



Recibido: 23-10-2023
Aceptado: 23-02-2024

El papel de los anestésicos en el daño hepático

The role of anesthetics in liver damage

Dra. Ana Paula Madariaga-Traconis,*,‡ Dra. Mirna Daniela Gamez-Castro,*,§
Dra. Varenka Julieta Barbero-Becerra*,¶

Citar como: Madariaga-Traconis AP, Gamez-Castro MD, Barbero-Becerra VJ. El papel de los anestésicos en el daño hepático. Rev Mex Anesthesiol. 2025; 48 (2): 98-102. <https://dx.doi.org/10.35366/119203>

Palabras clave:

daño hepático inducido por medicamentos, anestésicos, toxicidad, preparaciones farmacéuticas.

Keywords:

drug induced liver injury, anesthetics, toxicity, pharmaceutical preparations.

RESUMEN. El daño hepático inducido por fármacos es una lesión que sufre el hígado como consecuencia de la administración de fármacos, la cual es detectada por la elevación de la concentración de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y/o bilirrubinas séricas. En un episodio agudo, se ha señalado al halotano, acetaminofén y diclofenaco principalmente como los fármacos responsables de esta condición. El conocimiento de las características de los diferentes tipos de anestésicos, como su metabolismo, mecanismo de acción y eliminación puede ser de gran utilidad para contemplar distintos escenarios y los probables usos en la práctica clínica.

ABSTRACT. Drug-induced liver injury is a condition where the liver suffers due to drug administration, which is detected by the elevation of aminotransferases, alkaline phosphatase and serum bilirubin levels. In an acute episode, halothane, acetaminophen and diclofenac have been pointed out mainly as the drugs responsible for this condition. The knowledge of the characteristics of different types of anesthetics, such as metabolism pathways, mechanism of action and elimination, could be useful in order to consider them in various scenarios and their potential clinical applications.

* Unidad de Investigación
Traslacional Fundación
Clínica Médica Sur.
‡ Universidad
Latinoamericana
campus Cuernavaca.
§ Escuela de Medicina
Instituto de Estudios
Superiores de
Tamaulipas Anáhuac.
¶ ORCID:
0000-0001-6660-9108

Correspondencia:

Barbero-Becerra

Varenka J PhD

Unidad de Investigación
Traslacional Fundación
Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra Núm. 150,
Col. Torriello Guerra,
Alc. Tlalpan, 14050,
Ciudad de México
Tel: 52 (55) 5424-7200.
E-mail: vbarberob@
medicasur.org.mx,
varenka_bb@hotmail.com

Abreviaturas:

AINE = antiinflamatorios no esteroideos
AISP = Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
ANA = anticuerpos antinucleares
DILI = daño hepático inducido por fármacos
GABA = ácido γ -aminobutírico
LKM = microsomas de hígado-riñón
SMA = anticuerpos del músculo liso
TIVA = anestesia total intravenosa

INTRODUCCIÓN

El término general de anestesia abarca la combinación de amnesia, analgesia y relajación muscular como medio para realizar intervenciones quirúrgicas o técnicas intervencionistas⁽¹⁾. Actualmente, se emplea la combinación de varios fármacos selectivos, de los que se pueden distinguir cuatro grupos: hipnóticos (inhalados e intravenosos), analgésicos (opiáceos y AINE), relajantes musculares y anestésicos locales; esto con el fin de lograr que la técnica anestésica sea eficaz y con menores efectos adversos⁽²⁾. La toxicidad asociada a los

anestésicos generales no depende exclusivamente de la sobredosis, la cual puede provocar fácilmente la muerte, sino de diversas causas como las condiciones y variaciones fisiológicas durante la anestesia, factores inherentes al individuo, cantidad de exposiciones y el tiempo entre ellas, así como la metodología de aplicación de la anestesia⁽³⁾. Además, es esencial considerar el riesgo de daño hepático inducido por fármacos y la presencia de hepatitis autoinmune en la práctica anestésica.

