ¹	Isoniacida ^{1,2}	Tolvaptán ^{1,2}
Atorvastatina ^{1,2}	Ketoconazol ^{1,2}	Valproato ^{1,2}
Auranofina/producto de oro	Lamivudina ^{*1,2}	
Azatioprina/mercaptapurina ^{1,2}	Lapatinib ^{1,2}	
Carbamazepina ^{1,2}	Metildopa ¹	
Clopromazina ¹	Minociclina ^{1,2}	
Amoxicilina clavulánico ¹	Neviparina ¹	
Dantroleno ¹	Nimesulida ¹	
Diclofenaco ^{1,2}	Nitrofurantoina ^{1,2}	
Didanosina ^{1,2}	Pazopanib ^{1,2}	
Disulfiram ^{1,2}	Fenitoina ¹	
Eritromicina ^{1,2}	Propiltiouracilo ^{1,2}	
Estrógenos	Pirazinamida ¹	
Flucoxacilina ¹	Quinidina ¹	
Flutamida	Rifampicina ^{1,2}	
Halotano ²	Simvastatina ²	
Hidralazina ¹	Trimetoprim/sulfametoxazol ¹	
Ibuprofeno ^{1,2}	Sulfasalazina ^{1,2}	
Infliximab ¹	Sulfonamidas ¹	

Tabla 4. Agentes farmacológicos con, al menos, un episodio de re-exposición positiva publicada en la literatura. Adaptado de Hunt et al. *Hepatology*, 2017 Aug;66(2):646-654. * didanosina/estavudina/zidovudina^{1,2}, 1=dosis diaria mayor de 50mg, 2=toxicidad mitocondrial demostrada *in vitro*. * No se han tenido en cuenta las publicaciones sobre hepatitis inmunomediada o secundaria a inhibidores de la *check-point* debido a que corresponden a una entidad especial dentro del DILI.

8.3 Factores de riesgo y etiopatogenia

Al igual que ocurre con la hepatotoxicidad idiosincrásica, se han detectado varios factores de riesgo para desarrollar daño hepático tras una re-exposición a un determinado fármaco o producto de herbolario responsable de un DILI previo. Algunos de estos factores se relacionan con el agente causal y otros con el huésped. A continuación, se exponen algunos de ellos:

- Factores relacionados con el fármaco: En la literatura, una minoría de fármacos se corresponden con la mayoría de los casos publicados de *rechallenge* [70]. Un ejemplo es el halotano que, además, se caracteriza por una tasa de letalidad elevada [73]. En los casos de antituberculosos, se ha demostrado que el potencial hepatotóxico en los casos de re-exposición están significativamente relacionados con la pirazinamida, comparándolo con rifampicina e isoniacida [74]. Además, en general, parece que el riesgo de

desarrollar daño hepático en el *rechallenge* está relacionado directamente con la dosis diaria del fármaco, aumentando la probabilidad de daño cuando se superan 50 mg/día y cumpliéndose esto en el 87% de los casos publicados de re-exposición positiva en la literatura (Figura 4) [70,75].

- Factores demográficos y clínicos: Existen estudios que relacionan un mayor riesgo de re-exposición positivo por antituberculosos en pacientes del sexo femenino [74]. Por otro lado, el daño hepático con manifestaciones de hipersensibilidad y los casos de daño hepático hepatocelular fueron relacionados con los episodios de *rechallenge* positivo en una revisión sistemática publicada en 2010 [76].
- Factores analíticos: Niveles serológicos bajos de albúmina se han relacionado significativamente con aumento del riesgo de re-exposición positiva en DILI por antituberculosos [77].
- Factores genéticos: Existen varios alelos HLA que se relacionan con determinados fármacos y su riesgo de DILI con un amplio valor predictivo negativo. Sin embargo, en DILI no se han descrito asociaciones de HLA con alto valor predictivo positivo como ocurre en el caso de HLA B*5701 y el riesgo de hipersensibilidad por el antirretroviral llamado abacavir [78,79].
- Factores inmunológicos: De los fármacos publicados en la literatura con casos de re-exposición positiva (en torno a 40 fármacos), la mitad han mostrado daño mitocondrial *in vitro* (Figura 4) [70,76].

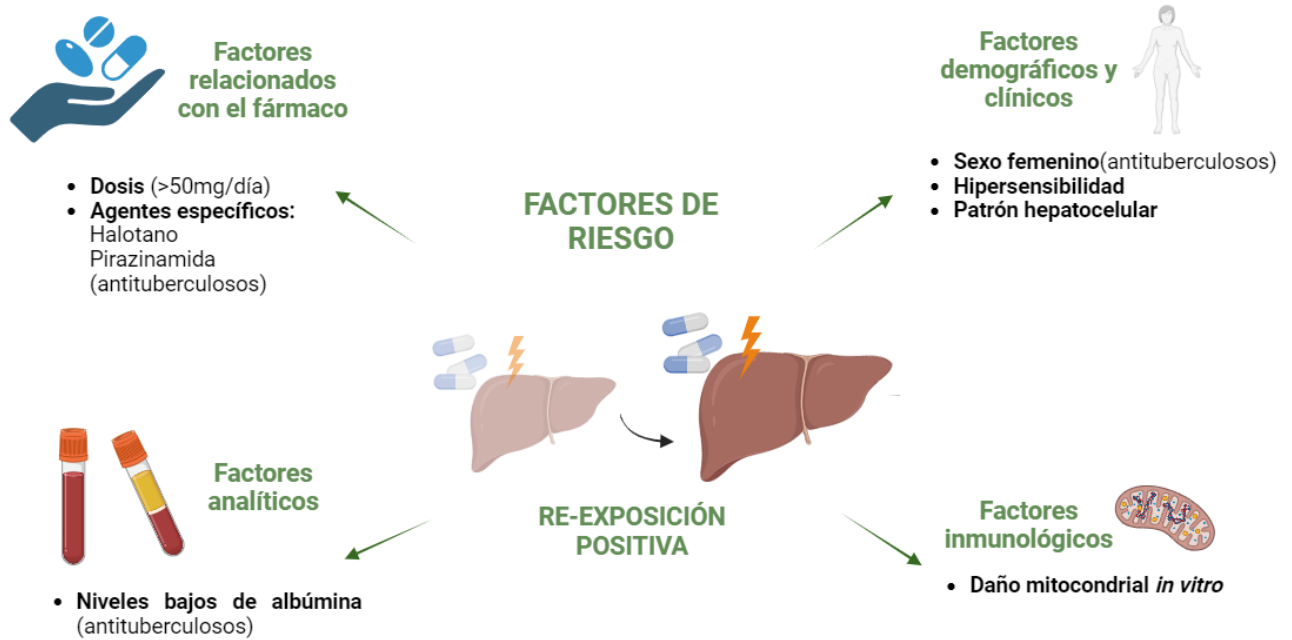


Figura 4. Factores de riesgo relacionados con la re-exposición positiva. HLA, human leukocyte antigen.

Todos estos factores de riesgo han sido hallados en diferentes estudios o ensayos clínicos muy heterogéneos entre sí. Es por ello, que la etiopatogenia del *rechallenge* no está a día de hoy definida, a diferencia de los primeros episodios DILI, dónde se conocen cada vez mejor su mecanística y metabólica; lo que nos lleva a una mejor comprensión de la fisiopatología del DILI [35].

Si bien a día de hoy, es algo prácticamente desconocido, se piensa que el sistema inmune tiene un importante protagonismo en el *rechallenge*. Es decir, un antígeno (fármaco o producto de herboristería) que desencadenó una reacción inmune en un primer episodio con daño hepático evidente, tras una nueva exposición, puede no producir daño alguno. Esto viene determinado por la respuesta adaptativa y la conocida capacidad de inmunotolerancia hepática [80]. Lo que aún no se ha determinado es por qué en algunos sujetos esta capacidad de inmunotolerancia se pierde. Probablemente esto esté determinado por factores relacionados con el fármaco, genética y otras características del huésped; todo ello, de forma

sincrónica, produciría un desbalance entre la respuesta adaptativa e innata y, en última instancia, produciría un nuevo daño hepático en esta segunda exposición (*rechallenge* positivo) [81,82]. Se necesitan más estudios para esclarecer este fenómeno de la re-exposición.

8.4 Rechallenge negativo

Si el DILI en general, y la re-exposición positiva en particular, se consideran entidades infrecuentes; los datos publicados acerca de la re-exposición negativa a un fármaco o xenobiótico responsable de un daño hepático previo son anecdóticos. Ninguno de los registros internacionales de DILI contempla esta entidad a día de hoy.

El trabajo americano de análisis de base de datos de seguridad farmacéutica publicado en 2009, anteriormente comentado, contempló un total de 441 casos de re-exposición negativa. Un análisis superficial de estos casos objetivó que no había diferencias significativas entre estos casos y los positivos en cuanto a edad, sexo y agentes responsables. De todas las re-exposiciones un 40% no desarrollaron daño hepático tras la re-administración. Este trabajo documentó que solo un 13% de *rechallenge* negativo se habían reportado en la literatura y destacó los antiretrovirales para VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) (27%) y antibióticos (13%) como los grupos más relacionados con esta entidad [72].

En 1994, se empezó a estudiar la tacrina como un posible fármaco para tratar la enfermedad de Alzheimer y en el ensayo clínico pivotal se objetivó importantes tasas de DILI. Hasta un 49% (de los 2446 pacientes que recibieron este fármaco) mostraron elevaciones de ALT durante el ensayo clínico. De los 145 pacientes en los que el DILI les supuso el abandono del tratamiento, el 88% (127 pacientes) se re-expusieron al mismo fármaco y completaron el tratamiento sin experimentar daño hepático (re-exposición negativa) [83].

En 2015, Powles *et al* analizaron sistemáticamente los casos publicados de DILI por pazopanib, un inhibidor de la tirosin-quinasa usado, sobre todo, en

el cáncer renal y sarcomas de tejidos blandos. Se analizaron 2080 casos en total, se produjo re-exposición en 103 pacientes. En 81 casos la re-exposición se llevó a cabo con una dosis reducida del fármaco. De todos los que se re-expusieron, un 38% desarrollaron daño hepático (utilizando $ALT \geq 3$ veces LSN como definición de re-exposición positiva) y un 60% no tuvieron hipertransaminasemia en este segundo episodio. No se compararon ambos grupos, si bien las cifras de edad, sexo y raza eran muy homogéneas [84].

En relación a los fármacos antituberculosos (con potencial hepatotóxico bien conocido) existen varios ensayos clínicos, comparando diferentes pautas de re-introducción de los fármacos responsables de un primer episodio DILI (isoniacida, rifampicina y pirazinamida). En estos ensayos también se recogen las tasas de re-exposiciones positivas y negativas.

En 2010, en un ensayo clínico llevado a cabo en India, se analizaron 175 pacientes con primer episodio DILI por antituberculosos y se aleatorizaron a recibir tres patrones diferentes de re-administración: 58 pacientes en brazo I (administración conjunta de isoniacida, rifampicina y pirazinamida a dosis plenas desde el inicio), 59 pacientes en brazo II (administración escalonada de rifampicina a dosis plenas día 1, isoniacida a dosis plenas día 8, pirazinamida a dosis plenas el día 15) y 58 pacientes en brazo III (administración escalonada de rifampicina, isoniacida y pirazinamida similar al brazo II pero iniciando el tratamiento en día 1, 8 y 15 con dosis intermedias y posteriormente a las 72h subir a dosis plenas respectivas en cada uno de los fármacos). Diecinueve pacientes desarrollaron *rechallenge* positivo y hubo un 89% de re-exposiciones negativas. Las tasas de daño hepático tras la segunda exposición no diferían en ninguna de las tres pautas de re-exposición estudiadas [77].

En esta misma línea, en 2022 se llevó a cabo otro estudio sobre el riesgo de re-exposición positiva en antituberculosos en una población de 79 pacientes con un porcentaje muy elevado de VIH positivo. Se produjo daño hepático en la re-exposición en un 18%, mientras que un 82% (65 casos) no hubo alteración analítica significativa ($ALT \geq 3$ veces LSN). Se compararon ambos

grupos, mostrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo femenino (79% vs 46% en *rechallenge* positivo y negativo, respectivamente p 0,039), primer episodio de tuberculosis (100% vs 72% en *rechallenge* positivo y negativo respectivamente p 0,032) y terapia con pirazinamida (mayor tasa de re-exposición positivo comparado con isoniacida y rifampicina p 0,005) [74].

8.5 Pronóstico asociado al *rechallenge* positivo

Clásicamente se relacionaba la re-exposición positiva con un pronóstico fatal. Esta aseveración surge de un estudio publicado en 1971 donde se analizó la re-exposición a un anestésico muy usado en esa época, el halotano. En este estudio se objetivó un total de 141 pacientes con probable re-exposición positiva por halotano y se documentó un porcentaje de éxitus superior al 50% (72 fallecimientos). Es importante destacar que, en este estudio, se objetivó que las tasas más altas de casos fatales se experimentaban cuanto más temprana fuese la re-exposición tras el primer episodio DILI, sobre todo, en las primeras 4 semanas [73].

Posteriormente, los ensayos clínicos y registros de hepatotoxicidad han objetivado datos contradictorios en relación al pronóstico del *rechallenge* positivo.

En el ensayo clínico de tacrina para la enfermedad de Alzheimer se produjo una tasa de re-exposición positiva en 32 pacientes y ninguno de ellos tuvo desenlace fatal, es más, el 100% de los pacientes alcanzaron la normalidad del perfil hepático [83].

En el registro español de hepatotoxicidad, a fecha de 2008, se documentaron 3 casos de re-exposición positiva con desenlace fatal, dos éxitus y un trasplante hepático [69]. En el estudio de 2009, liderado por Papay, de 88 casos considerados como re-exposición positiva, se documentaron dos fallecimientos [72]. En trabajos más actualizados, no se encontraron fallecimientos asociados con los casos de *rechallenge* por pazopanib ni por antituberculosos [77,84].

Recientemente, Moosa *et al* analizaron en una población muy concreta (VIH en tratamiento con fármacos antirretrovirales), los casos de re-exposición asociados a antituberculosos, documentándose un caso grave de DILI tras la re-exposición a pirazinamida con importantes manifestaciones clínicas de hipersensibilidad [74].

En ninguno de estos trabajos se objetivaron factores de riesgo asociados a casos de fallo hepático fulminante ni causas de muerte no hepática. Únicamente llama la atención la diferencia de la tasa de letalidad asociada al *rechallenge* por halotano en comparación con el resto de evidencia publicada para otros fármacos (Tabla 5).

Estudio (año publicación)	Casos de re-exposición positiva	Casos fatales (% respecto al total de re-exposiciones positivas)
DILI por halotano (1971)	141	72 (51)
DILI por tacrina (1994)	32	0 (0)
Registro español DILI (2008)	31	3 (9.6)
GSK Global Safety Database (2009)	88	2 (2.2)
DILI por antituberculosos (2010)	19	0 (0)
DILI por pazopanib (2015)	39	0 (0)
Registro chino DILI (2016)	102	ND
DILI por antituberculosos (2022)	14	1 (7,1)

Tabla 5. Casos de éxitus o trasplante hepático (casos fatales) asociados a los casos de re-exposición positiva publicados en la literatura. DILI, *Drug-induced liver injury*. ND, no disponible.

II. JUSTIFICACIÓN

La re-exposición positiva se define como el daño hepático producido tras la readministración de un determinado fármaco o hierba, que previamente había sido considerado como responsable de un evento de DILI en ese mismo sujeto. Existen distintas definiciones en cuanto a los niveles de enzimas hepáticas necesarios para considerar un caso como de re-exposición positiva derivadas de consensos o de opinión de expertos, sin un rigor científico sólido.

