

Herramientas diagnósticas para el daño hepático inducido por medicamentos en insuficiencia hepática aguda: revisión sistemática y metaanálisis

Diagnostic tools for drug-induced liver injury in acute liver failure: a systematic review and meta-analysis

Carlos Hernan Calderón-Franco¹ 

Óscar Iván Cujíño-Ibarra² 

Arlen Mauricio Marquez-Galindo³ 

Natalia Fernanda Calderón-López⁴ 

Diego Mauricio Aponte-Martín⁵ 

1. Departamento de gastroenterología y endoscopia, Clínica universitaria Colombia, Bogotá D.C, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9823-8409>
2. Departamento de gastroenterología y endoscopia, Clínica universitaria Colombia, Bogotá D.C, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2317-1403>
3. Departamento de cuidado intensivo y medicina crítica, Hospital Santa Clara, Bogotá D.C, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8718-223X>
4. Departamento de medicina interna, Clínica Medilaser Sucursal Florencia, Florencia, Colombia ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1905-8055>
5. Departamento de gastroenterología y endoscopia, Clínica universitaria Colombia, Bogotá D.C, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5901-7163>

Información del artículo

Recibido: 10 de junio de 2025. **Evaluado:** 20 de septiembre de 2025. **Aceptado:** 29 de septiembre de 2025.

Cómo citar: Calderón-Franco CH, Cujíño-Ibarra OI, Marquez-Galindo AM, Calderón-López NF, Aponte-Martín DM. Herramientas diagnósticas para el daño hepático inducido por medicamentos en insuficiencia hepática aguda: revisión sistemática y metaanálisis. Rev. Navar. Medica. 2025;11(2): 50 - 59. <https://doi.org/10.61182/rnavmed.v11n2a5>

Resumen

Introducción: Evaluar la precisión y validez de herramientas diagnósticas para DILI en pacientes con insuficiencia hepática aguda, comparando su sensibilidad, especificidad y utilidad clínica.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales en adultos con insuficiencia hepática aguda. Se identificaron 4893 estudios, de ellos 289 fueron evaluados dado que emplearon las escalas RUCAM, DILIN y NMPA. Los resultados principales fueron la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de estas herramientas.

Resultados: El sistema DILIN tuvo la mayor sensibilidad (95,1 %), pero una baja especificidad (23,9 %), mientras que NMPA destacó por su especificidad (99,2 %) y un valor predictivo positivo de 90,7 %. RUCAM mostró un balance intermedio con sensibilidad de 90,5 % y especificidad de 56 %. Los síntomas más comunes en DILI fueron ictericia (66 %), náuseas (63 %) y dolor abdominal (49 %).

Palabras clave

DILI, Insuficiencia hepática aguda, RUCAM score, DILIN score, NMPA score.

Accede a este artículo en línea:

Página web:
<https://doi.org/10.61182/rnavmed.v11n2a5>

Conclusión: DILIN es útil para la detección temprana de DILI, aunque su baja especificidad puede generar falsos positivos. NMPA es más adecuado para confirmar diagnósticos debido a su alta especificidad. La integración de estas herramientas, junto con el desarrollo de biomarcadores específicos y algoritmos diagnósticos combinados, mejoraría la precisión diagnóstica y optimizaría el manejo de DILI en insuficiencia hepática aguda.

Abstract

Introduction: To assess the accuracy and validity of diagnostic tools for DILI in patients with acute liver failure, comparing their sensitivity, specificity, and clinical utility.

Materials and Methods: A systematic review and meta-analysis were conducted on observational studies involving adults with acute liver failure. They identified 4893 studies, of which 289 were evaluated given performance of the RUCAM, DILIN, and NMPA scoring systems. The main outcomes were the sensitivity, specificity, and predictive values of these tools.