El daño hepático inducido por fármacos puede surgir como consecuencia de la exposición a ciertos medicamentos, lo que puede resultar en daño hepático agudo o crónico⁽⁴⁾. Por otro lado, la hepatitis autoinmune es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por una respuesta autoinmune que puede provocar desde una enfermedad asintomática hasta insuficiencia hepática fulminante⁽⁵⁾. Ambas condiciones deben ser consideradas al administrar anestesia en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o factores de riesgo asociados.



ANESTÉSICOS HIPNÓTICOS

En el grupo de los hipnóticos, se encuentran los anestésicos inhalados como halotano y sevoflurano, los cuales se utilizan para inducción y mantenimiento de la anestesia general. Estos fármacos son dosis dependiente en relación con la concentración alveolar inhalada, lo cual puede ser monitoreado para ajustar la dosis del paciente⁽⁶⁾. Algunos factores que pueden influir en la acción de los anestésicos inhalados en el organismo incluyen el gasto cardíaco, el estado de perfusión de los tejidos, el metabolismo y la edad del paciente. Además, se ha asociado el uso de los anestésicos inhalados con hepatotoxicidad mediada inmunológicamente, manifestándose como hepatitis severa y potencialmente fatal⁽⁷⁾.

Halotano

El halotano es un anestésico halogenado volátil que se metaboliza ampliamente en el hígado⁽⁷⁾. Principalmente es oxidado por CYP2E1 (citocromo P450 2E1), generando metabolitos reactivos de cloruro de acilo electrofílico. Estos metabolitos se unen a proteínas celulares, lo que provoca una respuesta que induce disfunción mitocondrial⁽⁸⁾. Hay dos tipos de hepatotoxicidad asociados al halotano: severidad media tipo 1 y fulminante tipo 2. El tipo 2 se caracteriza por necrosis centrolobular, lo que conduce a falla hepática fulminante clínicamente caracterizada por fiebre, ictericia y niveles sumamente elevados de transaminasas, con una tasa de mortalidad de 50%⁽⁹⁾. Se ha reportado que su uso en pacientes obesos induce una lesión hepática aguda en comparación con pacientes con peso normal⁽⁸⁾. Otros factores de riesgo asociados al desarrollo de falla hepática aguda incluyen el género femenino, intervalos cortos de exposición al fármaco, historia de ictericia postoperatoria y predisposición genética a hepatitis⁽⁷⁾.

Sevoflurano

El sevoflurano es un agente de acción rápida que produce depresión de la función respiratoria y de la presión arterial con un comportamiento dosis dependiente⁽¹⁰⁾. Se ha observado que su uso como anestésico para cirugía abdominal tiene un impacto sistémico sobre el metabolismo de la glucosa, aumentando los niveles de sacarosa y D-glucosa, así como el riesgo de infección postoperatoria en los pacientes⁽¹¹⁾. A pesar de que todos los anestésicos inhalados reducen el flujo hepático, el flujo portal y el aporte de oxígeno, este anestésico tiene la capacidad de mantener en niveles normales el flujo sanguíneo hepático y el aporte de oxígeno⁽¹²⁾. Estudios murinos recientes demuestran que tiene un factor protector ante una lesión por isquemia/reperfusión hepática. A su vez, reduce la migración leucocitaria ante estímulos inflamatorios y estrés oxidativo,

así como también reduce la activación del complemento y protege el glucocálic; esta patología se desarrolla de manera aguda en varios escenarios clínicos como choque hemorrágico, resección hepática quirúrgica y trasplante de órganos sólidos⁽¹³⁾. A pesar de estar altamente relacionado al halotano, presenta un metabolismo disminuido a través de CYP2E1 en comparación con el halotano; sin embargo, el sevoflurano no se asocia a una hepatitis autoinmune o a hepatotoxicidad⁽¹⁴⁾.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

En el grupo de los anestésicos intravenosos se encuentran múltiples fármacos, entre ellos el propofol y el etomidato. Los anestésicos generales por definición causarán pérdida de conciencia en humanos. Pese a las diferencias estructurales y fisicoquímicas que existen entre estos fármacos, son capaces de producir efecto sobre el estado de la conciencia⁽¹⁵⁾. Estos actuarán inhibiendo la actividad inhibitoria del ácido γ -aminobutírico (GABA)⁽¹⁵⁾. Una de las técnicas existentes para anestesia general es la anestesia total intravenosa (TIVA). Durante el COVID se identificó como una técnica anestésica con mejores beneficios que los inhalatorios, dado que evita los efectos nocivos de la inmunosupresión y evita la irritación en la vía respiratoria⁽¹⁶⁾.

