

REPORTE DE CASO

Colestasis por Ligandrol: a propósito de un caso

Fecha de recepción:
9 de noviembre de 2023.
Fecha de aprobación:
27 de agosto de 2024.

Cholestasis due to Ligandrol: a case report / Colestase por Ligandrol: um caso

Alexander López Villarreal¹, Marie Claire Berrouet Mejía^{2,3,4}

RESUMEN

Los esteroides anabólicos y los moduladores selectivos de receptores de andrógenos (SARMs) se han utilizado durante décadas con el fin de incrementar la masa muscular y mejorar el rendimiento atlético, por lo que su uso sin supervisión médica y sin autorización regulatoria va en aumento, y esto plantea serias preocupaciones de salud pública. Este reporte de caso presenta a un paciente masculino que desarrolló hepatotoxicidad con patrón colestásico secundario al uso de Ligandrol, un SARM. Aunque los SARMs se promocionan como alternativas más seguras a los esteroides anabólicos, este caso destaca los riesgos potenciales asociados con su uso, específicamente, la lesión hepática. Diversas agencias regulatorias han emitido alertas sobre la asociación de los SARMs con cáncer, osteoporosis e injuria hepática. El Ligandrol, también conocido como LGD-4033, es popular entre atletas y fisicoculturistas, pero no está aprobado para consumo humano y es una sustancia prohibida en el deporte. En Colombia, se han publicado casos en los que se reportan efectos adversos de esteroides anabólicos, pero no se encuentran reportes que asocien el Ligandrol con una falla hepática. Este caso es, por tanto, relevante para la literatura médica nacional. El objetivo de este reporte es sensibilizar a los médicos sobre el riesgo de compromiso hepático con Ligandrol y contribuir a la creciente evidencia sobre los peligros de los SARMs. Es crucial aumentar la conciencia sobre estos riesgos, tanto entre profesionales de la salud como en el público general, dada la falta de regulación y estudios a largo plazo sobre la seguridad de estos compuestos.

Palabras clave: enfermedad hepática; sustancias y drogas; agentes anabólicos; colestasis.

Forma de citar este artículo:
López A, Berrouet MC.
Colestasis por Ligandrol: a
propósito de un caso. Med
UPB. 2025;44(1): 66-72.
DOI:10.18566/medupb.v44n1.a08

ABSTRACT

Anabolic steroids and selective androgen receptor modulators (SARMs) have been used for decades to increase muscle mass and enhance athletic performance, and their use without medical supervision and regulatory approval is increasing, raising serious public health concerns. This case report presents a male patient who developed cholestatic hepatotoxicity secondary to the use of Ligandrol, a SARM. Although SARMs are promoted as safer alternatives to anabolic steroids, this case highlights the potential risks associated with their use, specifically, liver injury. Several regulatory agencies have issued warnings about the association of SARMs with cancer, osteoporosis, and liver injury. Ligandrol, also known as LGD-4033, is popular among athletes and bodybuilders, but it is not approved for human consumption and is a banned substance in sport. In Colombia, there have been published cases reporting adverse effects of anabolic steroids, but no reports associating Ligandrol with liver failure. This case is therefore relevant to the national medical literature. The aim of this report is to raise awareness among physicians about the risk of liver compromise with Ligandrol and to contribute to the growing evidence on the dangers of SARMs. It is crucial to raise awareness of these risks, both among health professionals and the general public, given the lack of regulation and long-term studies on the safety of these compounds.

Keywords: chemical and drug; liver injury; anabolic agents; cholestasis.

1. Medicina de Urgencias, Universidad CES. Medellín, Colombia.
2. Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia.
3. Universidad CES. Medellín, Colombia.
4. Grupo de investigación HGM-CES. Medellín, Colombia.