Results: The DILIN system exhibited the highest sensitivity (95.1 %) but a low specificity (23.9 %), while NMPA excelled in specificity (99.2 %) and showed a positive predictive value of 90.7 %. RUCAM demonstrated an intermediate balance with a sensitivity of 90.5 % and a specificity of 56%. The most common symptoms of DILI included jaundice (66 %), nausea (63 %), and abdominal pain (49 %).

Conclusion: DILIN is effective for the early detection of DILI, though its low specificity may result in false positives. NMPA is more suitable for confirming diagnoses due to its high specificity. Integrating these tools with the development of specific biomarkers and combined diagnostic algorithms could enhance diagnostic accuracy and optimize the management of DILI in acute liver failure.

Keywords

DILI, Acute liver failure, RUCAM score, DILIN score, NMPA score.

Autor de correspondencia:

Carlos Hernán Calderón Franco
E-mail: cacalderon190@gmail.com

Introducción

El daño hepático inducido por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés) es una de las principales causas de insuficiencia hepática aguda (ALF, Acute Liver Failure) en el mundo, está asociada con altas tasas de mortalidad y morbilidad, siendo un importante problema de salud pública(1). El DILI puede ser provocado por un amplio número de medicamentos o sustancias, fármacos de uso común, como el acetaminofén, agentes biológicos, quimioterapias y productos herbales(2). La insuficiencia hepática aguda, se define como la pérdida rápida de la función hepática en pacientes que no tienen diagnóstico de enfermedad hepática previa y se caracteriza por la aparición clínica de encefalopatía y coagulopatía en días o semanas, siendo un reto clínico para el personal de salud por la complejidad en el diagnóstico y manejo de DILI en el contexto de ALF(3).

El DILI se puede manifestar clínicamente con un amplio espectro de síntomas y signos, desde elevaciones asintomáticas de enzimas hepáticas hasta insuficiencia hepática aguda fulminante. Los mecanismos subyacentes de DILI incluyen toxicidad directa y reacciones idiosincráticas mediadas por el sistema inmunológico(4). Las reacciones idiosincráticas de ciertos medicamentos generan que los casos de DILI sean difíciles de predecir y diagnosticar, ya que dependen no solo de la exposición al medicamento, sino también de factores individuales del paciente, como la genética, el estado de salud y la exposición a otros fármacos o sustancias hepatotóxicos(5).

Existen varias herramientas diagnósticas para evaluar la probabilidad de que un medicamento sea la causa de DILI, pero su eficacia en el contexto específico de la insuficiencia hepática aguda sigue siendo un área de incertidumbre. Entre las herramientas más utilizadas, se encuentra el método de evaluación de causalidad RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)(6); otra herramienta relevante es el sistema de puntuación de la DILI Network (DILIN), que fue diseñado específicamente para clasificar la gravedad y causalidad de DILI en una amplia variedad de casos, incluyendo aquellos inducidos por productos herbales y suplementos(7). Los criterios del ALFSG (Acute Liver Failure Study Group) también proporciona una clasificación y evaluación de la insuficiencia hepática aguda(8). A pesar de la disponibilidad de estas herramientas, existen limitaciones significativas en su aplicabilidad para casos de insuficiencia hepática aguda. Por lo anterior, se planteó el objetivo de realizar la evaluación de herramientas diagnósticas para DILI en el contexto de insuficiencia hepática aguda.

Metodología

El protocolo de esta revisión se diseñó siguiendo las recomendaciones del Manual Cochrane(9) y la Guía metodológica del Grupo Cochrane de Métodos para estudios no aleatorizados para intervenciones(10,11). Se registró por adelantado en Prospero el 23 de enero de 2025 (CRD42025637705), siguiendo la declaración PRISMA(12). Debido a que este estudio es una revisión sistemática, no se requirió aprobación ética. Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE, Embase y CENTRAL. Se buscaron, de igual modo, en la plataforma Google scholar. No hubo restricciones de idioma ni de fecha. Se realizaron búsquedas de datos desde el inicio hasta el 09 de febrero de 2025. Se pueden encontrar detalles en el contenido complementario (Anexo 1)

Tipo de participantes/población

Pacientes mayores de 18 años, que fueran diagnosticado con insuficiencia hepática secundaria a insuficiencia hepática aguda.