Propofol

El propofol es un hipnótico intravenoso utilizado para la inducción y mantenimiento de la sedación y anestesia general, se emplea en procedimientos como TIVA. Es un fármaco que para TIVA debe utilizarse en infusión continua, no se acumula y tiene efectos protectores sobre los órganos, razón por la cual sigue siendo un anestésico utilizado mundialmente⁽¹⁷⁾. Uno de los efectos del propofol es un aumento en el flujo sanguíneo hepático inducido en respuesta al aumento de la actividad metabólica hepática y del consumo de oxígeno⁽¹⁸⁾. Estudios recientes realizados en modelos murinos muestran el efecto hepatoprotector que brinda el propofol ante una lesión aguda por isquemia-reperfusión, promoviendo la disminución de la apoptosis del hepatocito e impidiendo inflamación y estrés oxidativo por medio de la inhibición de TLR4/NK-KB/NLRP3 en la vía del inflamosoma⁽¹⁷⁾.

Etomidato

El etomidato es un derivado imidazólico de acción ultracorta, con acción mínima en la tensión arterial, por lo que se prefiere para pacientes que sufren politraumatismo, con choque hipovolémico o con enfermedad cardiovascular significativa. Está indicado para procedimientos cortos como la secuencia rápida de intubación⁽¹⁹⁾. El etomidato es un agente hipnótico sedante no barbitúrico, el cual induce la sedación a través de

receptores ácido gamma-aminobutírico en el sistema nervioso central⁽²⁰⁾. Tiene un inicio de acción rápida (menos de un minuto) y una duración de acción corta (3-5 minutos). Su eliminación es a nivel hepático y por esterasas circulantes a metabolitos inactivos, por lo que no hay contraindicaciones para su uso en pacientes con daño hepático⁽²¹⁾.

ANALGÉSICOS

Los analgésicos son fármacos utilizados para tratar el dolor, el cual se define por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (AISP) como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial. Este se clasifica en función del tiempo de evolución (agudo/crónico) y el tipo de dolor (somático/visceral). Usualmente desaparece con la causa que lo originó⁽²²⁾. Los analgésicos más comúnmente utilizados son antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opioides. Sin embargo, los opioides son causa poco frecuente de enfermedad hepática inducida por fármacos.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE son un numeroso grupo de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. Por medio del bloqueo de la ciclooxigenasa (COX1 y COX2), de manera no selectiva y reversible, así como bloqueo de la producción de prostaglandinas. Su uso es para dolor leve a moderado⁽²³⁾. Este tipo de fármacos tiene efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, por lo que son usados frecuentemente para múltiples patologías; sin embargo, una de las causas más frecuentes del daño hepático inducido por fármacos de tipo idiosincrásico es secundario al uso crónico de AINE, especialmente el ibuprofeno y el diclofenaco⁽²⁴⁾. A nivel mundial, el diclofenaco es uno de los AINE más prescritos, también es el agente más frecuentemente implicado en DILI provocado por AINE. Presenta una gran predilección hacia la inhibición de COX-2 que de la COX-1 en comparación con los demás AINE⁽²⁵⁾. Con el fin de buscar biomarcadores específicos para DILI secundaria a diclofenaco, se realizó un estudio, donde se indentificaron más de 2,700 proteínas por espectrofotometría de masas, específicamente la integrina beta 3 (ITGB3), la cual se regula específicamente en células similares a hepatocitos derivadas de monocitos tratadas únicamente con diclofenaco, esto sugiere que la ITGB3 juega un rol importante en la respuesta inflamatoria del hígado al estar expuesto al tratamiento con diclofenaco⁽²⁶⁾.