Por otro lado, el *rechallenge* supone un criterio de causalidad firme en DILI, sin embargo, no siempre se produce la reaparición del daño hepático tras la readministración del producto responsable de un episodio hepático previo.

Además, clásicamente se relacionaba la re-exposición a un agente responsable de un DILI previo con cuadros de mayor severidad y peor pronóstico. No obstante, la literatura publicada hasta la fecha se basaba en casos clínicos (o series de casos), sin existir estudios longitudinales observacionales en vida real que lo refutasen.

Todo lo anterior demuestra la necesidad de estudiar detalladamente los episodios de re-exposición positiva bien caracterizados y recogidos de forma prospectiva en el registro español y en el registro latinoamericano de hepatotoxicidad para elaborar una definición y generar evidencia científica sobre un tópico poco estudiado hasta la fecha.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

- 1.1 Los criterios de re-exposición positiva existentes hasta la fecha son subóptimos para definir dicha entidad.
- 1.2 Los casos de re-exposición positiva en el campo de la hepatotoxicidad son responsables de cuadros severos y con importantes tasas de fallecimiento de causa hepática y/o de trasplante hepático.

2. Objetivos primarios

- 2.1 Caracterizar detalladamente los casos de re-exposición positiva del registro español y latinoamericano de hepatotoxicidad para definir, de forma rigurosa, su presentación clínico-analítica, severidad y pronóstico.
- 2.2 Presentar una nueva definición de re-exposición positiva basada en el análisis de los casos recogidos en ambos registros.

3. Objetivos secundarios

- 3.1 Realizar un análisis comparativo de las características demográficas, clínicas, de los parámetros de laboratorio, de la severidad y el desenlace clínico, entre los episodios de re-exposición positiva y los primeros episodios DILI de ambos registros.
- 3.2 Identificar la prevalencia de *rechallenge* positivo en ambos registros, los agentes farmacológicos causantes y el motivo de dichas re-exposiciones.
- 3.3 Realizar un análisis comparativo de los casos de *rechallenge* positivo según cumplan las definiciones existentes (clásica y moderna) para la re-exposición positiva, objetivando si hay diferencias según el patrón de daño (hepatocelular, colestásico o mixto) y si se pierden casos con alguna de las dos definiciones.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población de estudio

Se analizó información de casos de DILI idiosincrásicos bien caracterizados que se incluyeron prospectivamente en el registro español de hepatotoxicidad (n=965) y en la Red Latinoamericana de DILI (LATINDILI) (n=453) desde el inicio de estos registros hasta el 31/12/2022 (Figura 5) [1,37]. Para la recogida de datos se utiliza un protocolo estructurado que se ciñe a lo siguiente:

- Relación temporal entre la exposición al agente tóxico y el inicio de la enfermedad hepática, y entre la suspensión del agente sospechoso y la recuperación parcial o total de la disfunción hepática (*dechallenge*).
- Registrar criterios demográficos, clínicos, analíticos, pruebas de imagen y resultados anatomopatológicos (si disponibles).
- Descartar otras enfermedades hepáticas de forma sistemática: hepatitis viral aguda por virus A (IgM anti-VHA), B (HBsAg, IgM anti-HBc), virus E (IgM anti-VHE y acidoribonucleico, RNA +) o C (anti-VHC y RNA +), hepatitis autoinmune (anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso) y causa biliar (ecografía abdominal complementada con resonancia magnética o ecoendoscopia en los casos que lo precisan). Si el contexto clínico lo sugiere, se descartan otras causas como citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, infección por herpes virus y serología de bacterias como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Listeria*. Se determina de forma sistemática la ceruloplasmina y, en menores de 40 años, la excreción urinaria de cobre para descartar enfermedad de Wilson. Se evalúa asimismo la presencia de otras enfermedades metabólicas hepáticas como la hemocromatosis, el déficit de alfa 1 antitripsina y, en pacientes con historia de hipotensión reciente, se descarta la presencia de hepatitis isquémica. En casos dudosos, como pacientes con marcadores de autoinmunidad positivos, alcoholismo, enfermedad hepática previa o enfermedades sistémicas con plausible afectación hepática, se realiza una biopsia hepática.
- Resultado del daño hepático (necesidad de hospitalización y desenlace)

Todos los casos son notificados mediante un protocolo estructurado con información clínica, demográfica y farmacológica muy detallada. De forma preestablecida es revisado por, al menos, tres expertos en DILI y se realiza la pertinente evaluación de causalidad mediante la aplicación de la escala de CIOMS/RUCAM [18].

En este estudio se excluyeron los casos de DILI intrínsecos y DILI recurrentes o segundos episodios de DILI (causados por un fármaco diferente al del primer evento DILI).

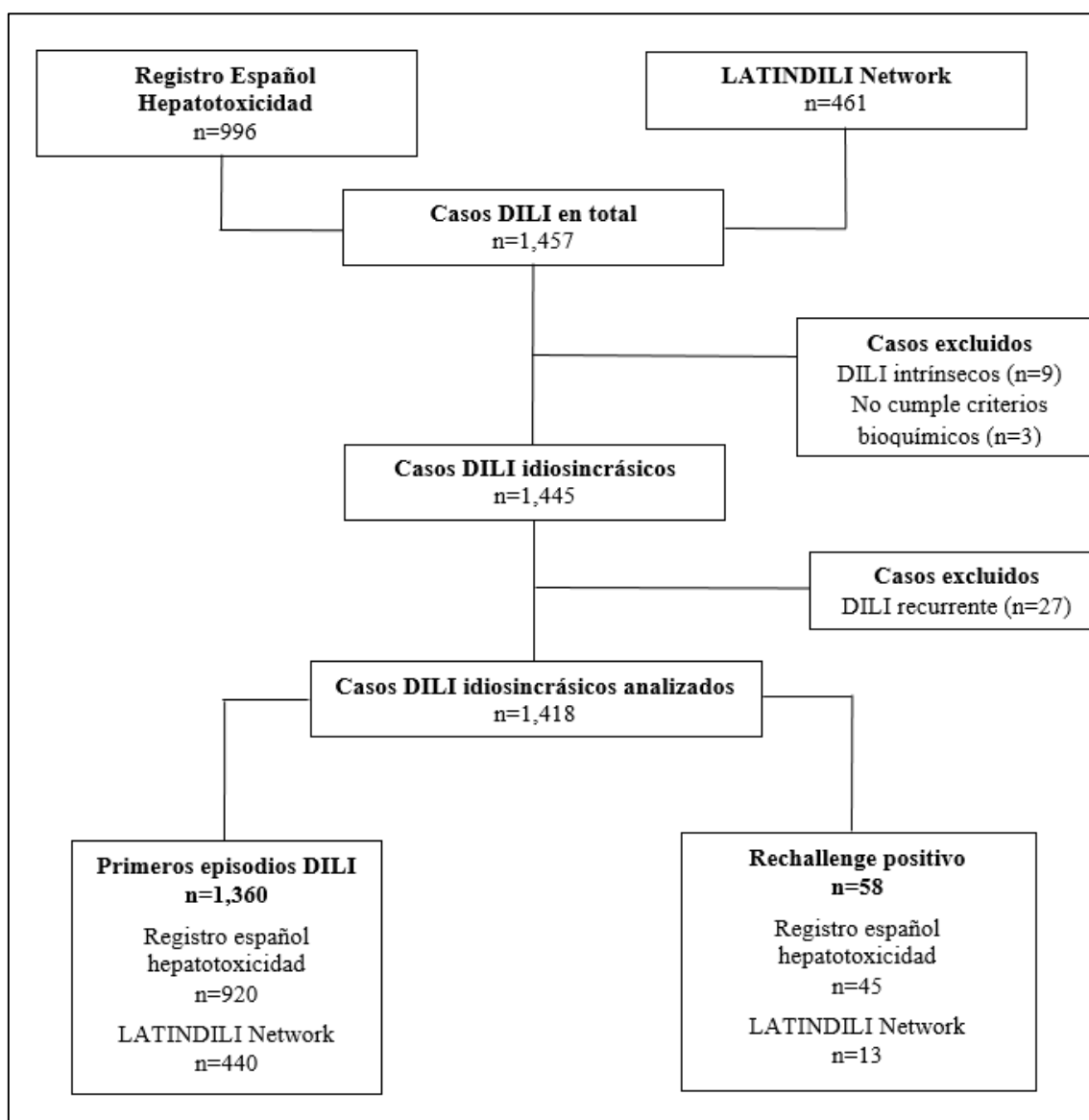


Figura 5. Flujo de pacientes

1.1 Primeros episodios de DILI idiosincrásico

Los criterios bioquímicos de DILI idiosincrásico se definieron inicialmente según los criterios establecidos por el CIOMS [18], y posteriormente se adaptaron a los de Aithal et al. [6], es decir, ALT sérica ≥ 5 veces el LSN, FA ≥ 2 veces el LSN, o ALT ≥ 3 veces el LSN junto con bilirrubina total > 2 veces el LSN. Los casos fueron valorados por, al menos, tres expertos en el campo del DILI y posteriormente se llevó a cabo la escala de causalidad de CIOMS/RUCAM [18].

1.2 Re-exposición positiva

Se definió como una re-exposición al mismo agente causal responsable de un episodio hepatotóxico previo. La re-exposición positiva según “criterios clásicos” se definió como una elevación de al menos 2 veces los niveles basales de ALT en los casos con patrón hepatocelular, o una elevación de al menos 2 veces los niveles basales de FA en los casos que desarrollaron una lesión colestásica o mixta [46]. Por otro lado, la re-exposición positiva según “criterios modernos” se definió como un aumento de los niveles de ALT de 3 a 5 veces (o más) el LSN, independientemente del patrón de daño [70]. Todos los casos de re-exposición analizados en este trabajo cumplían, al menos, una de las dos definiciones pre-existentes para *rechallenge* positivo. Todos los casos fueron evaluados por, al menos, tres expertos en DILI y posteriormente se aplicó la escala de causalidad de CIOMS/RUCAM [18]. Además, todos los casos de re-exposición disponían de una analítica basal previo a la segunda exposición.

1.3 Patrón de daño y gravedad de la lesión

El patrón de daño hepático se clasificó utilizando el valor nR del primer análisis de sangre disponible tras el reconocimiento del DILI, es decir, (ALT o AST, la que fuera más alta/LSN) \div (FA/LSN). La lesión hepática se clasificó como hepatocelular (nR ≥ 5), colestásica (nR ≤ 2) o mixta (nR > 2 y < 5) [28].

La gravedad de la lesión hepática se clasificó como leve (BT < 2 veces LSN), moderada (BT ≥ 2 veces LSN), grave (BT ≥ 2 veces LSN, y INR ≥ 1.5 , ascitis y/o encefalopatía, u otro fallo orgánico debido a DILI), o fatal/trasplante (muerte relacionada con el hígado o trasplante hepático) [6] (Tabla 6).

Severidad del daño hepático	Criterios analíticos o clínicos del paciente
Leve	Bilirrubina total < 2 veces el límite superior de la normalidad
Moderada	Bilirrubina total ≥2 veces el límite superior de la normalidad
Grave	Bilirrubina total ≥2 veces el límite superior de la normalidad MÁS INR ≥1.5, ascitis y/o encefalopatía (u otro fallo orgánico debido a DILI)
Fatal	Muerte relacionada con el hígado o trasplante hepático

Tabla 6. Severidad del daño hepático por fármacos según criterios clínicos y/o analíticos

1.4 Otras definiciones

La hipersensibilidad se definió como positiva si alguna de las siguientes características estaba presente en el momento del reconocimiento del DILI: fiebre, erupción cutánea, eosinofilia sérica, linfopenia o artralgia. La eosinofilia se definió, basándose en los análisis de sangre en el momento del reconocimiento del DILI, como un recuento de eosinófilos en suero superior al 4-6% del recuento total de leucocitos, dependiendo del intervalo normal de cada hospital, y la linfopenia como un recuento de linfocitos en suero <10%.

Casos con anticuerpo antinuclear (ANA) ≥ 1:80 o anticuerpo antimúsculo liso (SMA) o *anti-liver-kidney-microsomal antibody* (AntiLKM) ≥ 1:40 se consideraron como autoanticuerpos positivos.

La duración del tratamiento es el tiempo (en días) transcurrido desde el inicio al final de la terapia con el fármaco considerado sospechoso de causar el evento de hepatotoxicidad. Latencia o *time-to-onset* se define como días transcurridos desde el inicio de la toma del agente sospechoso hasta el diagnóstico de DILI.

Los agentes farmacológicos implicados en los casos DILI se clasificaron según la *Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC)* en grupos y subgrupos farmacológicos anatómicos.

2. Variables estudiadas

2.1 Comparación entre primeros episodios DILI y *rechallenge* positivo

- a. *Variables demográficas*: edad (años), sexo (porcentaje sexo femenino, %).
- b. *Variables clínicas y antropométricas*: Índice de masa corporal (IMC) (kg/m²), diabetes mellitus (%), dislipemia (%), hipertensión arterial (%), enfermedad hepática subyacente (%), antecedentes de alergias farmacológicas (%), patrón de daño (hepatocelular, colestásico o mixto), ictericia (%), hospitalización (%), características de hipersensibilidad (%), Fiebre (%), Rash (%), artralgia (%), severidad del daño (% leve, moderado, severa, fatal/trasplante), muertes de causa hepática (%), trasplante (%), muerte de causa no hepática (%), Tiempo de resolución (días).
- c. *Variables farmacológicas*: dosis total diaria oral del fármaco (mg), duración del tratamiento (días), latencia o *time to onset* (días), tratamiento concomitante (% ninguno, 1-2 fármacos, 3-4 fármacos, ≥5 fármacos), escala de causalidad (altamente probable, probable, posible, poco probable).
- d. *Variables analíticas*: eosinofilia periférica (%), linfopenia (%), títulos de autoanticuerpos positivos (%), bilirrubina total (x LSN), AST (x LSN), ALT (x LSN), FA (x LSN), INR, Creatinina (mg/dL), plaquetas (x 10³/mL).

2.2 Agentes responsables de *rechallenge* positivo y causas de la re-exposición

- a. Número absoluto de agentes específicos relacionados con re-exposición positiva y porcentajes (total, registro español y registro latinoamericano).
- b. Prevalencia de *rechallenge* positivo total, del registro español y del registro latinoamericano.
- c. Número absoluto de grupos y subgrupos farmacológicos según clasificación ATC y porcentajes.

- d. Causas de re-exposición en valores absolutos y porcentajes (re-exposición accidental, tratamiento indispensable, automedicación y “no datos disponibles”). Re-exposición accidental se subdivide en: “diagnóstico inadvertido de primer episodio DILI” e “historia de DILI no recogida en informes clínicos, incorrecta comunicación médico-paciente, cambio de médico prescriptor entre primer y segundo episodio”.