Tipo de intervención

Estudios que registraron el uso RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), DILIN (DILI Network) Severity Score, ALFSG (Acute Liver Failure Study Group) Criterias.

Tipo de intervención

Estudios que registraron el uso de patología hepáticas o diagnóstico clínico por pruebas de laboratorios.

Tipos desenlaces:

- Evaluar la precisión y validez de las escalas diagnósticas para el daño hepático inducido por medicamentos (DILI) en pacientes con insuficiencia hepática aguda.
- Comparar la eficacia de diferentes escalas de diagnóstico (como RUCAM, CIOMS y DILIN) para identificar DILI en el contexto de insuficiencia hepática aguda.

Dos autores de la revisión evaluaron las limitaciones de cada estudio de forma independiente y los desacuerdos se resolvieron mediante discusión; además, se contempló la intervención de un tercer autor en caso necesario. Para los estudios, los juicios se realizaron utilizando la herramienta QUADAS-2(13). Los resultados de la búsqueda se registraron utilizando el software Mendeley v1.19.8 (Mendeley Ltd., Kidlington, Reino Unido), eliminando los registros duplicados.

Todos los títulos, resúmenes, evaluación de texto completo y extracción de datos de los estudios relevantes fueron realizados por tres autores de la revisión de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. Los datos extraídos contenían características del estudio, metodología, entorno, descripciones de los participantes (p. ej., edad, género, causa del daño hepático inducido por medicamentos y paraclínicos como perfil hepático), detalles de la intervención (p. ej., RUCAM Score, DILIN Score, NMPA score) y comparación y resultados.

Los datos fueron introducidos el paquete estadístico STATA, v 15.0 (StataCorp. 2017. College Station, TX: StataCorp LLC ®) por dos autores y verificados para su exactitud. Para los estudios incluidos que informaron valores sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo.

Resultados

La búsqueda recuperó 4.893 referencias y se examinaron 289 después de eliminación de duplicados. Se revisó un total de 24 referencias en texto completo, como se ilustra en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1). Tres estudios cumplieron con los criterios de inclusión(14–16) y se excluyeron quince estudios porque involucraban diferentes tipos de diseño, población y desenlaces. Los detalles de los estudios incluidos y excluidos se pueden encontrar en el contenido digital complementario (tabla complementaria S2).

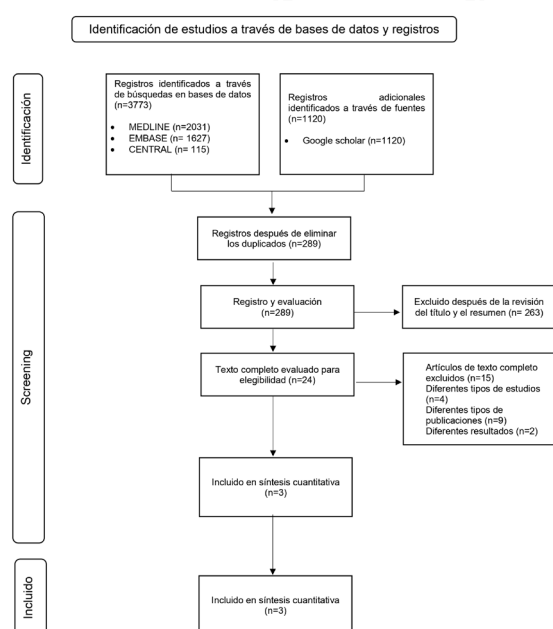
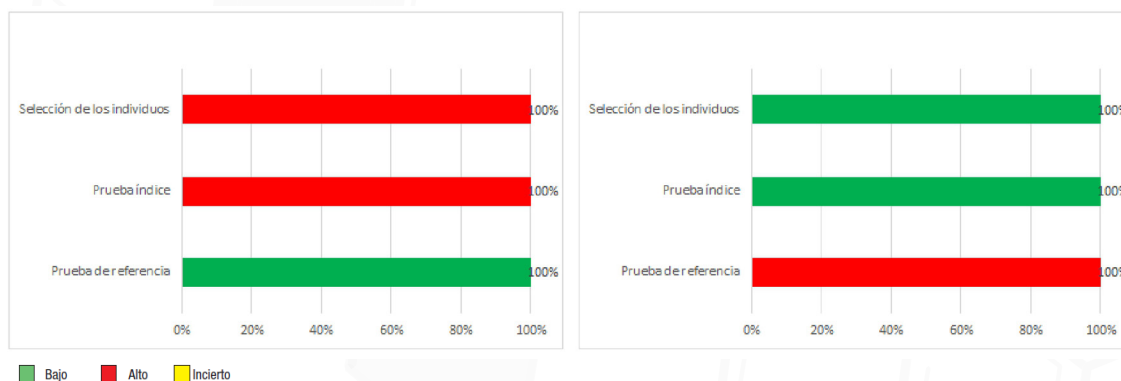