Dirección de correspondencia:
Alexander López Villarreal.
Correo electrónico: lopez.
alexander@uces.edu.co

RESUMO

Os esteróides anabolizantes e os moduladores seletivos dos receptores androgênicos (SARMs) têm sido utilizados há décadas para aumentar a massa muscular e melhorar o desempenho atlético, pelo que a sua utilização sem supervisão médica e sem autorização regulamentar está a aumentar, o que levanta sérias preocupações de saúde pública. Este relato de caso apresenta um paciente do sexo masculino que desenvolveu hepatotoxicidade com padrão colestático secundário ao uso de Ligandrol, um SARM. Embora os SARMs sejam promovidos como alternativas mais seguras aos esteróides anabolizantes, este caso destaca os riscos potenciais associados ao seu uso, especificamente, lesões hepáticas. Várias agências reguladoras emitiram alertas sobre a associação de SARMs com cancro, osteoporose e lesões hepáticas. O ligandrol, também conhecido como LGD-4033, é popular entre atletas e fisiculturistas, mas não está aprovado para consumo humano e é uma substância proibida nos esportes. Na Colômbia, foram publicados casos em que são relatados efeitos adversos de esteróides anabolizantes, mas não há relatos que associem Ligandrol à insuficiência hepática. Este caso é, portanto, relevante para a literatura médica nacional. O objetivo deste relatório é conscientizar os médicos sobre o risco de envolvimento hepático com o Ligandrol e contribuir para a crescente evidência sobre os perigos dos SARMs. É crucial aumentar a sensibilização para estes riscos, tanto entre os profissionais de saúde como entre o público em geral, dada a falta de regulamentação e de estudos de longo prazo sobre a segurança destes compostos.

Palavras-chave: doença hepática; substâncias e drogas; agentes anabólicos; colestase.

INTRODUCCIÓN

Se estima que la lesión hepática inducida por medicamentos tiene una incidencia de entre 14 y 19 casos por cada 100 000 personas¹. A pesar de que la elevación asintomática de las enzimas hepáticas es la característica más común, este tipo de lesión es la causa principal de insuficiencia hepática aguda en la mayoría de los países occidentales, lo cual representa más del 50% de los casos. La lesión hepática inducida por medicamentos puede ocurrir tanto por sobredosis como con dosis terapéuticas, ya sea debido a la hepatotoxicidad directa e intrínseca del fármaco o como resultado de una hepatotoxicidad idiosincrática¹.

En nuestro medio existen descripciones, como un estudio llevado a cabo en el Hospital Pablo Tobón Uribe, entre 2001 y 2008, que reporta 42 casos de DILI, con hepatotoxicidad de patrón mixto en un 47.5% de los casos, seguido de patrón colestático en un 20% de los casos, 20% tuvieron un patrón hepatocelular en el e infiltrativo 10% de los casos. Los grupos farmacológicos más relacionados con este evento fueron los antibióticos (35.8%), seguidos de los anticonvulsivantes (11.9%) y de los inmunosupresores (9.5%)².

Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARMs) son una clase de ligandos del receptor de andrógenos que se unen a estos receptores y activan

selectivamente la señalización androgénica en ciertos tejidos. Los primeros esfuerzos para desarrollar SARMs esteroidales, basados en modificaciones de la molécula de testosterona, se remontan a la década de 1940³. Los esteroides anabolizantes sin prescripción médica se han utilizado con el fin de incrementar la masa muscular entre deportistas 1940³. El objetivo de este reporte es dar a conocer el primer caso en Colombia de hepatotoxicidad asociada a Ligandrol.

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 27 años, natural y residente en Medellín, sin antecedentes relevantes desde el punto de vista médico. Consultó a urgencias de un hospital de alta complejidad por cuadro clínico de 3 semanas de evolución de fatiga, ictericia y deposiciones diarreicas. La presión arterial al ingreso era de 150/90 mm/Hg, la frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto, la temperatura de 36 °C y la frecuencia respiratoria de 18 por minuto con un peso de 85 kilos, su estatura era de 190 cm y su IMC de 23.5. En la anamnesis reportó automedicación con Ligandrol tabletas de 25 mg, de las cuales se tomaba 50 mg diarios, con el objetivo de aumentar la masa muscular, cuatro semanas antes que dieran inicio los síntomas; se indagó por otros medicamentos, el paciente negó ingesta de otros medicamentos o suplementos. En

los estudios iniciales (Tabla 1) se realizó un perfil de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares) y se descartaron otras etiologías de hepatopatía, como las infecciosas entre las que están las hepatitis A, B y C, la sífilis y el VIH. Para descartar otras etiologías obstructivas se realizó una ecografía de hígado y vías biliares, sin evidenciar cambios inflamatorios (Figura 1.) Se pidió un electrocardiograma para descartar compromiso cardiovascular el cual no reportó hallazgos anormales se solicitó hemoleucograma al inicio, encontrando valores normales. Se anexan los resultados en la Tabla 1.