2.3 Comparación entre definición clásica y moderna de re-exposición positiva

- a. *Variables demográficas*: edad (años), sexo (porcentaje sexo femenino, %).
- b. *Variables clínicas y antropométricas*: Índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2), diabetes mellitus (%), dislipemia (%), hipertensión arterial (%), enfermedad hepática subyacente (%), patrón de daño (hepatocelular, colestásica o mixto), ictericia (%), hospitalización (%), características de hipersensibilidad (%), Fiebre (%), Rash (%), artralgia (%), severidad del daño (% leve, moderado, severa, fatal/trasplante), muertes de causa hepática (%), trasplante (%), muerte de causa no hepática (%), Tiempo de resolución (días).
- c. *Variables farmacológicas*: dosis total diaria oral del fármaco (mg), duración del tratamiento (días), latencia o *time to onset* (días), tratamiento concomitante (% ninguno, 1-2 fármacos, 3-4 fármacos, ≥ 5 fármacos).
- d. *Variables analíticas*: eosinofilia periférica (%), linfopenia (%), títulos de autoanticuerpos positivos (%), bilirrubina total (x LSN), AST (x LSN), ALT (x LSN), FA (x LSN).

3. Análisis estadístico

Los datos demográficos y clínicos de los sujetos incluidos en este estudio se examinaron mediante estadística descriptiva. Para los datos cuantitativos, se calcularon la media y la desviación estándar (DE), o la mediana y el rango intercuartílico (IQR, es decir, la diferencia entre los percentiles 25 y 75). Los datos categóricos se presentaron mediante distribuciones de frecuencias. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t de

Student o la prueba U de Mann-Whitney, según procediera, mientras que las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de la ch^2 o test exacto de Fisher, según procediera. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad incluyendo exclusivamente a aquellos casos de re-exposición que tuviesen toda la información completa. Los porcentajes se calcularon a partir de los datos disponibles y no se utilizaron métodos de imputación. Todos los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando un valor p era inferior a 0,05. Todos los análisis se realizaron con R versión 4.1.3 (R Core Team 2022).

4. Consideraciones éticas

Si bien el proyecto de tesis actual ha sido el resultado de un análisis retrospectivo multicéntrico de pacientes pertenecientes al registro español y registro latinoamericano de hepatotoxicidad, los pacientes que forman parte de ellos han sido prospectivamente incluidos en dichos registros entregándoles una hoja informativa, así como, un consentimiento informado por escrito en el momento del reclutamiento que los pacientes han de firmar como criterio de inclusión obligatorio.

Estos registros han sido aprobados tanto por el Comité de Ética del Hospital Coordinador (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España) como por cada uno de los hospitales participantes. Además, el protocolo de ambos registros y todos los estudios vinculados a ellos cumplen estrictamente las regulaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 incluyendo sus sucesivas actualizaciones.

V. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 1418 pacientes con DILI idiosincrásico, de los cuales 965 procedían del registro español de hepatotoxicidad y 453 del registro latinoamericano. Del total, 58 casos tuvieron un *rechallenge* positivo (prevalencia 4,1%). Si analizamos los registros por separado, la prevalencia del registro español fue de 4,6 % y del registro latinoamericano de 2,8%. Cincuenta y seis pacientes tuvieron un único episodio de *rechallenge* positivo, mientras que dos pacientes fueron re-expuestos dos veces al mismo xenobiótico, lo que dio lugar a dos episodios de *rechallenge* positivo en cada paciente. En la sección Anexos (Anexo A) se presenta información detallada de los casos con *rechallenge* positivo.

1. Comparación entre primer episodio DILI y re-exposición positiva

En la tabla 7 se muestran los datos demográficos, las características clínicas y los resultados de laboratorio de los primeros episodios DILI y de las re-exposiciones positivas. No hubo diferencias en la distribución por edad o sexo entre los grupos. No hubo diferencias en el patrón de lesión hepática, siendo el daño hepatocelular predominante en ambos grupos (64% y 74% en el primer episodio y en la re-exposición positiva, respectivamente; $p=0,223$). Además, tres casos, dos de ellos debidos a amoxicilina-clavulánico y el otro a amiodarona, presentaron una lesión hepática mixta en el primer episodio de DILI, mientras que el tipo de daño hepático en la re-exposición positiva fue hepatocelular. Un caso de daño hepático por antituberculosos pasó de un primer episodio colestásico a un DILI hepatocelular en la re-exposición.

En comparación con los primeros episodios de DILI, los casos que tuvieron un *rechallenge* positivo mostraron una duración significativamente más corta del tratamiento (mediana de 31 vs. 15 días, $p 0,001$) y del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico (mediana de 27 vs. 15 días, $p 0,003$). La gran mayoría de los casos con *rechallenge* positivo tenían una puntuación de causalidad "altamente probable" (55%) o "probable" (36%), mientras que la mayoría de los pacientes con un primer episodio de DILI tenían una puntuación de "probable" (57%), y sólo el 27% eran "altamente probables" ($p<0,001$). Además, los pacientes con

re-exposición positiva mostraron elevaciones marcadas en los niveles de AST en comparación con aquellos con un primer episodio DILI (mediana de 11 vs. 6,3 veces el LSN, respectivamente, $p = 0,026$). No se observaron diferencias en otras enzimas hepáticas.

La mayoría de los pacientes de ambos grupos desarrollaron con mayor frecuencia una lesión hepática moderada. El 8,6% de los pacientes con re-exposición positiva desarrollaron una lesión hepática grave, y dos pacientes evolucionaron hacia un daño fatal. Uno de ellos fue re-expuesto a amoxicilina-clavulánico y se sometió exitosamente a un trasplante hepático, mientras que el otro, que tuvo *rechallenge* positivo a ibuprofeno, empeoró progresivamente y finalmente falleció. Además, hubo un paciente que tuvo una re-exposición positiva a amoxicilina-clavulánico y falleció por causas no relacionadas con el hígado. Por otro lado, los pacientes con re-exposición positiva mostraron un tiempo hasta la resolución bioquímica más prolongado que los que presentaron un primer episodio DILI (mediana de 152 vs. 94 días, $p = 0,020$).

Un análisis de sensibilidad realizado exclusivamente con los casos de re-exposición que tenían completa toda la información del evento (45 casos) se mantuvieron las mismas variables con significación estadística que en el análisis general. De hecho, se reforzó la asociación estadística entre los autoanticuerpos positivos y casos de re-exposición alcanzando la significación estadística ($p = 0,020$) (Tabla 8).

	Registro completo (n=1418)	Primeros episodios DILI (n=1360)	Rechallenge positivo (n=58)	Valor p
Edad (años), media±DE (rango)	52±18 (11-91)	53±18 (11-91)	50±17 (23-90)	0,275
Sexo femenino, n (%)	747 (53)	717 (53)	30 (52)	0,882
Índice de masa corporal (kg/m ²), media±DE	26±4,4	26±4,5	25±4,2	0,320
Diabetes mellitus, n (%)	143 (10)	141 (11)	2 (3,4)	0,117
Dislipemia, n (%)	153 (18)	148 (18)	5 (11)	0,213
Hipertensión, n (%)	283 (20)	270 (20)	13 (22)	0,679
Enfermedad hepática subyacente, n (%)	101 (12)	93 (12)	8 (18)	0,213
Historia de alergias medicamentosas, n (%)	79 (5,7)	76 (5,7)	3 (5,2)	1,000
Características de episodios DILI				
Patrón de daño hepático, n (%)				0,223
Hepatocelular	874 (64)	831 (64)	43 (74)	
Colestásico	270 (20)	263 (20)	7(12)	
Mixto	221 (16)	213 (16)	7(14)	
Ictericia, n (%)	221 (16)	868 (65)	36 (62)	0,662
Hospitalización, n (%)	694 (50)	670 (50)	24 (41)	0,195
Características de hipersensibilidad, n (%)	554 (40)	532 (40)	22 (38)	0,780
Fiebre, n (%)	156 (11)	152 (11)	4 (6,9)	0,291
Rash, n (%)	126 (9)	122 (9,1)	4 (6,9)	0,814
Eosinofilia periférica, n (%)	283 (20)	270 (20)	13 (22)	0,679
Linfopenia, n (%)	209 (15)	199 (15)	10 (17)	0,621
Artralgia, n (%)	46 (3,2)	42 (3,1)	4 (6,9)	0,120
Títulos de autoanticuerpos positivos, n (%)	218 (16)	204 (15)	14 (24)	0,068
Dosis oral diaria total (mg), mediana (RIQ)	349 (75-1600)	300 (75-1650)	400 (100-1200)	0,677
Duración del tratamiento (d), mediana (RIQ)	30 (9-72)	31 (10-74)	15 (5-40)	0,001
Latencia (d), mediana (RIQ)	26 (10-63)	27 (10-64)	15 (6-31)	0,003
Fármacos concomitantes, n (%)				0,998
Ninguno	454 (32)	436 (32)	18 (31)	
1-2 agentes	547 (39)	524 (39)	23 (40)	
3-4 agentes	268 (19)	257 (19)	11 (19)	
≥5 agentes	149 (11)	143 (11)	6 (10)	
Causalidad, n (%)				<0,001
Posible	197 (16)	192 (17)	5 (8,6)	
Probable	699 (57)	678 (58)	21 (36)	
Altamente probable	325 (27)	293 (25)	32 (55)	
Parámetros analíticos en el inicio del cuadro (x LSN), mediana (IQR)				
Bilirrubina total	4,6 (1,1-9,9)	4,6 (1,1-10)	3,1 (1,2-6,8)	0,166
Aspartato aminotransferasa (AST)	6,4 (3,0-19)	6,3 (2,9-18)	11 (4,5-22)	0,026
Alanina aminotransferasa (ALT)	9,7 (4,8-23)	9,5 (4,8-22)	13 (5,1-28)	0,137
Fosfatasa alcalina (FA)	1,6 (1,0-2,6)	1,6 (1,0-2,6)	1,2 (0,8-2)	0,077
International Normalized Ratio (INR), mediana (IQR)	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,1-1,2)	0,685
Creatinina (mg/dL), mediana (IQR)	0,9 (0,7-1)	0,9 (0,7-1)	0,9 (0,7-1)	0,594
Plaquetas (x10 ³ /mL), media ± DE	233±83	234±84	226±62	0,611
Severidad, n (%)				0,705
Leve	448 (33)	427 (33)	21 (36)	
Moderada	778 (57)	748 (57)	30 (52)	
Severa	85 (6,2)	80 (6,1)	5 (8,6)	
Fatal/Trasplante	56 (4,1)	54 (4,1)	2 (3,4)	
Muerte de causa hepática, n (%)	32 (2,3)	31 (2,3)	1 (1,7)	1,000
Trasplante hepático, n (%)	24 (1,7)	23 (1,7)	1 (1,7)	1,000
Otras causas de muerte [§] , n (%)	20 (1,4)	19 (1,4)	1 (1,7)	0,575
Tiempo hasta la resolución (d), mediana (IQR)	94 (49-185)	94 (49-181)	152 (75-264)	0,020

Tabla 7. Características demográficas, clínicas, analíticas y desenlace clínico en primeros episodios DILI y *rechallenge* positivos. DE, desviación estándar; DILI, Drug-induced liver injury; FA, fosfatasa alcalina; LSN, límite superior de la normalidad; IQR, rango intercuartílico. [§] Durante el tiempo del seguimiento

	Primeros episodios DILI (n=1360)	Rechallenge positivo (n=45)	Valor p
Edad (años), media±DE (rango)	53±18 (11-91)	49±17 (23-90)	0,223
Sexo femenino, n (%)	717 (53)	23 (51)	0,832
Índice de masa corporal (kg/m ²), media±DE	26±4,5	26±4	0,661
Diabetes mellitus, n (%)	141 (11)	1 (2,2)	0,079
Dislipemia, n (%)	148 (18)	3 (8,8)	0,153
Hipertension, n (%)	270 (20)	7 (16)	0,446
Enfermedad hepática subyacente, n (%)	93 (12)	6 (18)	0,278
Historia de alergias medicamentosas, n (%)	76 (5,7)	2 (4,4)	1,000
Características de episodios DILI			
Patrón de daño hepático, n (%)			0,145
Hepatoceleular	831 (64)	35 (78)	
Colestásico	263 (20)	6 (13)	
Mixto	213 (16)	4 (8,9)	
Ictericia, n (%)	868 (65)	26 (58)	0,328
Hospitalización, n (%)	670 (50)	16 (36)	0,055
Características de hipersensibilidad, n (%)	532 (40)	17 (38)	0,789
Fiebre, n (%)	152 (11)	3 (6,7)	0,326
Rash, n (%)	122 (9,1)	3 (6,7)	0,792
Eosinofilia periférica, n (%)	270 (20)	9 (20)	0,977
Linfopenia, n (%)	199 (15)	9 (20)	0,344
Artralgia, n (%)	42 (3,1)	3 (6,7)	0,178
Títulos de autoanticuerpos positivos, n (%)	204 (15)	13 (29)	0,013
Dosis oral diaria total (mg), mediana (RIQ)	300 (75-1650)	392 (81-1000)	0,871
Duración del tratamiento (d), mediana (RIQ)	31 (10-74)	15 (5-38)	0,001
Latencia (d), mediana (RIQ)	27 (10-64)	14 (5-31)	0,002
Fármacos concomitantes, n (%)			0,664
Ninguno	436 (32)	15 (33)	
1-2 agentes	524 (39)	19 (42)	
3-4 agentes	257 (19)	9 (20)	
≥5 agentes	143 (11)	2 (4,4)	
Causalidad, n (%)			<0,001
Posible	192 (17)	4 (8,9)	
Probable	678 (58)	15 (33)	
Altamente probable	293 (25)	26 (58)	
Parámetros analíticos en el inicio del cuadro (x LSN), mediana (IQR)			
Bilirrubina total	4,6 (1,1-10)	2,7 (1,3-6,9)	0,165
Aspartato aminotransferasa (AST)	6,3 (2,9-18)	11 (4,7-22)	0,030
Alanina aminotransferasa (ALT)	9,5 (4,8-22)	14 (5,3-28)	0,140
Fosfatasa alcalina (FA)	1,6 (1,0-2,6)	1,3 (0,8-2)	0,132
International Normalized Ratio (INR), mediana (IQR)	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,1-1,2)	0,726
Creatinina (mg/dL), mediana (IQR)	0,9 (0,7-1)	0,9 (0,7-1)	0,568
Plaquetas (x10 ³ /mL), media ± DE	234±84	224±64	0,558
Severidad, n (%)			0,833
Leve	427 (33)	17 (38)	
Moderada	748 (57)	23 (51)	
Severa	80 (6,1)	3 (6,7)	
Fatal/Trasplante	54 (4,1)	2 (4,4)	
Muerte de causa hepática, n (%)	31 (2,3)	1 (2,2)	1,000
Trasplante hepático, n (%)	23 (1,7)	1 (2,2)	0,551
Otras causas de muerte [§] , n (%)	19 (1,4)	1 (2,2)	0,486
Tiempo hasta la resolución (d), mediana (IQR)	94 (49-181)	144 (84-262)	0,027

Tabla 8. Características demográficas, clínicas, analíticas y desenlace clínico en primeros episodios DILI y *rechallenge* positivos, análisis de sensibilidad (englobando únicamente los casos de re-exposición con toda la información completa). DE, desviación estándar; DILI, Drug-induced liver injury; FA, fosfatasa alcalina; LSN, límite superior de la normalidad; IQR, rango intercuartílico. [§] Durante el tiempo del seguimiento

Por otro lado, representamos los cambios de los patrones de gravedad entre el primer y segundo episodio en la Figura 6. La mayoría de los casos (61%) no mostraron progresión en la gravedad del daño hepático tras la re-exposición, e incluso, en una pequeña fracción de casos el daño hepático se redujo en términos de gravedad (16%). Por el contrario, el 24% de los pacientes mostraron un aumento de la severidad del episodio. Más de la mitad progresaron de un daño hepático leve a moderado y un caso re-expuesto a tiabendazol progresó de leve en el primer episodio a grave en la re-exposición. Además, en un caso de re-exposición a amoxicilina-clavulánico, el daño hepático progresó de moderado a grave, mientras que en otros dos casos que habían tenido un daño moderado, en el primero su estado empeoró hasta fallecimiento de causa hepática y en el segundo hasta trasplante hepático.