Acetaminofén

El N-acetil-para-aminofenol, acetaminofén o también conocido como paracetamol es un analgésico y antipirético con débil acción antiinflamatoria, por lo que no se considera un

AINE; sin embargo, en dosis altas puede provocar hepatotoxicidad⁽²⁷⁾. Su biotransformación es por medio de conjugados de sulfato fenólico y glucurónido, y en menor medida, por medio del metabolismo oxidativo del citocromo p450⁽²⁸⁾. Su toxicidad proviene del metabolismo de la amina primaria p-aminofenol, la cual posteriormente se conjuga con ácido araquidónico para la formación bioactiva de la amida de ácido graso n-araquidinoildenolamina⁽²⁷⁾. Éste desencadena una respuesta inmunológica disfuncional masiva, promoviendo necrosis de hepatocitos en cuestión de horas, activación de las células de Kuppfer por medio de receptores tipo-Toll a través de patrones moleculares asociados a daño liberados por los hepatocitos necrosados⁽²⁹⁾. Es un fármaco que ha sido muy estudiado como causa de lesión hepática inducida por fármacos de tipo intrínseca o dosis dependiente⁽³⁰⁾. Las causas de toxicidad hepática inducida por acetaminofén se pueden clasificar como intencionales y no intencionales. La sobredosis intencional implica una sola ingestión, suele ser una forma común de intento de suicidio debido a su bajo costo y accesibilidad. Las sobredosis involuntarias suelen ser comunes tanto en adultos como en niños, representan más de 50% de todos los casos y son debidas principalmente al mal uso terapéutico y a la dosificación excesiva por un periodo de tiempo, normalmente más de tres días⁽³¹⁾. En determinadas situaciones, la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén puede producirse incluso bajo dosis terapéuticas. Hay una serie de factores de riesgo que pueden reducir el umbral de dosis segura. Dentro de estos factores se encuentran el consumo crónico de alcohol, la coadministración de otros fármacos que inducen la actividad de las enzimas del citocromo p450 y la desnutrición, la cual propicia la reducción de las reservas de tioles protectores a nivel hepático⁽³²⁾.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS ASOCIADAS AL USO DE FÁRMACOS

Daño hepático inducido por fármacos

El daño hepático inducido por fármacos (DILI por sus siglas en inglés *drug induced liver disease*), es el daño que sufre el hígado como resultado de la administración de fármacos, caracterizada por la elevación en la concentración de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y/o bilirrubinas séricas⁽⁴⁾. Actualmente, representa un problema sanitario debido a la interacción medicamentosa por la polifarmacia. Existen dos tipos de hepatotoxicidad: la intrínseca, que es dosis dependiente y predecible que ocurre con la minoría de fármacos; y la idiosincrática, la cual no es dependiente de dosis y es impredecible, esta última se divide en dos tipos, no alérgica y la inmunoalérgica⁽³⁰⁾. La no alérgica es dependiente de la acumulación del metabolito en el hepatocito, lo cual provoca daño en la mitocondria y generación de especies reactivas