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. Inclusión de los estudios en las diferentes etapas de esta revisión sistemática y metaanálisis.

En cuanto a la calidad metodológica de los estudios incluidos(14–16), consideramos que estos tenían un riesgo general alto de sesgo en tres categorías de dominio de QUADAS-2(17) (selección de los individuos, prueba índice, flujo y tiempo) y un riesgo alto de sesgo para los dominios de selección de pacientes y estándar de referencia (Tabla 1, Figura 2).

Estudio	Probabilidad de sesgos			Preocupación sobre la aplicabilidad de los resultados			
	Selección de los individuos	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujo y tiempo	Selección de los pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia
Benichou 1993	☹️	☹️	😊	☹️	☹️	😊	☹️
Rockey 2010	☹️	☹️	😊	☹️	☹️	😊	☹️
Yan 2019	☹️	☹️	😊	☹️	☹️	😊	☹️



- a. Porción de estudios con RIESGODE SESGOS bajo alto e incierto.
b. Porción de estudios con PREOCUACIONES sobre aplicabilidad.

Figura 2. Gráficas sugeridas para QUADAS-2

Los tres estudios fueron observacionales, lo que proporciona un tamaño de 2.656 pacientes. Los estudios se llevaron a cabo en Francia(14), Estados Unidos(15) y China(16). La mayoría de estudios fueron de un solo centro(14,16) y solo un estudio fue multicéntrico(15). Los estudios incluidos reclutaron pacientes con una edad promedio que osciló entre los 36 años y 56 años. La proporción de pacientes de género masculino varió entre el 44 % y 57 %, (14–16). El daño hepático inducido por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés), es un diagnóstico basado en la exclusión de potenciales hepatopatías y que se consolida estableciendo la causalidad entre una sustancia potencialmente hepatotóxica y la alteración del perfil bioquímico hepático(18). En los estudios se definió DILI en pacientes que recibían múltiples medicamentos, terapia homeopática (hierbas), con disfunción hepática definida bioquímicamente dos veces al límite superior normal, AST (aspartato aminotransferasa) y ALT (aminotransferasa), elevación dos veces la fosfatasa alcalina, bilirrubinas séricas total mayor de 2,5 mg/dL o INR < 1,5(15). Se excluyeron pacientes con diagnósticos de hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, trasplantes de médula ósea o hepática(15) (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor/año de publicación	Mecanismo de acción	País	Características de los pacientes
Benichou(14)	Estudio de casos y controles	Francia	Sexo: masculina relación 0.59 (m/f) Edad promedio 56 años (+/-16 años). Lesión hepática hepatocelular (76 %), Colestásico (10,5 %), mixto (13,5 %)
Rockey(15)	Estudio Observacional	Estados Unidos	Sexo masculino 71.1 %, edad 57.7 años (+/-17.3) Lesión hepática hepatocelular (37,4 %), colestásico (36,4 %), mixto (26.1 %)
Yang(16)	Estudio Observacional	China	Sexo femenino 57,6%. Edad promedio 48,5 años (+/-18,6 años) Lesión hepática hepatocelular (55,4 %), Colestásico (22,5 %), Mixto (22,1 %)