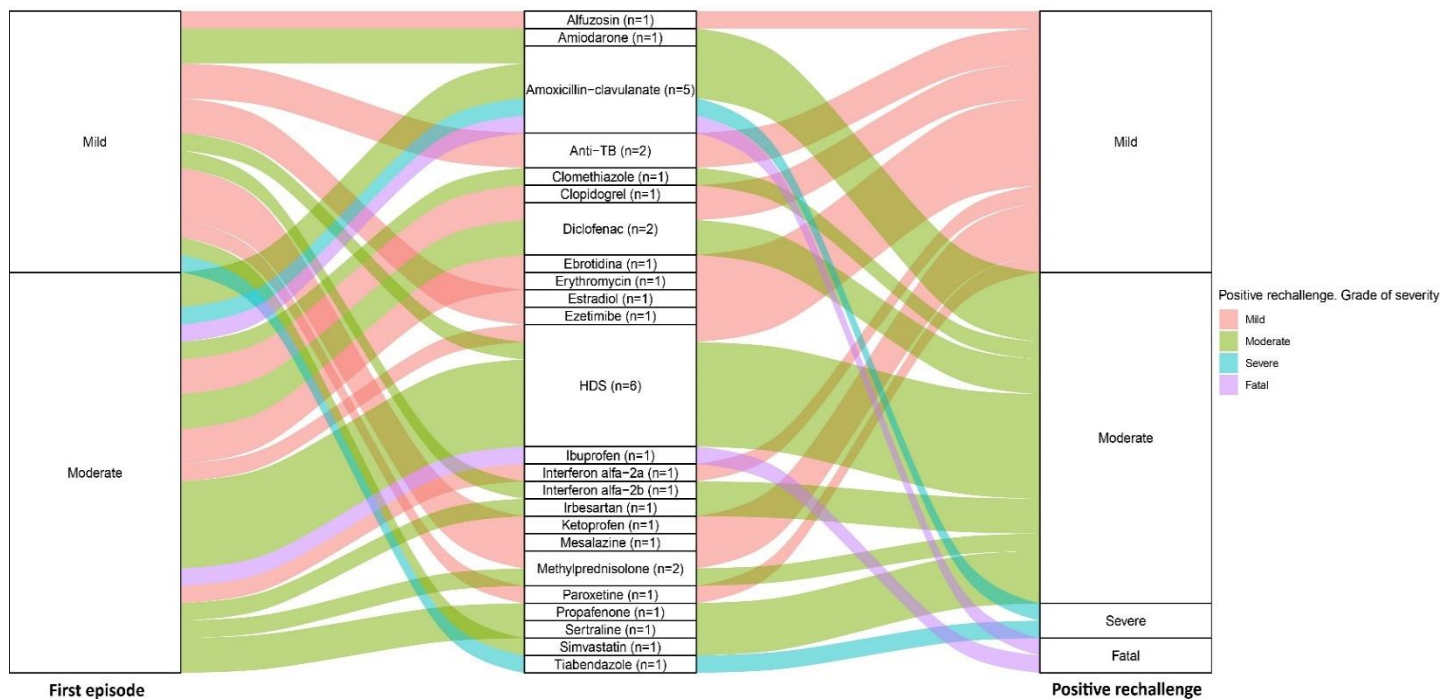


Figura 6. Cambios en la severidad del daño hepático entre el primer episodio y la re-exposición.

2. Agentes responsables y causas de la re-exposición

Se identificaron un total de 34 fármacos como agentes causantes de *rechallenge* positivo. Los agentes más frecuentes fueron amoxicilina-clavulánico (10 casos, 17%), seguido de hierbas/suplementos dietéticos (HDS) (7 casos, 12%) y los

fármacos antituberculosos (combinación de isoniazida, rifampicina y/o pirazinamida) (4 casos, 6,9%) (Tabla 9). Los datos histológicos de los casos de *rechallenge* positivo están disponibles en el anexo (Anexo B).

Agentes	Frecuencia, n (%)
Amoxicilina-clavulánico	10 (17)
Hierbas y suplementos dietéticos*	7 (12)
Fármacos antituberculosos†	4 (6,9)
Diclofenaco	3 (5,2)
Amiodarona	2 (3,4)
Eritromicina	2 (3,4)
Ibuprofeno	2 (3,4)
Metilprednisolona	2 (3,4)
Alfuzosina	1 (1,7)
Amoxicilina	1 (1,7)
Azatioprina	1 (1,7)
Azitromicina	1 (1,7)
Bosentán	1 (1,7)
Clometiazol	1 (1,7)
Clopidogrel	1 (1,7)
Ebrotidina	1 (1,7)
Estradiol	1 (1,7)
Ezetimiba	1 (1,7)
Fenofibrato	1 (1,7)
Imipramina	1 (1,7)
Interferón α -2a	1 (1,7)
Interferón α -2b	1 (1,7)
Irbesartán	1 (1,7)
Ketoprofeno	1 (1,7)
Leflunomida	1 (1,7)
Meloxicam	1 (1,7)
Mesalazina	1 (1,7)
Paroxetina	1 (1,7)
Propafenona	1 (1,7)
Sertralina	1 (1,7)
Simvastatina	1 (1,7)
Tiabendazol	1 (1,7)
Ticlopidina	1 (1,7)
Valproic acid	1 (1,7)

Tabla 9. Lista de agentes específicos causantes de *rechallenge* positivo en los casos de DILI del registro español y latinoamericano de hepatotoxicidad (total de la muestra).

* Productos Herbalife® (3 casos), *Camellia sinensis* (2 casos), *Croton Cajuçara Benth* and *Peumus Boldus* (1 caso cada uno). † Combinación of isoniazida, rifampicina and/or pirazinamida.

Así pues, los grupos ATC más frecuentemente asociados a *rechallenge* positivo en los casos de DILI fueron los anti-infecciosos de uso sistémico (n=18, 31%), los agentes del sistema cardiovascular (n=8, 14%), medicamentos para el sistema músculo-esquelético y las hierbas/suplementos dietéticos (n=7, 12% cada uno). Además, los antibacterianos de uso sistémico (n=14, 24%), seguidos de los agentes antiinflamatorios/antirreumáticos (n=7, 12%) fueron los

subgrupos farmacológicos que con más frecuencia causaron *rechallenge* positivo (Tabla 10).

Al analizar por separado la distribución de los agentes causales responsables de *rechallenge* positivo en los dos registros, amoxicilina-clavulánico fue el principal fármaco en los casos españoles (22%), seguido de HDS y fármacos antituberculosos (6,7%, ambos). Por otro lado, las hierbas y productos de herboristería fueron el principal agente causal implicado en la re-exposición positiva entre los casos de DILI latinoamericanos, representando casi un tercio de los episodios (31%), seguidos del diclofenaco (15%) (Tabla 11).

Anatomical Therapeutic Classification groups/subgroups	Frecuencia, n (%)
A (Alimentary tract and metabolism)	2 (3.5)
A02 (Drugs for acid related disorders)	1 (1.7)
A07 (Antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory / anti-infective agents)	1 (1.7)
B (Blood and blood forming organs)	2 (3.5)
B01 (Antithrombotic agents)	2 (3.5)
C (Cardiovascular system)	8 (14)
C01 (Cardiac therapy)	3 (5.2)
C02 (Antihypertensives)	1 (1.7)
C09 (Agents acting on the renin-angiotensin system)	1 (1.7)
C10 (Lipid modifying agents)	3 (5.2)
D (Dermatologicals)	1 (1.7)
D07 (Corticosteroids, dermatological preparations)	1 (1.7)
G (Genito urinary system and sex hormones)	2 (3.5)
G03 (Sex hormones and modulators of the genital system)	1 (1.7)
G04 (Urologicals)	1 (1.7)
H (Systemic hormonal preparations)*	1 (1.7)
H02 (Corticosteroids for systemic use)	1 (1.7)
J (Anti-infectives for systemic use)	18 (31)
J01 (Antibacterials for systemic use)	14 (24)
J04 (Antimycobacterials)	4 (6.9)
L (Antineoplastic and immunomodulating agents)	4 (6.9)
L03 (Immunostimulants)	2 (3.5)
L04 (Immunosuppressants)	2 (3.5)
M (Musculo-skeletal system)	7 (12)
M01 (Anti-inflammatory and antirheumatic products)	7 (12)
N (Nervous system)	5 (8.6)
N03 (Antiepileptics)	1 (1.7)
N05 (Psycholeptics)	1 (1.7)
N06 (Psychoanaleptics)	3 (5.2)
P (Antiparasitic products, insecticides, and repellents)	1 (1.7)
P02 (Anthelmintics)	1 (1.7)
- Herbal and dietary supplements	7 (12)

Tabla 10. *Anatomical Therapeutic Classification* (ATC) de los agentes causantes de casos de *rechallenge* del registro español y latinoamericano de hepatotoxicidad.

*Excluidas hormonas sexuales e insulinas

Registro español de hepatotoxicidad (n=49)	Frecuencia, n (%)	LATINDILI Network (n=13)	Frecuencia, n (%)
Amoxicilina-clavulánico	10 (22)	HDS [‡]	4 (31)
HDS [*]	3 (6,7)	Diclofenaco	2 (15)
Agentes antituberculosos [†]	3 (6,7)	Clopidogrel	1 (7,7)
Amiodarona	2 (4,4)	Sertralina	1 (7,7)
Erythromicina	2 (4,4)	Tiabendazol	1 (7,7)
Interferón α -2a	1 (2,2)	Agentes antituberculosos [†]	1 (7,7)
Interferón α -2b	1 (2,2)	Ibuprofeno	1 (7,7)
Diclofenaco	1 (2,2)	Ketoprofeno	1 (7,7)
Ibuprofeno	1 (2,2)	Metilprednisolona	1 (7,7)
Metilprednisolona	1 (2,2)		
Imipramina	1 (2,2)		
Irbesartán	1 (2,2)		
Meloxicam	1 (2,2)		
Mesalazina	1 (2,2)		
Paroxetina	1 (2,2)		
Alfuzosina	1 (2,2)		
Amoxicilina	1 (2,2)		
Azatioprina	1 (2,2)		
Azitromicina	1 (2,2)		
Bosentán	1 (2,2)		
Clometiazol	1 (2,2)		
Ebrotidina	1 (2,2)		
Estradiol	1 (2,2)		
Ezetimibe	1 (2,2)		
Fenofibrato	1 (2,2)		
Leflunomida	1 (2,2)		
Propafenona	1 (2,2)		
Simvastatina	1 (2,2)		
Ticlopidina	1 (2,2)		
Ácido valproico	1 (2,2)		

Tabla 11. Lista de agentes específicos responsables de *rechallenge* positivo en casos DILI pertenecientes al registro español o al registro latinoamericano de hepatotoxicidad. HDS: hierbas y suplementos dietéticos * *Camellia sinensis* (2 casos), productos Herbalife® (1 caso). ‡ Productos Herbalife® (2 casos), *Croton Cajuçara Benth* (1 caso), *Peumus Boldus* (1 caso). † Combinación de isoniazida, rifampicina y/o pirazinamida.

En un análisis complementario se llevó a cabo un examen comparativo de las características clínicas de primer episodio de DILI y la re-exposición positiva en los fármacos más frecuentes (amoxicilina-clavulánico, HDS y fármacos antituberculosos) (Ver Anexo C). Aquellos casos con una re-exposición positiva debido a amoxicilina-clavulánico tuvieron niveles más altos de bilirrubina total en el episodio de *rechallenge* en comparación con el primer episodio (mediana de 9,2 frente a 6,5 veces el límite superior de la normalidad) y un peor pronóstico del daño hepático, con dos casos presentando una lesión severa (20%) y un paciente sometiéndose a un trasplante hepático (10%). Además, el tiempo hasta la resolución bioquímica en los casos de re-exposición específica por

amoxicilina-clavulánico fue significativamente más largo que en los primeros episodios (p 0,001).

Las razones médicas por las que se produjeron las re-exposiciones en los casos analizados se presentan en la Tabla 12 y se representan gráficamente en la Figura 7.

Causas de reexposición	Frecuencia, n (%)	Agentes causantes
Re-exposición accidental	41 (71)	
Diagnóstico inadvertido del primer episodio DILI	28 (68)	Amoxicilina-clavulánico (n=7), ibuprofeno (n=2), diclofenaco (n=2), alfuzosina, amiodarona, amoxicilina, azitromicina, bosentán, clopidogrel, ebrotidina, eritromicina, fenofibrato, HDS*, irbesartán, ketoprofeno, mesalazina, meloxicam, metilprednisolona, sertralina, simvastatina
Historia de DILI no recogida en informes clínicos, incorrecta comunicación médico-paciente, cambio de médico prescriptor entre primer y segundo episodio	13 (32)	Amoxicilina-clavulánico (n=3), amiodarona, azatioprina, clometiazol, eritromicina, ezetimibe, leflunomida, propafenona, tiabendazol, ticlopidina, ácido valproico
Tratamiento indispensable	8 (14)	Agentes antituberculosos (n=4), estradiol, metilprednisolona, interferón α -2 ^a , interferón α -2b
Automedicación (sin seguir recomendaciones médicas)	6 (10)	HDS (n=5) [†] , diclofenaco
No datos disponibles	3 (5,2)	HDS [‡] , imipramina, paroxetina

Tabla 12. Causas de re-exposición positiva en los casos de *rechallenge*. DILI, Drug-induced liver injury; HDS, Hierbas y suplementos dietéticos * *Camellia sinensis*. [†] Productos herbalife® (n=3), *Camellia sinensis* (n=1), *Peumus boldus* (n=1). [‡] *Croton Cajuçara Benth*.

La causa más frecuente fue la re-exposición accidental (n=41, 71%). Dentro de estos casos, la gran mayoría (n=28) se re-expusieron debido a la falta de diagnóstico de un primer episodio de DILI, mientras que en 13 casos el motivo de la re-exposición fue un antecedente de DILI no comunicado en la historia clínica, una comunicación incorrecta entre el médico y el paciente (explicación poco clara, falta de comprensión por parte del paciente) o cambio del médico prescriptor entre el primer episodio de DILI y la re-exposición accidental. Sólo ocho casos se volvieron a exponer al fármaco debido a la ausencia de tratamiento alternativo para su patología de base (la mitad de ellos recibían tratamiento con fármacos antituberculosos). Por otra parte, la automedicación (haciendo caso omiso de las recomendaciones médicas) principalmente debido

a hierbas y suplementos dietéticos, representó el 10% de los episodios de re-exposición positiva.