Se estableció una asociación temporal entre el inicio del consumo de Ligandrol y los síntomas, dos días antes del ingreso a la institución había suspendido el consumo. Se solicitó un electrocardiograma con resultados normales, durante el seguimiento hospitalario se vio un descenso lento de la hiperbilirrubinemia y las transaminasas. No se realizó biopsia, pues se consideró que las alteraciones en las pruebas hepáticas y los síntomas del paciente estaban mejorando, no tuvo criterios de falla hepática y no hubo otras complicaciones asociadas. El tratamiento que recibió fue de soporte con líquidos endovenosos, solución salina 2500 ml en 24 horas, colestiramina 4 gramos cada 8 horas para el control del prurito por la hiperbilirrubinemia y se evitó el uso de medicamentos hepatotóxicos. Fue valorado por medicina de urgencias, medicina interna y toxicología Posteriormente fue dado

de alta al día 12 con mejoría en paraclínicos para continuar su seguimiento ambulatorio. El paciente no asistió a las citas de control ambulatorias.

Figura 1. Ultrasonografía de hígado y vías biliares.



Nota: imagen de la ultrasonografía de hígado y vías biliares donde no se evidencian cambios inflamatorios, alteraciones en la ecogenicidad que sugieran lesiones infiltrativas y la vía biliar no se ve dilatada.

Tabla 1. Evolución de pruebas de función hepática.

	Ingreso	Día 4	Día 9	Día 11
Bilirrubina total mg/dl	12.2	8.4	6.7	1.4
Bilirrubina directa mg/dl	5.6	2.4	1.4	2.0
Bilirrubina indirecta mg/dl	2.1	2.1	1.8	
Bilirrubina delta mg/dl	4.5	3.6	3.5	
Fosfatasa alcalina U/L	233.3	180		150
Transaminasa glutámico pirúvica U/L	142.6	177	158.9	90
Transaminasa glutámica oxalacetica U/L	84.2	102	82.4	78
Gammaglutamil transferasa	46.2	38.7	-	
TP seg	15.4	13	13	
INR	1.29	1.0	1.0	
Albúmina	3.9	-	-	
Hb mg/dl	15.5			
Leucocitos x10 ³ /μL	6500			
Neutrófilos x10 ³ /μL	4800			
Linfocitos x10 ³ /μL	1200			
Eosinofilos x10 ³ /μL	500			
Plaquetas	260.000			
Creatinina mg/dL	1.5 mg/dl	1.3		1.1
BUN mg/dl	20			

DISCUSIÓN

En el contexto de la toxicidad inducida por Ligandrol (LGD-4033) se ha descrito un mecanismo molecular específico que destaca su acción como ligando que, tras ingresar a la célula por difusión pasiva, se une a los receptores de andrógenos presentes en el citoplasma. Este proceso da lugar a la formación de un complejo ligando-receptor que, después, se transloca al núcleo celular, donde interactúa directamente con el ADN^{4,5}. El complejo aligando-receptor actúa como un regulador transcripcional, modulando la expresión de genes involucrados en la respuesta androgénica, lo cual tiene implicaciones significativas en diversos procesos fisiológicos y patológicos⁴.

La colestasis, por su parte, representa una disfunción compleja del sistema hepatobiliar, caracterizada por la interrupción o reducción del flujo biliar a nivel del canalículo biliar⁴⁻⁶. Esta alteración en el flujo de la bilis puede ser consecuencia de diversos factores, entre los cuales se incluyen los procesos intrahepáticos o extrahepáticos que afectan la síntesis, secreción o excreción de componentes biliares. Como resultado, se produce una acumulación de componentes biliares, tanto en el parénquima hepático como en la circulación sistémica, lo que puede desencadenar en toxicidad hepática⁶.