Dos de los estudios definieron DILI con los siguientes porcentajes: definitivamente el 34 %, muy probable 37 %, probable 15 %, posible 7,8 % e improbable 3,9 % (15,16). La causa de DILI fue lesión hepatocelular 42 %-74 %, origen colestásica 11 % y mixta 11 %. Se aplicaron escalas para predicción DILI RUCAM score(14,15); DILIN score(15,16), ADE-ASAS(16) y NMPA(16).

Evaluación de RUCAM

Dos estudios evaluaron la sensibilidad y especificidad el sistema RUCAM, una herramienta que asigna puntaje a diversas características clínicas, bioquímicas, serológicas y radiológicas asociadas con una lesión hepática, obteniendo una sensibilidad 90,5 %, especificidad 56 %, valor predictivo positivo 52,5 % y valor predictivo negativo 87,5 %, para la aplicación de RUCAM score(14,16) (Tabla 3).

Evaluación de DILIN

El DILIN score (Drug-Induced Liver Injury Network score) es un sistema de clasificación utilizado para evaluar la probabilidad de que un medicamento o suplemento sea la causa de una lesión hepática. El DILIN score, se basa en un análisis detallado de los datos clínicos, laboratorio, imágenes y del historial del paciente, asignando una puntuación que refleja la relación causal entre el fármaco y la lesión hepática(15,16). Dos estudios(15,16) de pruebas diagnósticas obtuvieron una sensibilidad 95,1 %, especificidad 23,9 %, valor predictivo positivo 12,2 % y valor predictivo negativo 97,8 %. (Tabla 3)

Evaluación NMPA

El NMPA score es un sistema de evaluación creado por la National Medical Products Administration (NMPA) de China, con el propósito de analizar y categorizar la seguridad y el riesgo de hepatotoxicidad causada por medicamentos (HIM o DILI, por sus siglas en inglés)(16). Un estudio(16) de pruebas diagnósticas obtuvo una sensibilidad 69,2 %, especificidad 99,2 %, valor predictivo positivo 90,7 % y valor predictivo negativo 96,6 % (Tabla 2).

Tabla 3. Resumen de las escalas

Tabla 3. Resumen de las escalas			
Valores	RUCAM	DILIN	NMPA
Sensibilidad	90,50 %	95,10 %	69,20%
Especificidad	56 %	23,90 %	99,20%
Valor predictivo positivo	52,50 %	12,20 %	90,70%
Valor predictivo negativo	87,50 %	97,80 %	96,60%

Comparaciones de las pruebas RUCAM, DILIN y NMPA

Los tres estudios informaron la sensibilidad y especificidad de las escalas RUCAM, DILIN y NMPA(14–16). Cuando se realizó la comparación de cada uno de los resultados, el DILIN score tuvo mayor sensibilidad (95,1 %) comparado con RUCAM score (90,5 %) y NMPA score (69,2 %). Al momento de desarrollar la evaluación de la especificidad para DILI, la herramienta más específica resultó ser la NMPA score (99,2 %), seguida de RUCAM score (56 %) y DILIN score (23,9 %) (Figura 3).