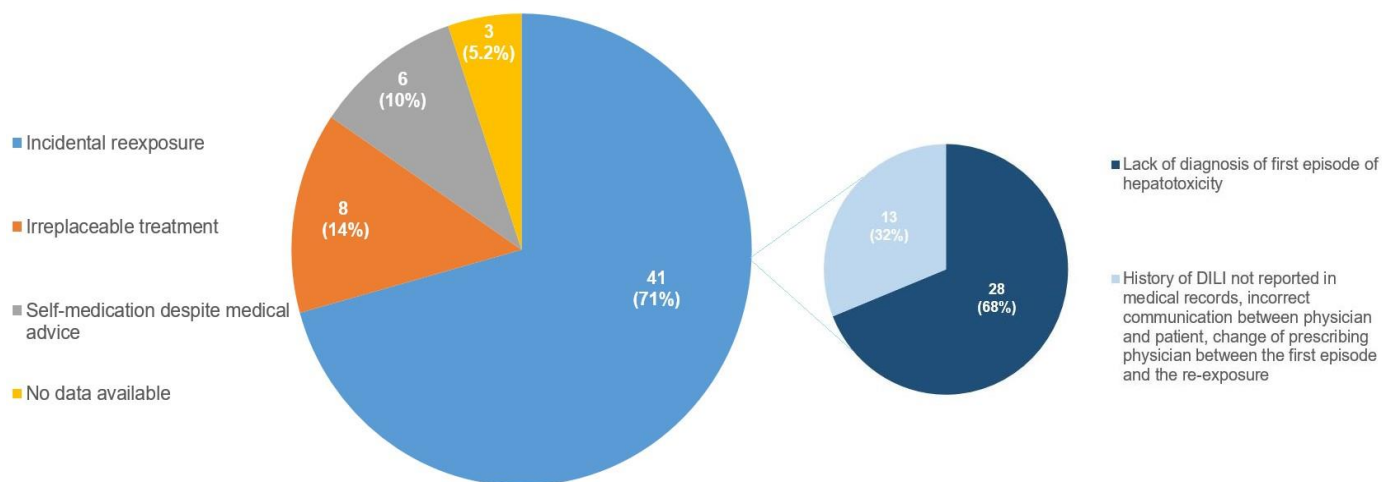


Figura 7. Causas de re-exposición a los diferentes agentes causante de DILI previo. No datos disponibles de 3 casos (paroxetina, imipramina and *Croton Cajuçara Benth*).

3. Comparación entre las definiciones clásica y moderna de re-exposición positiva

Cuando comparamos las dos definiciones existentes de re-exposición positiva, es decir, la clásica y la moderna, no se observaron diferencias en los datos demográficos, en la presentación clínica del episodio de DILI ni en la evolución entre los casos que cumplían unos criterios u otros (Tabla 13). En particular, cuatro casos re-expuestos a eritromicina, amiodarona, estradiol y amoxicilina-clavulánico, todos ellos con un patrón mixto de daño hepático, no cumplían los criterios clásicos. Por otra parte, cinco casos re-expuestos a ticlopidina, azatioprina, meloxicam, amoxicilina-clavulánico y sertralina, no cumplían los criterios modernos. Todos desarrollaron una lesión hepática colestásica, excepto el caso debido a ticlopidina, que presentó una lesión mixta (Figura 8).

	Definición clásica (n=54)	Definición moderna (n=53)	Valor p
Edad (años), media±DE (rango)	49±17	48±16	0,629
Sexo femenino, n (%)	29 (54)	27 (51)	0,775
Índice de masa corporal (kg/m ²), media±DE	25±4,3	25±3,9	0,786
Diabetes mellitus, n (%)	2 (3,7)	2 (3,8)	1,000
Dislipidemia, n (%)	5 (12)	5 (13)	1,000
Hipertensión, n (%)	11 (20)	10 (19)	0,845
Enfermedad hepática subyacente, n (%)	7 (17)	8 (20)	0,735
Historia de alergias medicamentosas, n (%)	3 (5,6)	3 (5,7)	1,000
Características de episodios DILI			
Patrón de daño hepático, n (%)			0,349
Hepatocelular	43 (80)	43 (81)	
Colestásico	7 (13)	3 (5,7)	
Mixto	4 (7,4)	7 (13)	
Ictericia, n (%)	35 (65)	31 (58)	0,501
Hospitalización, n (%)	22 (41)	22 (42)	0,936
Características de hipersensibilidad, n (%)	21 (39)	19 (36)	0,745
Fiebre, n (%)	4 (7,4)	3 (5,7)	1,000
Rash, n (%)	4 (7,4)	3 (5,7)	1,000
Eosinofilia periférica, n (%)	13 (24)	11 (21)	0,681
Linfopenia, n (%)	9 (17)	8 (15)	0,824
Artralgia, n (%)	4 (7,4)	3 (5,7)	1,000
Títulos de autoanticuerpos positivos, n (%)	13 (24)	14 (26)	0,780
Dosis oral diaria total (mg), mediana (IQR)	384 (88-1350)	400 (100-1200)	0,922
Duración del tratamiento (d), mediana (IQR)	15 (5-34)	15 (5-45)	0,957
Time to onset (d), mediana (IQR)	15 (6-31)	15 (6-36)	0,719
Fármacos concomitantes, n (%)			0,975
Ninguno	17 (31)	18 (34)	
1-2 agentes	22 (41)	19 (36)	
3-4 agentes	10 (19)	10 (19)	
≥5 agentes	5 (9,3)	6 (11)	
Parámetros analíticos en el inicio del cuadro (x LSN), mediana (IQR)			
Bilirrubina total	3,1 (1,3-6,8)	2,5 (1,1-6,2)	0,555
Aspartato aminotransferasa (AST)	11 (4,8-25)	11 (5,3-26)	0,875
Alanina aminotransferasa (ALT)	15 (5,8-30)	15 (6,3-30)	0,713
Fosfatasa alcalina (FA)	1,2 (0,8-2,5)	1,1 (0,8-1,8)	0,629
Severidad, n (%)			0,922
Leve	19 (35)	21 (40)	
Moderada	28 (52)	27 (51)	
Severa	5 (9,3)	3 (5,7)	
Fatal/Trasplante	2 (3,7)	2 (3,8)	
Muerte de causa hepática, n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)	1,000
Trasplante hepático, n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)	1,000
Otras causas de muerte [§] , n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)	1,000
Tiempo hasta la resolución (d), mediana (IQR)	152 (81-309)	152 (81-309)	0,994

Tabla 13. Características demográficas, clínicas, analíticas y desenlace clínico en casos de *rechallenge* positivo según criterios clásicos y modernos de re-exposición positiva. DE, desviación estándar; DILI, drug-induced liver injury; FA, fosfatasa alcalina; LSN, límite superior de la normalidad; IQR, rango intercuartílico. [§] Durante el tiempo del seguimiento.

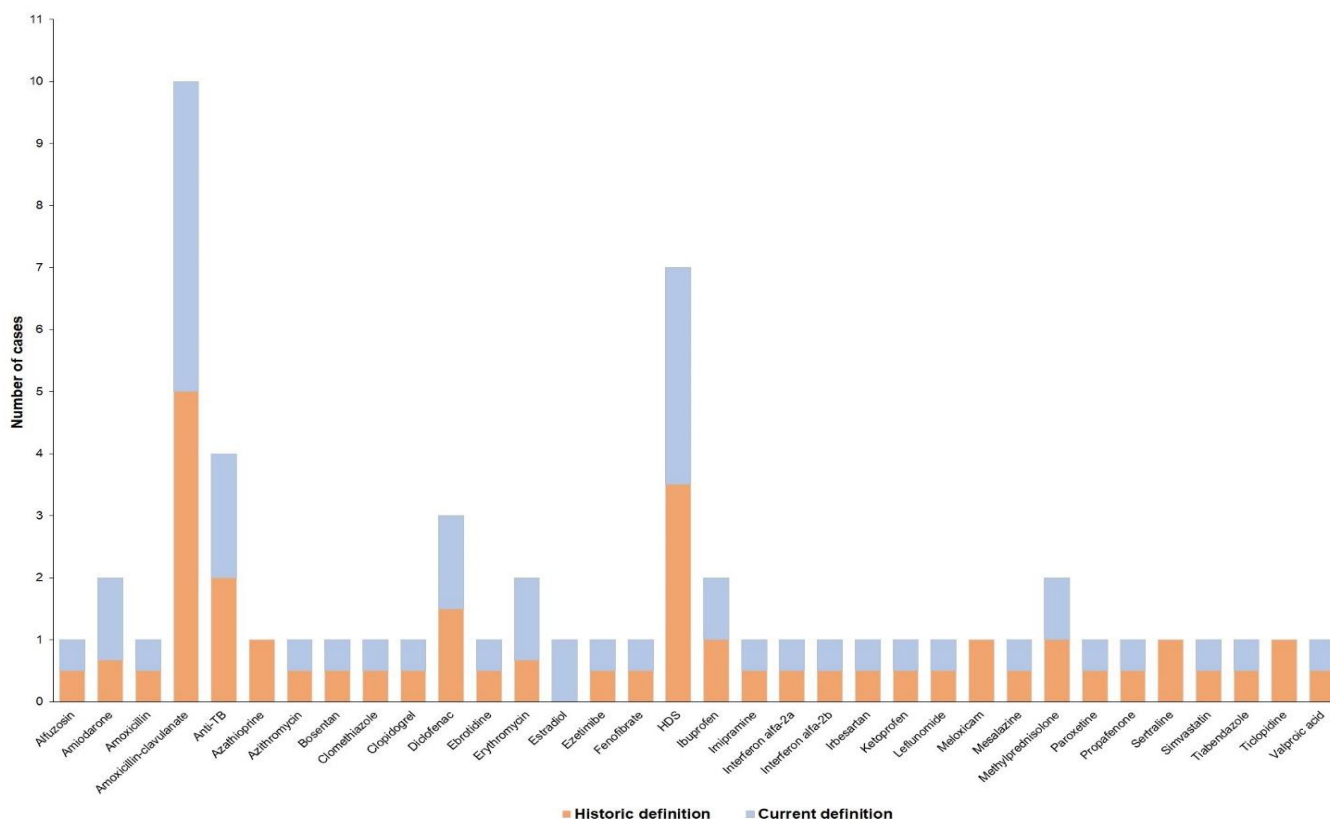


Figura 8. Proporción de casos que cumplían la definición clásica o moderna de re-exposición positiva por agente responsables.

Como consecuencia de la pérdida de algunos casos con la definición clásica y moderna y debido a que hasta un 7% de los casos de re-exposición pueden tener un patrón de daño diferente al del primer evento, nosotros proponemos unos nuevos criterios de re-exposición consistente en:

ALT \geq 3 veces el LSN y/o FA \geq 2 veces el LSN, independientemente del patrón de daño hepático inicial.

Utilizando esta nueva definición los 45 casos de re-exposición del registro español de hepatotoxicidad cumplirían criterios de *rechallenge* positivo. Del mismo modo, esta definición queda internamente validada con los 13 casos de re-exposición positiva del registro latinoamericano de DILI, englobando, de esta forma al 100% de nuestra cohorte de *rechallenge*, sin dejar ningún paciente fuera de la definición.

VI. DISCUSIÓN

En este estudio se han analizado las características clínicas y severidad de la mayor cohorte de casos de *rechallenge* positivo en DILI en práctica clínica real hasta la fecha. Estos casos se caracterizaban por un daño hepático que aparecía temporalmente en tratamientos de más corta duración y con una latencia menor, se presentaban con niveles aumentados de AST en el momento del reconocimiento del DILI en comparación con el primer episodio y, a pesar de que no había diferencias en la gravedad del cuadro clínico, tenían una resolución bioquímica más prolongada del daño hepático.

En nuestros dos registros prospectivos, se encontró una tasa de *rechallenge* positivo total del 4,1%, una incidencia ligeramente inferior a los reportados en un estudio monocéntrico retrospectivo realizado en China, donde el 7,3% de los pacientes experimentaron un *rechallenge* positivo [39]. Estas diferencias podrían atribuirse a diferentes patrones de prescripción de agentes farmacológicos en ambas poblaciones. De hecho, en este último estudio casi el 30% de los casos de DILI se debieron a productos herbales, principalmente Medicina Tradicional China, que de hecho mostraron una mayor incidencia de *rechallenge* en comparación con los casos tratados con medicamentos convencionales [39].

La mayoría de estos casos analizados fueron re-expuestos inadvertidamente al fármaco culpable de un evento previo de DILI, lo que denota una plausible falta de concienciación de los profesionales sanitarios y los pacientes sobre la hepatotoxicidad idiosincrásica. La mayoría de estos casos pueden haber experimentado un episodio transitorio y leve de DILI que se resolvió espontáneamente, por lo que los pacientes, así como, los médicos no eran conscientes de los plausibles efectos perjudiciales de una re-exposición al mismo xenobiótico. En la actualidad, son escasas las publicaciones que informan sobre el conocimiento de la hepatotoxicidad. Estudios previos revelaron que casi el 25% de los pacientes no eran conscientes de la toxicidad hepática debida a la sobredosis de paracetamol [85], por lo que el conocimiento de la hepatotoxicidad idiosincrásica por parte de los pacientes y/o sanitarios es todavía una laguna de conocimiento que debe abordarse necesariamente.

Además, 13 casos de *rechallenge* positivo se atribuyeron a la ausencia de declaración del primer episodio DILI en la historia clínica, o a cambios en el clínico prescriptor entre los dos episodios. Esta serie incluye pacientes de España y de países latinoamericanos (Argentina, Uruguay, Brasil y Paraguay), lo que refleja la variabilidad de los sistemas sanitarios. Por tanto, este número no desdeñable de casos, nos resalta la necesidad de la implantación absoluta de la receta electrónica y el desarrollo de sistemas de alerta basados en inteligencia artificial para hacer frente a este tipo de re-exposiciones que son totalmente prevenibles.

Por otra parte, sólo el 14% de los casos se re-expusieron intencionadamente al mismo fármaco responsable del primer episodio DILI debido a la falta de opciones terapéuticas alternativas en ese marco temporal concreto. En nuestra serie, los casos re-expuestos al tratamiento antituberculoso desarrollaron un daño hepático leve. En un ensayo controlado en el que participaron pacientes que habían sufrido un primer episodio DILI debido a fármacos antituberculosos, se volvió a administrar el tratamiento en tres regímenes diferentes. Un 11% de estos pacientes desarrollaron una re-exposición positiva, pero ninguno de ellos falleció, lo que respalda la seguridad de reintroducir un tratamiento antituberculoso potencialmente hepatotóxico, siempre con un seguimiento muy estrecho del paciente [77]. Por el contrario, en un estudio observacional reciente en pacientes con alta prevalencia de VIH, la re-exposición a fármacos antituberculosos dio lugar a una tasa de re-exposición positiva más elevada, de casi el 20%, y un paciente re-expuesto a pirazinamida falleció por causas no relacionadas con el hígado [74]. No obstante, debe tenerse en cuenta el diferente diseño de ambos estudios, y la dificultad para extrapolar los resultados de este último estudio, dado la elevada prevalencia de pacientes VIH positivos. Además, aunque en nuestra cohorte no se documentaron casos de re-exposición positiva debida a los, cada vez más frecuentemente usados, inhibidores de los puntos de control inmunitarios, las guías de práctica clínica sobre el manejo de las toxicidades de la inmunoterapia consideran la re-exposición intencionada a los inhibidores de los puntos de control inmunitarios responsables de un daño hepático previo leve o moderada tras la mejoría inicial con corticoterapia, y

siempre en función del balance riesgo-beneficio individual; dejando la interrupción definitiva del tratamiento para los casos graves [86].

El agente más frecuentemente asociado a una re-exposición positiva en nuestra cohorte global fue amoxicilina-clavulánico (17%), seguido de las hierbas y suplementos dietéticos (12%), y los fármacos antituberculosos (6,9%). En primer lugar, amoxicilina-clavulánico es el principal fármaco identificado tanto en un estudio poblacional islandés, en el que representó el 22 % de los casos de DILI [8], como en registros prospectivos internacionales de DILI, como el DILIN estadounidense o el *Prospective European DILI Registry* [19,87]. Por tanto, como se ha mencionado anteriormente, y dado el conocido potencial hepatotóxico de la amoxicilina-clavulánico, es probable que estos casos fueran re-expuestos accidentalmente sin saber que habían tenido un primer episodio de DILI debido a dicho agente. Esta cuestión subraya la importancia de llevar a cabo una investigación exhaustiva de las exposiciones previas y, en su caso, registrar cualquier sospecha de evento de hepatotoxicidad que pueda haber pasado desapercibido, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica [4,49,50].