de oxígeno; por otro lado, la inmunoalérgica genera un reconocimiento de antígeno por medio de células T cooperatoras⁽³³⁾. La identificación del tipo de DILI es importante para poder tratar la patología de manera correcta, ya que las manifestaciones clínicas son similares, el paciente inicia con un patrón colestásico, que posteriormente evoluciona con ictericia prolongada⁽³⁴⁾. En un período agudo, los fármacos que se han indicado como los responsables son el halotano, acetaminofén y diclofenaco⁽³⁰⁾.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune es una enfermedad necroinflamatoria del hígado de etiología desconocida. Suele presentar periodos de actividad aumentada o disminuida, lo que provoca que el cuadro clínico sea variable, pudiendo oscilar desde un curso asintomático hasta una insuficiencia hepática fulminante que requiere trasplante de hígado. El pronóstico dependerá de la reacción autoinmune⁽⁵⁾. En su evolución natural, la enfermedad finalmente conduce a cirrosis hepática y alrededor de 30% de los pacientes son diagnosticados con cirrosis preexistente⁽³⁵⁾. Un rasgo característico, aunque no exclusivo, son los anticuerpos circulantes que se pueden identificar, por ejemplo los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos del músculo liso (SMA), autoanticuerpos solubles de antígeno hepático/hígado-páncreas y autoanticuerpos de microsomas de hígado-riñón (LKM)⁽³⁶⁾. Dependiendo del perfil de anticuerpos, esta patología se puede diferenciar en dos tipos. El tipo 1, asociado con HLA-DR3 y DR4 caracterizado por anticuerpos ANA y SMA, el cual abarca 90% de los casos. Mientras que el tipo 2 está asociado a HLA-DR3 y B14 caracterizado con anticuerpos LKM⁽³⁷⁾. Hay múltiples fármacos asociados al desarrollo de esta patología, entre ellos se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, destacando el diclofenaco⁽³⁸⁾.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La variedad de anestésicos disponibles en el mercado ha permitido adaptar su uso o empleo según las necesidades de los pacientes. En el contexto de daño hepático, el halotano es el fármaco menos recomendado en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática debido a la probabilidad de desarrollar DILI y hepatitis autoinmune. En contraste, el sevoflurano se presenta como una alternativa segura en comparación al halotano, al tener un metabolismo disminuido por CYP2E1 y carecer aparentemente de un efecto hepatotóxico. Respecto al fentanilo y remifentanilo, no se contraindican para pacientes con daño hepático según la evidencia disponible. El uso de AINE y paracetamol debe ser cauteloso debido al riesgo de sobredosis involuntaria y DILI, dada su amplia prescripción y consumo.

La identificación del tipo de DILI es crucial para su manejo, aunque prevenir su ocurrencia es aún más importante.

La hepatitis autoinmune, una enfermedad hepática idiopática con presentación variable, debe tenerse en cuenta al prescribir fármacos en pacientes susceptibles. En resumen, tanto la DILI como la hepatitis autoinmune se deben tener en consideración en la práctica clínica al manejar medicamentos con potencial hepatotóxico, especialmente en pacientes con antecedentes o factores de riesgo hepático.

REFERENCIAS

1. Soler E. Anestesiología [Internet]. 2002, 777-803 p. (Farmacia Hospitalaria; vol. Capítulo 2). Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ftomo2/CAP02.pdf>
2. García AB. Conceptos básicos de anestesia [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.oc.lm.edu.es/Departamento/OfertaDocente/Teledocencia/Leioa/Odonto/Cap%2039%20Anestesia.pdf>
3. Víctor CE. Toxicidad anestésicos inhalatorios. Disponible en: https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2018-03/tox_anestésicos_inhalatorios.pdf
4. Pérez-Hernández JL, Juárez-García FI, García-Espinosa IA, Medina-Ávalos EJ, Higuera-De La Tijera MDF. Lesión hepática inducida por fármacos anestésicos. *Rev Mex Anestesiol.* 2022;45:188-191.
5. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 2006;354:54-66. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMra050408>
6. Krishna B. Inhaled anesthetics for sedation in ICU: widening horizons! *Indian J Crit Care Med.* 2022;26:889-891.
7. Stachnik J. Inhaled anesthetic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:623-634.
8. Massart J, Begriche K, Moreau C, Fromenty B. Role of nonalcoholic fatty liver disease as risk factor for drug-induced hepatotoxicity. *J Clin Transl Res.* 2017;3:212-232. Available in: <https://doi.org/10.18053/jctres.03.2017S1.006>
9. Eghtesadi-Araghi P, Sohrabpour A, Vahedi H, Saberi-Firoozi M. Halothane hepatitis in Iran: a review of 59 cases. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5322-5326.
10. De La Torre Carazo S, De La Torre Carazo F, Jiménez Pérez C, Ramos Meca MA, De La Torre Gutiérrez S. Anestesia para colonoscopia: anestesia inhalatoria con sevoflurano frente a anestesia intravenosa con propofol. *Sanid Mil.* 2012;68:27-32.
11. Wei Y, Zhang D, Liu J, Ou M, Liang P, Zuo Y, et al. Effects of sevoflurane anesthesia and abdominal surgery on the systemic metabolome: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2021;21:80.
12. Fernández-Meré LA, Muñoz González F, Sopena Zubiria LA, Álvarez Blanco M. Sevoflurano y disfunción hepática. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación.* 2008;55:184-185.
13. Benoit L, Dieu A, Fogueune M, Bonaccorsi-Riani E. Experimental and clinical aspects of sevoflurane preconditioning and postconditioning to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury: a scoping review. *Int J Mol Sci.* 2023;24:2340.
14. Butterworth JF, Morgan & Mikhail's. *Clinical anesthesiology.* 5th ed. New York, USA: McGraw-Hill Education; 2013.
15. Penna SA, Gutiérrez RR. Neurociencia y anestesia. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2017;28:650-660.
16. Chokshi T, Channabasappa S, Vergeheese DC, Bajwa SJS, Gupta B, Mehdiratta L. Re-emergence of TIVA in COVID times. *Indian J Anaesth.* 2020;64:S125-S131. Available in: https://doi.org/10.4103/ija.IJA_554_20
17. Zhang Z, Tian L, Jiang K. Propofol attenuates inflammatory response and apoptosis to protect d-galactosamine/lipopolysaccharide induced acute liver injury via regulating TLR4/NF-κB/NLRP3 pathway. *Int Immunopharmacol.* 2019;77:105974.
18. Meierhenrich R, Gauss A, Mühling B, Bracht H, Radermacher P, Georgieff M, et al. The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. *Anaesthesia.* 2010;65:1085-1093.