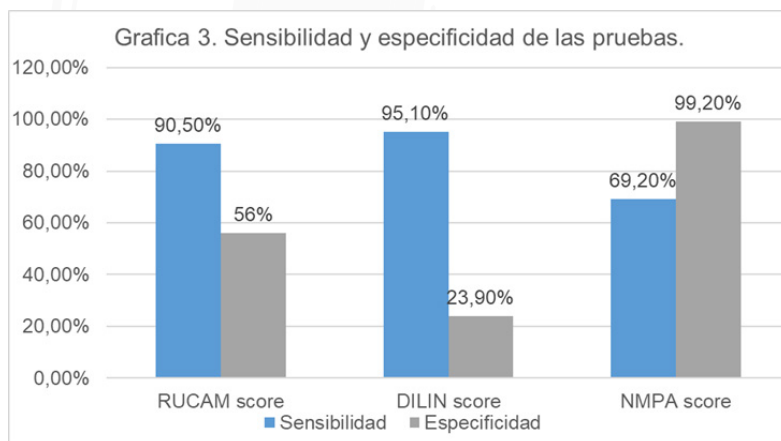


Figura 3. Sensibilidad y especificidad de las pruebas

Para la descripción de los valores predictivos positivos y negativo de las pruebas, se realizó la comparación de cada uno de los resultados. El DILIN score y NMPA score presentaron valores predictivos negativos mayores al 95 %, (97,8 % y 96,6 % respectivamente), mientras que el RUCAM score mostró un valor inferior. En cuanto al valor predictivo positivo, el más alto correspondió al NMPA score (90,7 %), seguido de RUCAM score (52,5 %) y DILIN score (12,2 %) (Figura 4).

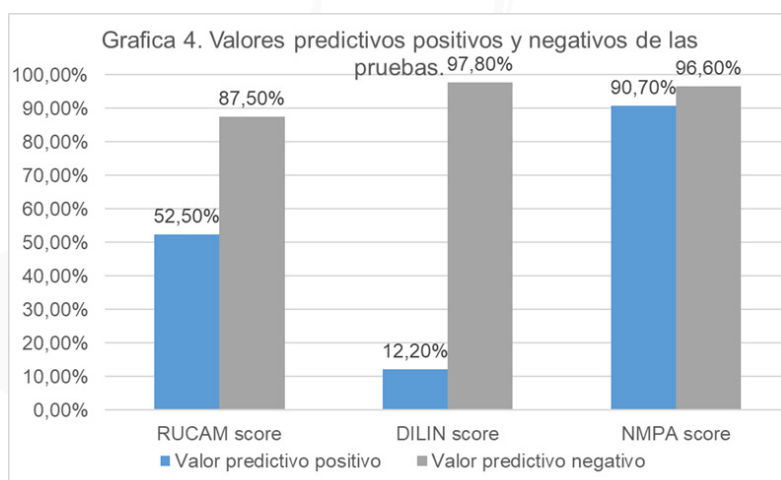


Figura 4. Valores predictivos positivos y negativos de las pruebas

Discusión

El diagnóstico de la insuficiencia hepática aguda (ALF) inducida por medicamentos (DILI) representa un reto clínico significativo para el internista, gastroenterólogo, urgenciólogos e intensivistas, con implicaciones tanto diagnósticas como terapéuticas(19). La presente revisión sistemática busca aportar una perspectiva integral sobre la efectividad de herramientas diagnósticas utilizadas en el contexto de DILI(14–16).

La evaluación comparativa de los sistemas RUCAM, DILIN y NMPA revela diferencias críticas en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos(14–16). La sensibilidad más alta observada en el sistema DILIN (95,1 %) lo posiciona como una herramienta efectiva para identificar casos de DILI en su fase inicial. Sin embargo, su especificidad relativamente baja (23,9 %) implica un riesgo considerable de falsos positivos, lo que podría llevar a diagnósticos erróneos y tratamientos pocos efectivos(15). Por el contrario, el sistema NMPA demostró una especificidad significativa (99,2 %), aunque su sensibilidad reducida (69,2 %) limita su capacidad para detectar casos tempranos o atípicos de DILI(16). Estos hallazgos sugieren que las herramientas diagnósticas deben seleccionarse según el contexto clínico y el objetivo diagnóstico, priorizando la sensibilidad o la especificidad dependiendo de las necesidades específicas del paciente y el entorno(20).