Además, las HDS fueron, en general, los segundos agentes causales más frecuentes, y representaron casi un tercio de los casos latinoamericanos de re-exposición positiva. Cabe destacar que la mayoría de estos casos se debieron al autoconsumo sin prescripción médica. Nuestros hallazgos están en consonancia con los estudios que informan de una menor incidencia de DILI por HDS en España que en otros países occidentales como Estados Unidos o países latinoamericanos, donde la incidencia de DILI por estas sustancias ha aumentado significativamente en los últimos años [1,5,88]. Este hecho, junto con la idea engañosa, aunque generalizada, de que estos compuestos son inocuos, exige campañas educativas que adviertan de los efectos perjudiciales de estos productos y de la importancia de evitar la automedicación sin control médico.

El papel que juega el sistema inmune innato y adaptativo en el desarrollo de DILI ha sido descrito previamente [35,89]. Además, se ha propuesto la hipótesis de un mecanismo de memoria inmunitaria en aquellos pacientes con una re-exposición positiva. Así, las células inmunitarias de memoria ya están

preparadas para antígenos específicos y, en consecuencia, no requieren retraso alguno para generar una respuesta inmunitaria adaptativa, como sí ocurre en un primer episodio DILI [90]. Esta hipótesis podría explicar por qué los pacientes con re-exposición tuvieron una duración del tratamiento y un periodo de latencia hasta la aparición de DILI significativamente más cortos. No obstante, esta predisposición inmunitaria no siempre implica que la segunda exposición provoque una lesión más grave, especialmente en los casos que tuvieron un primer episodio DILI más leve, lo que sugiere la existencia de una capacidad adaptativa de los hepatocitos y del sistema inmunitario [90].

Cabe destacar que los pacientes con *rechallenge* positivo mostraron mayores niveles de AST en el momento del reconocimiento del DILI que aquellos con un primer episodio. Este parámetro se encontró en un estudio previo como un marcador pronóstico relevante de un episodio de hepatotoxicidad [28]. De hecho, los dos casos que evolucionaron a un desenlace fatal, es decir, muerte relacionada con el hígado o trasplante hepático, mostraron elevaciones marcadas de AST. Aunque el número limitado de desenlaces fatales en nuestra cohorte impidió realizar un análisis más exhaustivo para establecer un valor pronóstico, nuestros hallazgos sugieren que, al igual que ocurre en el primer episodio de DILI, la AST debería considerarse como un marcador pronóstico en los casos de re-exposición positiva.

Además, aunque se observó una recuperación más prolongada en aquellos pacientes con re-exposición positiva comparado con primeros episodios DILI, no se observaron diferencias en las tasas de mortalidad de causa hepática o de trasplante hepático. Además, se objetivó como la mayoría de los casos de *rechallenge* (61%) no mostraron progresión en la gravedad del daño hepático tras la re-exposición, e incluso, en una pequeña fracción de casos el daño hepático se redujo en términos de gravedad (16%). Estos hallazgos pueden apoyar la idea de realizar re-exposiciones cuidadosamente monitorizadas, en situaciones específicas con una sólida justificación clínica y, obviamente, en ausencia de alternativas y siempre haciendo participe al paciente de los riesgos-beneficios y la toma de decisiones [91].

No se observaron diferencias entre los pacientes que cumplían las definiciones clásica o moderna de *rechallenge*. Así pues, en conjunto, ambas definiciones parecen ser útiles para definir el *rechallenge* positivo [46,70]. No obstante, es importante señalar que los casos que desarrollan un daño mixto parecen estar mejor encasillados según los criterios modernos, mientras que los casos con un daño colestásico parecen cumplir mejor los criterios clásicos. Hasta cierto punto, esto podría ser esperable, ya que la definición de los criterios clásicos tiene en cuenta los niveles de FA, mientras que en los criterios modernos sólo se considera el nivel de ALT. Cabe destacar que en 4 casos se produjo un cambio en el patrón de daño entre el primer y el segundo episodio DILI. Dado que el patrón de daño puede variar entre exposiciones sucesivas al mismo agente, si aplicamos los criterios bioquímicos de ALT ≥ 3 veces LSN y/o FA ≥ 2 veces LSN, independientemente del patrón de daño, abarcaríamos toda nuestra cohorte de re-exposición positiva, sin perder ningún caso. Por lo tanto, estos criterios serían la mejor opción para definir los casos de *rechallenge* positivo según nuestros datos, aunque esto debe validarse externamente.

VII. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El principal punto fuerte del presente estudio es la inclusión de pacientes de los registros español y latinoamericano de DILI, que comparten una metodología exhaustiva y bien establecida a la hora de definir los casos DILI. Además, al albergar ambos registros, este estudio incluye poblaciones basales de diferente distribución geográfica. Otro punto fuerte a tener en cuenta es la originalidad del estudio, ya que, hasta la fecha, constituye el análisis de casos de re-exposición en práctica clínica real más robusto de la literatura.

Como limitaciones habría que destacar la ausencia de recogida de los casos con re-exposiciones negativas en ambos registros. Esto impide comparar estos casos con nuestra cohorte de re-exposición positiva, lo que sin duda proporcionaría más información sobre los factores de riesgo y los mecanismos que subyacen en el desarrollo de un *rechallenge* positivo.

VIII. CONCLUSIONES

- Los episodios de *rechallenge* positivo se caracterizaron por un aumento de los niveles de AST, una menor duración del tratamiento y tiempo de latencia, una resolución bioquímica prolongada, sin evidenciar mayores tasas de resultados fatales (muerte o trasplante hepático).
- La prevalencia de casos de re-exposición positiva fue de 4,1%, siendo amoxicilina-clavulánico y los productos de herboristería/suplementos dietéticos los agentes más frecuentemente relacionados con el *rechallenge*.
- El 50% del total de los casos de *rechallenge* positivo fueron debidos a que el primer episodio DILI pasó inadvertido, por lo que es necesario tener presente a esta entidad ante cualquier caso de hipertransaminasemia sin una etiología clara, para evitar posibles re-exposiciones incidentales al mismo agente.
- Dado que el patrón de daño hepático puede variar entre sucesivas exposiciones a un mismo agente hepatotóxico y que en nuestra cohorte se perdieron algunos casos si se seguían las definiciones existentes de re-exposición positiva, se propone considerar la elevación de ALT ≥ 3 veces LSN y/o FA ≥ 2 veces LSN, independientemente del patrón de daño hepático, como criterios para la nueva definición de re-exposición positiva.

IX. ANEXOS

A. Tabla resumen de los pacientes con re-exposición positiva

ID	E / S	Agentes	Primer episodio DILI						Rechallenge positivo									
			Duración	Latencia	ALT (x LSN)	AST (x LSN)	FA (x LSN)	BT (x LSN)	Duración	Latencia	ALT (xLS N)	AST (x LSN)	FA (x LSN)	BT (x LSN)	Patrón de daño	Hallazgos histológicos	Severidad	Desenlace
1	52 / M	Azatioprina	14	-	2,2	-	7,1	-	14	8	2,8	3,1	7,8	7,5	Colestásico	ND	Severa	Recuperación
2	64 / M	Ticlopidina	-	-	6,5	4	-	-	15	15	1,8	4,8	2	2,9	Mixto	ND	Moderada	Pérdida seguimiento
3	30 / M	Anti-TB	6	1	5,8	-	3,3	-	12	11	12	9,1	0,8	1,7	Hepatocelular	ND	Leve	Pérdida seguimiento
4	46 / M	Ebrotidina	30	20	59	29	1,4	7	3	3	15	5,7	0,4	0,8	Hepatocelular	Necrosis zonal	Leve	Pérdida seguimiento
5	69 / F	Amoxicilina-clavulánico	14	-	20,9	-	2,6	-	8	4	11	5,8	1,4	8,5	Hepatocelular	ND	Moderada	Recuperación
6	39 / F	Bosentán	-	17	-	-	-	-	31	31	24	22	0,9	3,1	Hepatocelular	ND	Moderada	Pérdida seguimiento
7	41 / F	Paroxetina	253	180	5,1	2,8	0,7	0,4	63	24	7,4	5	1	0,3	Hepatocelular	Fibrosis hepática	Leve	Recuperación
8	25 / M	Interferón α -2b	7	6	28	41	0,9	1,8	121	99	15	11	2	2,4	Hepatocelular	ND	Moderada	Pérdida seguimiento
9	52 / F	Diclofenaco	23	23	63	26	4,9	6,2	5	5	15	38	1,1	3,1	Hepatocelular	ND	Moderada	Pérdida seguimiento
10	57 / M	Imipramina	-	-	-	-	-	-	6	4	28	36	0,8	5	Hepatocelular	Necrosis Zonal	Moderada	Pérdida seguimiento
11	49 / M	Azitromicina	3	-	-	-	-	-	15	10	52	21	3	6,7	Hepatocelular	ND	Moderada	Recuperación
12	68 / M	Amoxicilina-clavulánico	27	36	3,7	2	1,1	32	6	4	3,6	2,4	0,6	7	Hepatocelular	ND	Moderada	Recuperación
13	41 / M	Amoxicilina-clavulánico	5	35	34	19	1,2	14	5	8	24	30	3,3	5,7	Hepatocelular	Fibrosis hepática	Fatal	Trasplante hepático
14	61 / M	Eritromicina	-	-	5,3	-	1,7	-	1	1	5,3	6	1,6	2,2	Mixto	ND	Moderada	Recuperación
15	84 / M	Amoxicilina-clavulánico	-	-	5,2	-	-	-	30	30	14	6,9	19	14,4	Colestásico	ND	Moderada	Fallecimiento de causa no hepática
16	47 / F	Ibuprofeno	-	-	-	-	-	-	43	73	5,7	13	4	0,8	Mixto	ND	Leve	Pérdida seguimiento
17	48 / F	Fenofibrato	-	-	-	-	-	-	40	30	4,4	3	0,7	1	Hepatocelular	ND	Leve	Recuperación
18	46 / F	Propafenona	3	4	26	46	2,5	2,2	2	2	39	32	0,4	3,5	Hepatocelular	ND	Moderada	Recuperación

19	26 / F	HDS*	121	126	6	-	0,8	6	49	10	46	44	2,7	17	Hepatoceleular	Fibrosis hepática, hepatitis colestásica	Moderada	Pérdida seguimiento
20	53 / F	Leflunomida	-	180	-	-	-	-	81	59	10	8,9	1,2	2,1	Hepatoceleular	ND	Moderada	Recuperación
21	73 / M	Clometiazol	98	98	22	10	2,4	9,9	15	15	25	14	3,4	3,8	Hepatoceleular	ND	Moderada	Pérdida seguimiento
22	23 / F	HDS*	-	19	31,1	32	2,5	11	21	19	64	44	0,4	12	Hepatoceleular	Necrosis Focal	Moderada	Recuperación
23	24 / F	Ácido valproico	20	-	-	-	-	-	23	20	60	52	0,5	5,2	Hepatoceleular	Hepatitis colestásica	Severa	Recuperación
24	46 / F	Irbesartán	274	234	44	22	1,6	3,4	113	112	33	22	1,6	3,4	Hepatoceleular	Necrosis hepatocelular	Moderada	Recuperación
25	48 / M	Amiodarona	13	2	3,4	2,1	1,5	-	4	4	74	50	1	2,5	Hepatoceleular	ND	Moderada	Pérdida seguimiento
26	27 / F	Estradiol	195	195	5,1	3,6	1,1	0,6	199	199	3,8	1,9	1,1	0,6	Mixto	ND	Leve	Pérdida seguimiento
27	23 / F	Mesalazina	190	179	4,2	2,2	0,6	1,1	275	275	4,7	3,5	0,6	1,1	Hepatoceleular	ND	Leve	Recuperación
28	27 / F	Amoxicilina	-	-	7	-	-	-	5	15	30	10	1,3	1,6	Hepatoceleular	ND	Leve	Pérdida seguimiento
29	65 / M	Amoxicilina-clavulánico	10	7	14,5	3,2	-	1,6	4	4	5,9	16	9,7	37	Colestásico	Hepatitis colestásica	Moderada	Recuperación
30	62 / M	Amoxicilina-clavulánico	-	-	-	-	-	-	32	20	12	11	4,6	20	Mixto	ND	Moderada	Pérdida seguimiento
31	81 / F	Meloxicam	12	-	-	-	-	-	7	7	2,4	1,7	2	13	Colestásico	ND	Moderada	Recuperación
32	58 / M	Amiodarona	90	-	-	-	-	-	320	316	4,3	3,5	1,1	0,5	Mixto	ND	Leve	Pérdida seguimiento
33	49 / F	HDS†	701	701	14	19	1,5	4,3	34	34	23	33	1,7	15	Hepatoceleular	ND	Moderada	Recuperación
34	31 / F	Metilprednisona	7	42	53	17,5	1,6	13,9	5	-	28	11	1,8	2,5	Hepatoceleular	Necrosis hepatocelular	Moderada	Pérdida seguimiento
35	58 / M	Ezetimiba	1847	1,847	42	18	0,8	1,1	1	2	34	11	1,3	1,3	Hepatoceleular	ND	Leve	Pérdida seguimiento
36	61 / M	Interferón α-2a	99	60	11	7,3	-	-	103	103	3	3,4	0,5	1,2	Hepatoceleular	ND	Leve	Pérdida seguimiento
37	80 / M	Anti-TB	-	-	13,1	-	1,1	-	23	15	11	25	0,7	1,9	Hepatoceleular	ND	Leve	Pérdida seguimiento
38	55 / M	Alfuzosina	107	115	3,5	2,6	0,6	-	62	61	5	2,7	0,8	0,5	Hepatoceleular	Hepatitis crónica	Leve	Pérdida seguimiento
39	73 / M	Amoxicilina-clavulánico	13	30	7,8	5,7	2,2	19	3	14	6,9	4,5	0,9	6,0	Hepatoceleular	ND	Moderada	Recuperación
40	83 / M	Amoxicilina-clavulánico	-	-	-	-	-	-	2	17	6,3	2,9	1,8	9,9	Mixto	ND	Moderada	Recuperación
41	90 / F	Amoxicilina-clavulánico	-	-	3,5	-	-	2,1	12	5	2,8	3,7	3,5	11	Colestásico	ND	Severa	Pérdida seguimiento
42	31 / F	Amoxicilina-clavulánico	-	-	-	-	-	-	8	31	115	97	1,5	6,8	Hepatoceleular	ND	Severa	Recuperación