De acuerdo a la literatura estudiada, hay una posible asociación entre el uso de moduladores selectivos de receptores de andrógenos (SARMs), como el Ligandrol, y la aparición de colestasis hepatocelular. Al igual que los esteroides anabólicos-androgénicos, que tienen un perfil bien documentado de inducción de colestasis, el Ligandrol, como agonista parcial de los receptores de andrógenos con selectividad tisular, ha sido implicado en varios reportes de casos que sugieren su papel en la patogénesis de la colestasis hepatocelular⁷.

La hepatotoxicidad colestásica inducida por Ligandrol es una manifestación iatrogénica relativamente infrecuente, pero que ha sido documentada en la literatura a través de casos esporádicos⁶⁻⁸. El mecanismo patogénico propuesto para la colestasis inducida por Ligandrol involucra la alteración de la expresión y función de los transportadores hepatobiliares, proteínas esenciales para el correcto manejo de los componentes biliares⁶⁻⁸.

La disfunción de estos transportadores puede conducir a una acumulación intrahepática de ácidos biliares y otros metabolitos que poseen un alto potencial hepatotóxico, que contribuyen al desarrollo de la colestasis. Además, esta acumulación no solo afecta al hígado, sino que también tiene repercusiones sistémicas que incrementan el riesgo de complicaciones adicionales, tales como insuficiencia hepática y coagulopatías, entre otras⁶⁻⁸.

La colestasis inducida por Ligandrol es un evento raro, pero se ha documentado en reportes de caso. Sin embargo, es importante destacar que la frecuencia real puede ser subestimada debido a la falta de notificación de estos eventos⁴⁻⁸. Aunque la colestasis está más asociada con el uso de esteroides anabólicos, es importante destacar que también se ha descrito con los moduladores del receptor androgénico, específicamente, con el Ligandrol⁴⁻⁸.

La presentación clínica de la toxicidad hepática por Ligandrol es variable, oscilando desde anomalías asintomáticas leves en las pruebas de función hepática hasta insuficiencia hepática fulminante^{6,9}. Los síntomas más comunes, cuando están presentes, incluyen fatiga, náuseas, dolor abdominal, orina oscura y coloración amarillenta de la piel y escleras⁶⁻⁹. Entre las anomalías de laboratorio están el aumento de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina. Otros hallazgos pueden incluir hipoalbuminemia, tiempo de protrombina prolongado y trombocitopenia^{5,6,7}.

El diagnóstico de la colestasis inducida por Ligandrol se basa en la presentación clínica y los hallazgos de laboratorio y, como no existen criterios diagnósticos para definir el caso, es importante resaltar que este es un diagnóstico de exclusión. En este caso, se excluyeron causas infecciosas y autoinmunes, no se realizó biopsia que sería la única manera de confirmar la colestasis por Ligandrol, pues el paciente tuvo mejoría de los síntomas. Y descenso en los valores de las enzimas hepáticas y la bilirrubina. El daño hepático inducido por fármacos (DILI), en este caso Ligandrol, que pertenece a los SAMRs se puede dividir en tres categorías: 1) la hepatocelular, que se caracteriza por una ALT (alanina aminotransferasa) ≥ 5 veces el límite superior normal (LSN) y una relación ALT/FA (fosfatasa alcalina) ≥ 5 veces el LSN (límite superior normal); 2) la colestásica, que tiene FA ≥ 2 veces el LSN y una relación ALT/FA de ≤ 2 veces el LSN; y 3) la mixta, que se caracteriza por ALT ≥ 3 veces el LSN, FA ≥ 2 veces el LSN y una relación ALT/FA < 5 o > 2 veces el LSN^{8,9}.

Para abordar el diagnóstico de DILI se han desarrollado diversas herramientas y criterios de diagnóstico, de las cuales el *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM) es uno de los métodos más reconocidos y utilizados a nivel mundial. El Método RUCAM es un método estandarizado para evaluar la causalidad en casos de DILI. Este sistema se basa en una puntuación que integra múltiples parámetros clínicos, bioquímicos y temporales, lo cual permite a los médicos asignar un grado de probabilidad a la relación entre la administración de un fármaco y la aparición del daño hepático. Al sumar los puntos de los criterios, se obtiene una puntuación general

que refleja la probabilidad de que la lesión hepática se deba a un medicamento específico¹⁰⁻¹⁴.