A pesar de la utilidad en la evaluación de DILI, persisten limitaciones significativas en la aplicabilidad de estas herramientas. En primer lugar, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, que incluyó diferentes etiologías y niveles de gravedad de la insuficiencia hepática, dificulta la generalización de los resultados. Además, la mayoría de los estudios incluidos en este análisis fueron observacionales y se realizaron en centros únicos, lo que introduce sesgos potenciales relacionados con la selección de pacientes y las condiciones locales de atención(14–16). Este sesgo es particularmente evidente en el caso del sistema RUCAM(16), donde la evaluación subjetiva de la causalidad podría estar influenciada por factores no medidos, como la experiencia del clínico o las diferencias culturales en el manejo de medicamentos.

Un aspecto crítico identificado en los estudios es la dependencia de biomarcadores bioquímicos, como AST, ALT y bilirrubina, para el diagnóstico de DILI(21). Si bien estos marcadores son accesibles y económicos, carecen de especificidad para distinguir entre daño hepático inducido por medicamentos y otras etiologías, como enfermedades autoinmunes o infecciosas(22). La ausencia de biomarcadores específicos limita la capacidad de las herramientas para proporcionar un diagnóstico definitivo, subrayando la necesidad de desarrollar y validar nuevos marcadores moleculares y genéticos que puedan complementar las pruebas actuales(22).

Los resultados del presente análisis tienen implicaciones, la alta sensibilidad del sistema DILIN lo hace adecuado para su uso en contextos donde la prioridad es la identificación temprana de casos potenciales de DILI, como en estudios de farmacovigilancia o ensayos clínicos(16). Por otro lado, la especificidad del sistema NMPA lo convierte en una herramienta valiosa para confirmar diagnósticos en entornos especializados, donde el acceso a tecnología avanzada permite realizar evaluaciones más detalladas(15).

Sin embargo, los resultados también evidencian la necesidad de enfoques integrados que combinen herramientas diagnósticas para maximizar su rendimiento. Por ejemplo, la implementación de algoritmos de decisión clínica que utilicen el sistema DILIN como herramienta de cribado inicial, seguida de una evaluación confirmatoria con el sistema NMPA, podría mejorar significativamente la precisión diagnóstica(23).

El análisis destaca varias áreas de interés para investigaciones futuras. En primer lugar, se requiere un esfuerzo concertado para identificar biomarcadores específicos y sensibles que puedan mejorar la precisión de las herramientas actuales(24). La integración de tecnologías emergentes, como la genómica, la proteómica y la inteligencia artificial, podría facilitar el desarrollo de herramientas más robustas y personalizadas(25). Además, es fundamental explorar las interacciones entre factores genéticos, ambientales y clínicos que influyen en la presentación y progresión de DILI. Estudios longitudinales y de cohortes, diseñados para evaluar estos factores, podrían proporcionar información valiosa sobre los mecanismos subyacentes del daño hepático inducido por medicamentos y guiar el desarrollo de intervenciones preventivas y terapéuticas más efectivas(15,16).

Finalmente, se debe prestar atención a la capacitación y educación de los profesionales de la salud en el uso adecuado de estas herramientas. La implementación de guías clínicas basadas en evidencia, acompañadas de programas de formación, podría mejorar la adopción y el impacto de estas herramientas en la práctica clínica, optimizando el cuidado de los pacientes y reduciendo la carga de DILI en los sistemas de salud.

Conclusión

El presente análisis subraya la importancia de utilizar herramientas diagnósticas para evaluar el daño hepático inducido por medicamentos en el contexto de insuficiencia hepática aguda. Si bien los sistemas RUCAM, DILIN y NMPA ofrecen ventajas específicas, sus limitaciones resaltan la necesidad de enfoques integrados y personalizados. El desarrollo de biomarcadores específicos, la estandarización internacional de herramientas diagnósticas y la capacitación de los profesionales de la salud son pasos esenciales para mejorar la precisión diagnóstica y el manejo clínico de DILI. En última instancia, un enfoque multidimensional que integre avances científicos y colaboración global será clave para abordar los desafíos asociados con esta compleja condición médica.