19. Regueiro-Purriños M, Ajenjo JM, Pérez De Prado A, García-Gómez M, Altónaga JR, Gonzalo-Orden JM, et al. Anestesia en el modelo animal de investigación cardiovascular. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2013;13:47-56.
20. Davis PJ, Cook DR. Clinical pharmacokinetics of the newer intravenous anaesthetic agents. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11:18-35.
21. Yeung JK, Zed PJ. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *CJEM*. 2002;4:194-198.
22. Dávila CVE, Morejón HJM, Acosta FE. Pain and painkillers. Some timely considerations. *MediSur*. 2020;18:694-705.
23. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1539-1558.
24. Gumussoy M, Gokcan H, Bodakci E, Kiremitci S, Savas B, Idilman R. NSAID-associated drug-induced liver injury prior to and following liver transplantation. *Hepatol Forum*. 2022;3:108-109. Available in: <https://hepatologyforum.org/article/99>
25. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015;75:859-877. Available in: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>
26. Dragoi D, Benesic A, Pichler G, Kulak NA, Bartsch HS, Gerbes AL. Proteomics analysis of monocyte-derived hepatocyte-like cells identifies integrin beta 3 as a specific biomarker for drug-induced liver injury by diclofenac. *Front Pharmacol*. 2018;9:699.
27. Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, Andersson DA, Bjork H, Alexander JP, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem*. 2005;280:31405-31412.
28. Athersuch TJ, Antoine DJ, Boobis AR, Coen M, Daly AK, Possamai L, Nicholson JK, Wilson ID. Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: a perspective. *Toxicol Res (Camb)*. 2018;7:347-357.
29. Krenkel O, Mossanen JC, Tacke F. Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3:331-343.
30. Kuna L, Bozic I, Kizivat T, Bojanic K, Mrso M, Kralj E, et al. Models of drug induced liver injury (DILI) - current issues and future perspectives. *Curr Drug Metab*. 2018;19:830-838.
31. Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacological Research*, 2016;109:119-131. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020>
32. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4:131-142. Available in: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00052>
33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-357.
34. Ishak KG. Hepatic lesions caused by anabolic and contraceptive steroids. *Semin Liver Dis*. 1981;1:116-128.
35. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(10):1232-1240. Available in: <https://doi.org/10.1080/00365520802130183>
36. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:635-640. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80342-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80342-0)
37. Bischoff S, Yesmembetov K, Antoni C, Sollors J, Evert M, Ebert M, et al. Autoimmune hepatitis: a review of established and evolving treatments. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2020;29(3):429-443. Available in: <https://doi.org/10.15403/jgld-2667>
38. Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: a minireview. *World J Gastroenterol*. 2022;28:2654-2666. Available in: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i24.2654>