43	41 / F	Anti-TB	30	30	5	1,5	0,5	0,5	88	80	11	9,4	0,6	0,4	Hepatoceleular	ND	Leve	Recuperación
44	48 / M	Eritromicina	7	7	-	3,2	-	2	3	3	3,8	0,9	0,6	0,3	Hepatoceleular	ND	Leve	Recuperación
45	35 / M	Simvastatina	-	-	10	10	0,8	1	6	6	21	20	0,7	5,4	Hepatoceleular	Hepatitis crónica	Moderada	Pérdida seguimiento
46	40 / F [*]	Diclofenaco	213	213	30	27	2,4	37	-	-	14	6,2	1,6	3,7	Hepatoceleular	ND	Moderada	Recuperación
47	40 / F [*]	Diclofenaco	213	213	30	27	2,4	37	31	21	33	19	0,9	1,3	Hepatoceleular	ND	Leve	Recuperación
48	57 / F	Clopidogrel	67	47	5,4	3	6,6	6,5	15	10	3,6	-	3,8	1,7	Colestásico	ND	Leve	Recuperación
49	43 / M [*]	HDS [‡]	103	94	44	22	1,7	3,6	11	1	43	18	1	8	Hepatoceleular	ND	Moderada	Recuperación
50	43 / M [*]	HDS [‡]	103	94	44	22	1,7	3,6	19	27	19	12	1	0,8	Hepatoceleular	ND	Leve	Recuperación
51	73 / F	Sertraline	-	-	2,6	4,2	17	9,7	22	21	2,7	2,4	11	6,8	Colestásico	ND	Moderada	Pérdida seguimiento
52	32 / F	Tiabendazol	-	-	14	-	-	1,5	3	7	16	20	1	1,4	Hepatoceleular	Hepatitis colestásica	Severa [†]	Pérdida seguimiento
53	37 / F	Anti-TB	-	-	6,0	2,3	0,6	0,4	54	45	8,8	5,4	1,2	0,4	Hepatoceleular	Hepatitis colestásica	Leve	Recuperación
54	62 / M	Ibuprofeno	44	33	43	26	2,1	6,2	12	11	58	50	1,4	5,1	Hepatoceleular	ND	Fatal	Fallecimiento de causa hepático
55	36 / M	Ketoprofeno	8	-	11	7	3	0,6	15	8	11	2,9	3,6	0,6	Mixto	ND	Leve	Pérdida seguimiento
56	36 / F	Metilprednisona	6	6	19	16	0,7	0,8	3	43	5	4,5	0,5	0,5	Hepatoceleular	ND	Leve	Recuperación
57	65 / F	HDS [‡]	129	129	65	52	3,7	31	49	45	44	40	4,4	17	Hepatoceleular	ND	Moderada	Recuperación
58	38 / F	HDS [¶]	8	4	21	17	0,9	3,6	3	13	18	36	1,6	4,7	Hepatoceleular	Hepatitis colestásica	Moderada	Pérdida seguimiento

ID: identificación; E: Edad; S: sexo; M: masculino; F: femenino; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; FA: fosfatasa alcalina sérica; BT: bilirrubina total; LSN: límite superior de la normalidad; HDS: Hierbas y suplementos dietéticos; Anti-TB: combinación de isoniazida, rifampicina y/o pirazinamida; ND: datos no disponibles

^{*} Estos pacientes han tenido dos episodios de *rechallenge*.

[†] En este paciente la bilirrubina total aumentó progresivamente (pico en 30.8mg/dl) y la coagulopatía apareció de forma abrupta en la primera semana de admisión. Por tanto, aunque los datos bioquímicos en el momento del diagnóstico sugieren daño hepático leve, progresó rápidamente a daño severo.

[‡] Productos herbalife®. [§] *Camellia sinensis*. ^{||} *Croton Cajuçara Benth.* [¶] *Peumus Boldus*.

B. Características histopatológicas de los casos de *rechallenge*

ID	Agente responsable	Hallazgo principal	Descripción de la biopsia
4	Ebrotidina	Necrosis zonal	Necrosis confluyente en áreas centrolobulares con reacción inflamatoria linfocítica y macrófagos cargados de pigmento ceroides. Algunos espacio portal normal y otros con reacción inflamatoria aguda.
7	Paroxetina	Fibrosis hepática	Pérdida de la arquitectura habitual y engrosamiento fibroso en el espacio portal con infiltrado inflamatorio linfocítico de leve a moderado. Abundantes células de Kupffer. Ligeramente refuerzo fibroso de las venas centrolobulares.
10	Imipramina	Necrosis zonal	Infiltrado inflamatorio linfocítico. Áreas de necrosis hepatocitaria de distribución preferentemente centrolobulillar.
13	Amoxicilina-Clavulánico	Fibrosis hepática	Puentes de fibrosis porto-portal y proliferación de conductos biliares
19	HDS (<i>Camellia sinensis</i>)	Fibrosis hepática y hepatitis colestásica	Ensanchamiento de los espacios portales con fibrosis. Inflamación mixta en los espacios portales. Hay aparición de ductos y transformación ductal de los hepatocitos.
22	HDS (<i>Camellia sinensis</i>)	Necrosis focal	Hepatitis aguda evolucionada con algunas zonas dispersas de necrosis.
23	Ácido valproico	Hepatitis colestásica	Infiltrado inflamatorio en tractos portales. Degeneración colestásica con citólisis intensa en zonas perivenulares.
24	Irbesartán	Necrosis hepatocelular	Espacios portales ensanchados con intenso infiltrado con neutrófilos y eosinófilos, causando necrosis hepatocitaria. Lóbulo con necrosis hepatocitaria y necrosis perivenular. Células de Kupffer hiperplásicas
29	Amoxicilina-Clavulánico	Hepatitis colestásica	Colestasis centroacinar con foco de necrosis lobular
34	Metilprednisolona	Necrosis hepatocelular	Hepatitis aguda con agrandamiento fibroso portal con infiltrado mixto. Abundantes eosinófilos. Área de necrosis centrozonal
38	Alfuzosina	Hepatitis crónica	Espacios porta con un moderado infiltrado inflamatorio córneo, con células plasmáticas y ocasionales eosinófilos. Erosión sutil de la membrana limitante. Discreta expansión fibrosa portal.
45	Simvastatina	Hepatitis crónica	Hepatopatía crónica con intensa actividad portal y lobular. Fibrosis en forma de puente porto-portal.
52	Tiabendazol	Hepatitis crónica	Colestasis intrahepática con trombos biliares, esteatosis microvesicular focal. Pequeños focos de necrosis de los hepatocitos. Pequeños focos de infiltrado inflamatorio mononuclear.
53	Agentes tuberculosos*	Hepatitis colestásica	Moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. Necrosis interfásica mínima. Acumulación notable de pigmento biliar intracitoplasmático. Esteatosis macrovesicular mínima.
58	HDS (<i>Peumus Boldus</i>)	Hepatitis colestásica	Colestasis canalicular en la zona 3 con infiltración de hepatocitos y células de Kupffer. Foco de necrosis. Predominio de linfocitos en el infiltrado inflamatorio.

HDS: Hierbas y suplementos dietéticos, ID: identificación *Rifampicina, isoniacida and pirazinamida

C. Análisis fármaco-específico de primeros episodios vs *rechallenge* en casos de amoxicilina-clavulánico, hierbas y antituberculosos.

	Amoxicilina-clavulánico			Hierbas y suplementos dietéticos			Fármacos anti-tuberculosos		
	Primer episodio DILI (n=254)	Re-exposición positiva (n=10)	p	F Primer episodio DILI (n=76)	Re-exposición positiva (n=7)	p	Primer episodio DILI (n=56)	Re-exposición positiva (n=4)	p
Edad (años), media±DE (rango)	59±18 (11-91)	67±19 (31-90)	0,165	46±16 (16-78)	41±14 (23-65)	0,396	47±19 (14-82)	47±22 (30-80)	0,965
Sexo femenino, n (%)	120 (47)	3 (30)	0,346	47 (62)	5 (71)	0,707	23 (41)	2 (50)	1,000
Índice de masa corporal (kg/m ²), media±DE	26±4,6	27±5,6	0,838	26±6,1	24±0,2	0,524	24±4,3	26±7,1	0,662
Diabetes mellitus, n (%)	24 (9,6)	0 (0)	0,606	2 (2,6)	0 (0)	1,000	6 (12)	0 (0)	1,000
Dislipemia, n (%)	28 (22)	2 (25)	1,000	5 (19)	0 (0)	1,000	2 (5,3)	0 (0)	1,000
Hipertensión, n (%)	70 (28)	4 (40)	0,477	5 (6,6)	0 (0)	1,000	3 (5,8)	1 (25)	0,263
Enfermedad hepática subyacente, n (%)	5 (4)	0 (0)	1,000	6 (23)	1 (33)	1,000	7 (18)	1 (50)	0,364
Historia de alergias medicamentosas, n (%)	12 (4,8)	0 (0)	1,000	6 (7,9)	1 (14)	0,474	3 (5,8)	0 (0)	1,000
Patrón de daño hepático, n (%)			0,850			1,000			1,000
Hepatocelular	96 (40)	5 (50)		59 (81)	7 (100)		46 (82)	4 (100)	
Colestásico	79 (33)	3 (30)		6 (8,2)	0 (0)		5 (8,9)	0 (0)	
Mixto	67 (28)	2 (20)		8 (11)	0 (0)		5 (8,9)	0 (0)	
Ictericia, n (%)	204 (82)	10 (100)	0,217	54 (71)	5 (71)	1,000	33 (63)	1 (25)	0,289
Hospitalización, n (%)	144 (58)	7 (70)	0,527	39 (51)	3 (43)	0,713	32 (62)	1 (25)	0,295
Características de hipersensibilidad, n (%)	122 (49)	4 (40)	0,750	23 (30)	1 (14)	0,667	31 (60)	3 (75)	1,000
Fiebre, n (%)	29 (12)	1 (10)	1,000	3 (3,9)	0 (0)	1,000	11 (21)	0 (0)	0,575
Rash, n (%)	16 (6,4)	1 (10)	0,498	8 (11)	1 (14)	0,567	9 (17)	0 (0)	1,000
Eosinofilia periférica, n (%)	72 (29)	3 (30)	1,000	11 (14)	0 (0)	0,586	13 (25)	2 (50)	0,289
Linfopenia, n (%)	45 (18)	4 (40)	0,097	5 (6,6)	0 (0)	1,000	12 (23)	1 (25)	1,000
Artralgia, n (%)	7 (2,8)	0 (0)	1,000	3 (3,9)	0 (0)	1,000	4 (7,7)	1 (25)	0,320
Títulos de autoanticuerpos positivos, n (%)	34 (14)	1 (10)	1,000	10 (13)	2 (29)	0,266	7 (13)	0 (0)	1,000
Dosis oral diaria total (mg), mediana (RIQ)	2000 (1875-3000)	3000 (1875-3000)	0,409	830 (225-1535)	505 (7,5-1000)	0,284	2350 (900-2500)	940 (920-2032)	0,969

Duración del tratamiento (d), mediana (RIQ)	8 (6-11)	7 (4-11)	0,349	44 (23-93)	21 (15-42)	0,093	34 (19-53)	39 (20-63)	0,782
Time to onset (d), mediana (RIQ)	13 (7-24)	11 (4-19)	0,492	29 (13-78)	19 (12-31)	0,216	22 (12-40)	30 (14-54)	0,645
Fármacos concomitantes, n (%)			0,104			0,840			0,535
Ninguno	74 (29)	0 (0)		41 (54)	5 (71)		22 (39)	1 (25)	
1-2 agentes	94 (37)	6 (60)		28 (37)	2 (29)		19 (34)	1 (25)	
3-4 agentes	55 (22)	2 (20)		5 (6,6)	0 (0)		11 (20)	1 (25)	
≥5 agentes	31 (12)	2 (20)		2 (2,6)	0 (0)		4 (7,1)	1 (25)	
Parámetros analíticos en el inicio del cuadro (x LSN), mediana (IQR)									
Bilirrubina total	6,5 (3,5-10)	9,2 (6,9-14)	0,031	6,7 (2,2-12)	13 (8,9-16)	0,177	2,9 (0,8-7,9)	1 (0,4-1,7)	0,125
Aspartato aminotransferasa (AST)	3,8 (2,5-7,5)	6,3 (3,9-14)	0,079	17 (5,4-33)	36 (25-42)	0,071	9,3 (3,8-25)	9,2 (8,2-13)	0,939
Alanina aminotransferasa (ALT)	7,5 (4,1-13)	8,8 (6,0-14)	0,471	19 (7,1-46)	43 (21-45)	0,154	9,5 (5-23)	11 (10-11)	0,847
Fosfatasa alcalina (FA)	2 (1,4-3)	2,5 (1,5-4,3)	0,543	1,5 (0,9-2,4)	1,6 (1,1-2,2)	0,957	1,1 (0,7-1,6)	0,8 (0,7-0,9)	0,349
Plaquetas (x10 ³ /μL), media±DE	238±74	208±57	0,264	245±82	234±69	0,828	248±116	207±9,9	0,623
Severidad, n (%)			0,029			0,848			0,206
Leve	40 (16)	0 (0)		17 (23)	1 (14)		20 (38)	4 (100)	
Moderado	195 (78)	7 (70)		48 (64)	6 (86)		16 (31)	0 (0)	
Severo	12 (4,8)	2 (20)		1 (1,4)	0 (0)		8 (15)	0 (0)	
Fatal/Trasplante	3 (1,2)	1 (10)		7 (9,6)	0 (0)		8 (15)	0 (0)	
Fallecimiento de causa hepática, n (%)	1 (0,4)	0 (0)	1,000	3 (3,9)	0 (0)	1,000	6 (12)	0 (0)	1,000
Trasplante hepático, n (%)	2 (0,8)	1 (10)	0,111	4 (5,3)	0 (0)	1,000	2 (3,8)	0 (0)	1,000
Muerte debido a otra causa [§] , n (%)	3 (1,2)	1 (10)	0,146	0 (0)	0 (0)	1,000	3 (5,7)	0 (0)	1,000
Tiempo de resolución (d), mediana (IQR)	75 (48-135)	246 (183-1139)	0,001	93 (55-172)	161 (84-270)	0,192	109 (58-139)	706 (395-1016)	0,502

BT: bilirrubina total; DE: desviación estándar; FA: fosfatasa alcalina; IQR, rango intercuartílico; LSN, límite superior de la normalidad.

[§] Durante el tiempo de seguimiento

D. Listas de figuras

- **Figura 1.** Implicación del sistema inmune en el daño hepático por fármacos. Adaptado de Lee SK et al. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5):5002.
- **Figura 2.** Factores de riesgo relacionados con hepatotoxicidad.
- **Figura 3.** Biomarcadores epigenéticos, mecanísticos e inmunológicos en hepatotoxicidad. Andrade RJ et al. *Nature Rev Dis Primers*, 2019; 5(1):58.
- **Figura 4.** Factores de riesgo relacionados con la re-exposición positiva.
- **Figura 5.** Flujo de pacientes.
- **Figura 6.** Cambios en la severidad del daño hepático entre el primer episodio y la re-exposición
- **Figura 7.** Causas de re-exposición a los diferentes agentes causante de DILI previo.
- **Figura 8.** Proporción de casos que cumplían la definición clásica o moderna de re-exposición positiva por agente responsables.