Referencias

1. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet*. 2019;394(10201):869–81. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31894-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X)
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–23. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
3. Fernández J, Bassegoda O, Toapanta D, Bernal W. Acute liver failure: A practical update. *JHEP Rep*. 2024;6(9):101131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101131>
4. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42(6):1364–72. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20948>
5. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381:264–73. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1816149>
6. Shahbaz O, Mahajan S, Lewis JH. Highlights of drug - and herb- induced liver injury in the literature from 2016: how best to translate new information into clinical practice? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(9):935–51. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1362391>
7. Vujkovic M, Ramdas S, Lorenz KM, Guo X, Darlay R, Cordell HJ, et al. A multiancestry genome-wide association study of unexplained chronic ALT elevation as a proxy for nonalcoholic fatty liver disease with histological and radiological validation. *Nat Genet*. 2022;54(6):761–71. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01078-z>
8. Puri P, Lee WM, Fontana RJ, Kim NK, Durkalski V, McGuire BM, et al. Alcohol consumption is associated with the severity and outcome of acute liver injury/failure. *Liver Int*. 2020;40(2):360–7. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.14327>
9. Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK):Wiley; 2008. disponible en: <https://doi.org/10.1002/9780470712184>
10. Grillo-Ardila CF, Paez-Castellanos E, Bolaños-Palacios JC, Bautista-Charry AA. Spatulas for operative vaginal birth: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;156(2):197–205. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13681>
11. Schünemann HJ, Tugwell P, Reeves BC, Akl EA, Santesso N, Spencer FA, et al. Non-randomized studies as a source of complementary, sequential or replacement evidence for randomized controlled trials in systematic reviews on the effects of interventions. *Res Synth Methods*. 2013;4(1):49–62. doi: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1078>
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
13. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evid. Act. Pract. Ambul*. 2015;18(1):22-30. doi: <https://doi.org/10.51987/evidencia.v18i1.6341>
14. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs—II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331–6. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90102-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90102-7)
15. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M, et al. Causality assessment in drug-Induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology*. 2010;51(6):2117–26. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23577>

16. Yang H, Guo D, Xu Y, Zhu M, Yao C, Chen C, et al. Comparison of different liver test thresholds for drug-induced liver injury: updated RUCAM versus other methods. *Front Pharmacol.* 2019;10:816. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00816>
17. Ciapponi A. QUADAS-2 : instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evid Act Pract Ambul.* 2015;18(1):22-6. DOI: <https://doi.org/10.51987/evidencia.v18i1.6341>
18. Ardila-Suárez OM, Oriz-Benjumea L, Arteta AA, Guevara-Casallas LG. Daño hepático inducido por medicamentos: relación entre el índice R y la histopatología. *Rev Gastroenterol Mex.* 2023;88(1):19–27. do: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2021.03.008>
19. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94(10):3381–3407. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>
20. Tillmann HL, Suzuki A, Barnhart HX, Serrano J, Rockey DC. Tools for causality assessment in drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(3):183–90. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000526>
21. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med.* 2022;97:26–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.035>
22. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16:17562848231163410. doi: <https://doi.org/10.1177/17562848231163410>
23. Lasagna A, Sacchi P. The ABC of Immune-mediated hepatitis during immunotherapy in patients with cancer: from pathogenesis to multidisciplinary management. *cancers (Basel).* 2024;16(4):795. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16040795>
24. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):95–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.016>
25. García-Cortés M, Matilla-Cabello G, Lucena MI. Methods for causality assessment of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int.* 2025;45(3):e16083. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.16083>