El RUCAM es útil en situaciones donde el diagnóstico de DILI es incierto o complejo, pues reduce la subjetividad en la evaluación de los casos sospechosos. Además, permite una comparación más consistente entre diferentes estudios¹²⁻¹⁴. Una puntuación alta en el RUCAM, como en este caso que sugiere una alta probabilidad de DILI, podría llevar a la interrupción del fármaco sospechoso y a la búsqueda de alternativas terapéuticas. Por otro lado, una puntuación baja podría indicar la necesidad de investigar otras etiologías o de considerar la reexposición al fármaco bajo condiciones controladas¹⁰⁻¹⁴.

Las pruebas de imagen, como la ecografía abdominal, pueden ayudar a descartar otras causas de obstrucción biliar; sin embargo, en algunas ocasiones es necesario realizar imágenes más especializadas, como la colangiografía. En este caso la ecografía descartó una alteración estructural, por lo que es importante realizar diagnósticos diferenciales, entre ellos, de infecciones por hepatotropos, causas metabólicas, autoinmunitarias y otras sustancias¹¹⁻¹³.

Actualmente no existen criterios absolutos o métodos específicos para el diagnóstico de hepatitis tóxica, la aproximación es clínica y basada en la historia cronológica la escala CIOMS - *Roussel Uclaf Causality Assessment Method* (RUCAM, Tabla 2), en este caso, al aplicar los criterios, se obtuvo un puntaje RUCAM de 7 puntos, que clasifica la reacción con el Ligandrol como probable^{13,14}.

Con respecto al tratamiento no existe un antídoto específico para la toxicidad hepática por Ligandrol y el abordaje se basa en medidas de soporte generales. Lo más

importante es la interrupción inmediata del Ligandrol y evitar todos los otros medicamentos y suplementos potencialmente hepatotóxicos⁸.

Los corticosteroides sistémicos, a veces, se utilizan en casos graves, pero no se ha establecido su eficacia. De manera similar, los agentes hepatoprotectores, como la N-acetilcisteína tienen una posible indicación terapéutica aún no comprobada^{10,13}.

Luego de realizar una revisión en PUBMED, se encontró que este es el primer caso reportado en Colombia de colestasis por Ligandrol reportado en la literatura. En la Tabla 3 llama la atención que la mayoría de los reportes se han hecho en un lapso de 3 años, por lo cual es necesario que el talento humano en salud conozca las indicaciones y posibles efectos adversos de estas sustancias.

CONCLUSIONES

El uso de moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARMs), como el Ligandrol (LGD-4033), representa un creciente riesgo para la salud hepática, especialmente entre quienes buscan mejorar su rendimiento físico o aumentar la masa muscular. Aunque los SARMs se promocionan como alternativas más seguras a los esteroides anabólicos tradicionales, el caso presentado en este artículo destaca la potencial hepatotoxicidad grave asociada con su uso. La colestasis inducida por Ligandrol, aunque poco frecuente, es una complicación clínicamente significativa que puede variar, desde leves alteraciones en las pruebas de función hepática hasta insuficiencia hepática aguda. El diagnóstico de lesión hepática inducida por medicamentos (DILI) en estos casos es complejo y requiere una evaluación cuidadosa para excluir otras cau-

Tabla 2. Método de evaluación de la causalidad.

1. Comienzo de síntomas.	Relación temporal entre la administración del fármaco y el inicio de los síntomas.	2
2. Tiempo de retirada del fármaco.	Tiempo de mejoría tras suspender el fármaco.	0
3. Factores de riesgo.	Edad avanzada, consumo de alcohol, embarazo (en casos de colestasis).	0
4. Evolución de la bioquímica hepática.	Cambios en ALT, fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina (Br) después de suspender el fármaco.	2
5. Uso de otros fármacos.	Presencia de otros medicamentos que podrían causar daño hepático.	0
6. Exclusión de otras causas.	Descartar hepatitis virales, hepatitis alcohólica, isquemia hepática, obstrucción biliar, etc.	2
7. Conocimiento previo de hepatotoxicidad.	Información previa o literatura sobre la hepatotoxicidad del fármaco en cuestión.	1
8. Respuesta a la reexposición.	Reparación o empeoramiento de la lesión hepática tras la reexposición al fármaco.	0

Tabla 3. Casos de colestasis por Ligandrol.