E. Lista de tablas

- **Tabla 1.** Diagnóstico de exclusión: otras etiologías de daño hepático.
- **Tabla 2.** Escala de causalidad CIOMS. Adaptado de Danan G, Benichou C. *J Clin Epidemiol.* 1993; 1323-1330.
- **Tabla 3.** Alelos HLA asociados a hepatotoxicidad por determinados agentes farmacológicos y productos herbales.
- **Tabla 4.** Agentes farmacológicos con, al menos, un episodio de re-exposición positiva publicada en la literatura. Adaptado de Hunt et al. *Hepatology*, 2017 Aug;66(2):646-654.
- **Tabla 5.** Casos de éxitus o trasplante hepático (casos fatales) asociados a los casos de re-exposición positiva publicados en la literatura.
- **Tabla 6.** Severidad del daño hepático por fármacos según criterios clínicos y/o analíticos
- **Tabla 7.** Características demográficas, clínicas, analíticas y desenlace clínico en primeros episodios DILI y *rechallenge* positivos.
- **Tabla 8.** Características demográficas, clínicas, analíticas y desenlace clínico en primeros episodios DILI y *rechallenge* positivos, análisis de sensibilidad (englobando únicamente los casos de re-exposición con toda la información completa).
- **Tabla 9.** Lista de agentes específicos causantes de *rechallenge* positivo en los casos de DILI del registro español y latinoamericano de hepatotoxicidad (total de la muestra).
- **Tabla 10.** *Anatomical Therapeutic Classification (ATC)* de agentes causantes de casos de *rechallenge* del registro español y latinoamericano de hepatotoxicidad.
- **Tabla 11.** Lista de agentes específicos responsables de *rechallenge* positivo en casos DILI pertenecientes al registro español o al registro latinoamericano de hepatotoxicidad
- **Tabla 12.** Causas de re-exposición positiva en los casos de *rechallenge*.
- **Tabla 13.** Características demográficas, clínicas, analíticas y desenlace clínico en casos de *rechallenge* positivo según criterios clásicos y modernos de re-exposición positiva.

F. Diccionario de abreviaturas

- ANA: anticuerpo antinuclear
- Anti-LKM: anticuerpo anti-liver-kidney-microsomal
- ALT: Alanina aminotransferasa
- AST: Aspartato aminotransferasa
- ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical classification*
- BT: Bilirrubina total
- CIOMS/RUCAM: *Council for International Organizations of Medical Sciences/Rousel Uclaf Casualty Assessment Method*
- DAMPs: patrones moleculares asociados a daño
- DE: desviación estándar
- DILI: *Drug-induced liver injury*
- DILIN: *Drug-induced Liver Injury Network*
- EEUU: Estados Unidos
- FA: Fosfatasa alcalina
- GLDH: glutamato deshidrogenasa
- GGT: gamma-glutamiltanspeptidasa
- GWAS: *genome-wide association studies*
- HLA: *human leucocyte antigen*
- HMGB1: *high mobility group box 1*
- HDS: hierbas y suplementos dietéticos
- IMC: Índice de masa corporal
- INR: Ratio Normalizada Internacional
- IQR: rango intercuartílico
- K18: queratina-18
- LATINDILI: Red Latinoamericana de DILI
- LSN: límite superior de la normalidad
- MAP: *mitogen activated protein*
- MCSFR-1: *macrophage colony-stimulating factor receptor 1*
- MELD: *Model for end-stage liver disease*
- miR-122: microRNA-122
- NIDDK: *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*
- NLM: *National Library of Medicine*

- RNA: Ácido ribonucleico
- SMA: anticuerpo antimúsculo liso
- TNF α : factor de necrosis tumoral alfa
- VHA: virus de la hepatitis A
- VHB: virus de la hepatitis B
- VHC: virus de la hepatitis C
- VHE: virus de la hepatitis E
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Stephens C, Robles-Díaz M, Medina-Caliz I, et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of Spanish DILI Registry. *J Hepatol*. 2021; 75: 86-97.
2. Senior JR. Evolution of the Food and Drug Administration approach to liver safety assessment for new drugs: current status and challenges. *Drug Saf*. 2014; 37 (Suppl 1): S9-S17.
3. Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 58(1): 108-17.
4. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019; 70(6): 1222-1261.
5. Bessone F, García-Cortés M, Medina-Caliz I, et al. Herbal and Dietary Supplements-Induced liver injury in Latin America: experience from the LATINDILI Network. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20:e548-e563.
6. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6): 806-15.
7. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36(2): 451-455.
8. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1419-1425.
9. Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019; 156(8): 2230-2241.e11.
10. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury-Types and Phenotypes. *N England J Med*. 2019, 381(3): 264-273.
11. McEuen K, Borlak J, Tong W, Chen M. Associations of Drug Lipophilicity and Extent of Metabolism with Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 22;18(7):1335.

12. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):507-18.
13. Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci.* 2017 May 9;18(5):1018.
14. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology.* 2011 Jul;141(1):338-47.
15. Chen M, Suzuki A, Borlak J, et al. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015 Aug;63(2):503-14.
16. Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2010 Aug;52(2):748-61.
17. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int.* 2016 Feb;36(2):158-65.
18. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323-1330.
19. 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(7):1340-52.e7.
20. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001-2009.
21. Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014;70(2):519-526.
22. Bryant AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology.* 1996;46(2):465-469
23. Felker D, Lynn A, Wang S, Johnson DE. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic

acid-induced hepatotoxicity. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(2):211-218.

24. Chalasani N, Reddy KR, Fontana RJ, Barnhart H, Gu J, Hayashi PH, Ahmad J, Stolz A, Navarro V, Hoofnagle JH. Idiosyncratic Drug Induced Liver Injury in African-Americans Is Associated with Greater Morbidity and Mortality Compared to Caucasians. *Am J Gastroenterol*. 2017 Sep;112(9):1382-1388.
25. Andrade RJ, Aithal GP, de Boer YS, et al; IAIHG and EASL DHILI Consortium. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. *J Hepatol*. 2023 Sep;79(3):853-866.
26. García-Cortés M, Ortega-Alonso A, Matilla-Cabello G, et al. Clinical presentation, causative drugs and outcome of patients with autoimmune features in two prospective DILI registries. *Liver Int*. 2023 Aug;43(8):1749-1760.
27. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010;52(6):2065-2076.
28. 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(1):109-118.e5.
29. Laharie D, Seneschal J, Schaeffer T, et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol*. 2010;53(6):1035-1040.
30. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46(6):1111-1118.
31. Ghabril M, Gu J, Yoder L, Corbitto L, et al. Development and Validation of a Model Consisting of Comorbidity Burden to Calculate Risk of Death Within 6 Months for Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2019 Nov;157(5):1245-1252.e3.
32. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986;10(1):3-15.

33. Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S132-9.
34. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, García-Cortés M, Andrade RJ. Drug-Induced Liver Injury After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Sep;26(9):1167-1176.
35. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Aug 22;5(1):58.
36. Pinazo-Bandera JM, García-Cortés M, Segovia-Zafra A, et al. Recreational Drugs and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022 Nov 2;14(21):5395.
37. Bessone F, Hernandez N, Lucena MI, Andrade RJ. Network Latindilin And Spanish DILI Registry. The Latin American DILI Registry experience: a successful ongoing collaborative strategic initiative. *Int J Mol Sci.* 2016;17:313.
38. Devarbhavi H, Joseph T, Sunil Kumar N, et al. The Indian network of drug-induced liver injury: etiology, clinical features, outcome and prognostic markers in 1288 patients. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;11:288–98.
39. Zhu Y, Niu M, Chen J, et al.; Specialized Committee for Drug-Induced Liver Diseases; Division of Drug-Induced Diseases, Chinese Pharmacological Society. Hepatobiliary and pancreatic: comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1985 patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:1476–82.
40. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1380–7.
41. Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, Kagawa T, Watanabe M, Tanaka A, et al. Analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. *Hepatol Res.* 2019;49:105–10.
42. Abid A, Subhani F, Kayani F, Awan S, Abid S. Drug induced liver injury is associated with high mortality—a study from a tertiary care hospital in Pakistan. *PLoS One.* 2020;15:e0231398
43. Andrade R, Lucena M. Hepatitis tóxica. In: Montoro M, García-Pagán J, eds. *Gastroenterología y hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica.* 2nd ed. Madrid; 2012: 735-46.

44. Björnsson ES, Jonasson JG. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2013 May;17(2):191-209.
45. Pinazo-Bandera JM, Toro-Ortiz JP, Andrade RJ, García-Cortés M. Drug-induced cholestasis: causative agents and challenges in diagnosis and management. *Explor Dig Dis*. 2023;2:202–22.
46. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990;11(2):272-276.
47. Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2016;65(3):532-542.
48. Björnsson ES, Andrade RJ. Long-term sequelae of drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2022 Feb;76(2):435-445.
49. Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017 May;11(3):221-241.
50. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):878-898.
51. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, et al. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol*. 2011;55(3):683-691.
52. García-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, et al. Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(9):780-789.
53. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology*. 2022;76(1):18-31.
54. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>. Consultado: 8 de enero de 2024.

55. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet.* 2009 Jul;41(7):816-9.
56. Urban TJ, Nicoletti P, Chalasani N, et al. Minocycline hepatotoxicity: Clinical characterization and identification of HLA-B*35:02 as a risk factor. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):137-144.
57. Nicoletti P, Werk AN, Sawle A, et al. HLA-DRB1*16: 01-DQB1*05: 02 is a novel genetic risk factor for flupirtine-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics.* 2016 May;26(5):218-24.
58. 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 Apr;152(5):1078-1089
59. Li C, Rao T, Chen X, Zou Z, Wei A, Tang J, et al. HLA-B*35:01 allele is a potential biomarker for predicting Polygonum multiflorum- induced liver injury in humans. *Hepatology.* 2019;70: 346–57.
60. Nicoletti P, Dellinger A, Li YJ, et al. Identification of Reduced ERAP2 Expression and a Novel HLA Allele as Components of a Risk Score for Susceptibility to Liver Injury Due to Amoxicillin-Clavulanate. *Gastroenterology.* 2023 Mar;164(3):454-466.
61. Nelson RL, Povey MS, Hopkinson DA, Harris H. Electrophoresis of human l-glutamate dehydrogenase: tissue distribution and preliminary population survey. *Biochem Genet.* 1977;15(1-2):87-91.
62. Antoine DJ, Williams DP, Kipar A, et al. High-mobility group box-1 protein and keratin-18, circulating serum proteins informative of acetaminophen-induced necrosis and apoptosis in vivo. *Toxicol Sci.* 2009;112(2):521-531.
63. Wang K, Zhang S, Marzolf B, et al. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106 (11):4402-4407.
64. Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology.* 2019;69(2):760-773.
65. Fu S, Wu D, Jiang W, et al. Molecular Biomarkers in Drug-Induced Liver Injury: Challenges and Future Perspectives. *Front Pharmacol.* 2020;10:1667.

66. Zimmerman HJ. The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol Med*. 1968 Autumn;12(1):135-61.
67. Hayashi PH, Rockey DC, Fontana RJ, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017 Oct;66(4):1275-1285.
68. Niu H, Solis-Muñoz P, García-Cortés M, et al. Prior drug allergies are associated with worse outcome in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury: A machine learning approach for risk stratification. *Pharmacol Res*. 2023 Dec 8;199:107030.
69. Fernández-Castañer A, García-Cortés M, Lucena MI, et al. An analysis of the causes, characteristics, and consequences of reexposure to a drug or compound responsible for a hepatotoxicity event. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 May;100(5):278-84.
70. Hunt CM, Papay JI, Stanulovic V, Regev A. Drug rechallenge following drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017 Aug;66(2):646-654.
71. Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, et al. Recurrent drug-induced liver injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: the dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2011 Oct;55(4):820-7.
72. Papay JI, Clines D, Rafi R, et al. Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009 Jun;54(1):84-90.
73. Mushin WW, Rosen M. Halothane hepatitis. *Br Med J*. 1971 Aug 14;3(5771):431-2
74. Moosa MS, Maartens G, Gunter H, et al. Rechallenge after anti-tuberculosis drug-induced liver injury in a high HIV prevalence cohort. *South Afr J HIV Med*. 2022;23(1):1376.
75. Lammert C, Einarsson S, Saha C, et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008;47:2003-2009.
76. Hunt CM. Mitochondrial and immunoallergic injury increase risk of positive drug rechallenge after drug-induced liver injury: A systematic review. *Hepatology*. 2010;52:2216-2222.

77. Sharma SK, Singla R, Sarda P, et al. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):833-839.
78. Daly AK, Day CP. Genetic association studies in drug-induced liver injury. *Drug metabolism reviews*. 2012;44:116-126
79. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B* 5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359:727-732.
80. Ju C, Reilly T. Role of immune reactions in drug-induced liver injury (DILI). *Drug Metab Rev*. 2012 Feb;44(1):107-15.
81. Liu W, Zeng X, Liu Y, et al. The Immunological Mechanisms and Immune-Based Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 15;12:723940.
82. Gerussi A, Natalini A, Antonangeli F, et al. Immune-Mediated Drug-Induced Liver Injury: Immunogenetics and Experimental Models. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 27;22(9):4557.
83. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994 Apr 6;271(13):992-8.
84. Powles T, Bracarda S, Chen M, et al. Characterisation of liver chemistry abnormalities associated with pazopanib monotherapy: a systematic review and meta-analysis of clinical trials in advanced cancer patients. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(10):1293-302.
85. Mitchell RA, Rathi S, Dahiya M, et al. Public awareness of acetaminophen and risks of drug induced liver injury: Results of a large outpatient clinic survey. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229070.
86. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217-1238.
87. Björnsson ES, Stephens C, Atallah E, et al. A new framework for advancing in drug-induced liver injury research. The Prospective European DILI Registry. *Liver Int*. 2023;43(1):115-126.

- 88.** Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017;65(1):363-373.
- 89.** Cueto-Sanchez A, Niu H, Del Campo-Herrera E, et al. Lymphocyte Profile and Immune Checkpoint Expression in Drug-Induced Liver Injury: An Immunophenotyping Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(6):1604-1612.
- 90.** Mak A, Uetrecht J. Immune mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Clin Transl Res*. 2017;3(1):145-156.
- 91.** Senior JR. Can rechallenge be done safely after mild or moderate drug-induced liver injury?. *Hepatology*. 2016;63(3):691-693.

XI. DIFUSIÓN DE RESULTADOS

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA QUE AVALA LA TESIS DOCTORAL

- **JM Pinazo-Bandera**, H Niu, I Alvarez-Alvarez, I Medina-Caliz, E Del Campo-Herrera, A Ortega-Alonso, M Robles-Díaz, N Hernández, R Paraná, Nunes, M Giralá, F Bessone, MI Lucena, RJ Andrade and M García Cortés. Rechallenge in idiosyncratic drug-induced liver injury: an analysis of cases in two large prospective registries according to existing definitions. *Pharmacological Research.* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107183>

COMUNICACIONES A CONGRESOS

- Episodios de reexposición positiva en daño hepático por fármacos: análisis de casos en dos registros prospectivos.
Pinazo Bandera, JM; Alvarez Alvarez, I; Medina Caliz, I; Ortega Alonso, A; Robles Díaz, M; Bessone, F; Hernandez, N; Lucena, MI; Andrade Bellido, RJ; García Cortés, M. LXXXII Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Presencial, Sevilla. Junio 2023.
- Rechallenge episodes in drug-induced liver injury: an analysis of cases in two prospectives registries according to existing definitions.
José María Pinazo Bandera, Ismael Álvarez Álvarez, Hao Niu, Inmaculada Medina Cáliz, Enrique Del Campo Herrera, Aida Ortega Alonso, Mercedes Robles Díaz, M I Lucena, Nelía Hernández, Fernando Óscar Bessone, Miren García Cortés. The Liver Meeting 2023 (AASLD). Presencial, Boston, Massachusetts, Noviembre 2023.
- Episodios de *rechallenge* positivo en hepatotoxicidad: análisis de casos en dos registros prospectivos según las definiciones pre-existentes.
José María Pinazo Bandera, Ismael Álvarez Álvarez, Hao Niu, Inmaculada Medina Cáliz, Enrique Del Campo Herrera, Aida Ortega Alonso, Mercedes Robles Díaz, Nelía Hernández, Fernando Bessone, Isabel Lucena, Raúl J Andrade, Miren García Cortés. 48 Congreso Anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Presencial, Madrid, Febrero 2024.