Autor	Año	Género	Edad del paciente en años	Consumo de otras sustancias	Tiempo inicio síntomas en semanas	Puntaje RUCAM	Tiempo resolución en días
Flores, Chitturi ⁹	2020	Hombre	24	Alcohol	5	7	56
Flores, Chitturi ⁹	2020	Hombre	49	Venlafaxina	5	6	120
Bárbara, Dhingra ⁴	2020	Hombre	32	No	9	No calculado	84
Koller, Vrbova ⁵	2021	Hombre	19	No	4	6	13
Koller, Vrbova ⁵	2021	Hombre	28	No	3	6	7
Wael Vinay Jahagirdar ⁶	2023	Hombre	22	Inhibidores de bomba	12	4	35
Wallstab Jechorek ⁷	2022	Hombre	37	No reportado	4	No calculado	30
Berrouet López	2024	Hombre	27	No	3	5	12

sas de daño hepático. La biopsia es la prueba de principal que permite establecer el daño hepático, y aunque en este caso no se realizó se descartaron otras etiologías y se usó del RUCAM, que se ha mostrado indispensable en este proceso, puesto que ha proporcionado una metodología objetiva y estandarizada para evaluar la causalidad en los casos sospechosos de DILI, tal como se evidencia en los otros reportes de caso de hepatotoxicidad por Ligandrol.

Es importante hacer énfasis de una mayor conciencia

entre los profesionales de la salud sobre los posibles efectos adversos de los SARMs y educar a los pacientes sobre los riesgos asociados al uso de estos productos que, a menudo, son consumidos sin la supervisión adecuada.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Kumachev A, Wu PE. Drug-induced liver injury. *CMAJ*. 2021 Mar 1;193(9):E310.
2. Restrepo JC, Muñoz JF, Correa G, Zuleta J, Londoño M, Botero A, et al. Hepatotoxicidad detectada en un hospital de cuarto nivel en la ciudad de Medellín. *Acta Médica Colombiana*. 2008;33(4):261-267.
3. Efimenko IV, Valancy D, Dubin JM. Adverse effects and potential benefits among selective androgen receptor modulators users: a cross-sectional survey. *Int J Impot Res*. 2022;34:757-761.
4. Barbara M, Dhingra S, Mindikoglu AL. Ligandrol (LGD-4033)-induced liver injury. *ACG Case Rep J*. 2020;7(6):e00370.
5. Köller T, Vrbova P, Meciarova I, Molcan P, Smitka M, Adamcova S, et al. Liver injury associated with the use of selective androgen receptor modulators and post-cycle therapy: Two case reports and literature review. *World J Clin Cases*. 2021;9(16):4062-4071.
6. Mohamed WT, Jahagirdar V, Fatima I, Ahmed MK, Jaber F, Wang K, et al. Selective androgen receptor modulators (SARMs)-induced liver injury: A case report and review of literature. *Cureus*. 2023;15(2):e35094.
7. Wallstab F, Jechorek D, Keitel-Anselmino V, Arnim UV. [Ligandrol-induced liver injury - case report]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2023;61(5):522-525.
8. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231163410.
9. Flores JE, Chitturi S, Walker S. Drug-Induced liver injury by selective androgenic receptor modulators. *Hepatol Commun*. 2022;4:450-452.
10. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1):14.

11. Kobayashi T, Iwaki M, Nogami A, Yoneda M. Epidemiology and management of drug-induced liver injury: Importance of the updated RUCAM. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(5):1239-1245.
12. Teschke R, Danan G. Worldwide use of RUCAM for causality assessment in 81,856 idiosyncratic DILI and 14,029 HILI cases published 1993-mid 2020: A comprehensive analysis. *Medicines (Basel)*. 2020;7(10):62.
13. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [internet]. 2020, <https://doi.org/10.56759/ojs8296>
14. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) in Drug Induced Liver Injury. [citado el 7 de octubre de 2023]. <http://LiverTox.nih.gov>