

Toxicidad Hepática Inducida por Heparina de Bajo Peso Molecular en Un Paciente con Leucemia Aguda

Repote de Caso

Ana Torres-Tienza, Alicia Lorenzo-Jambrina, José Díaz-Valdés, Marta Mosquera-Tapia, Esther Zato-Hernández, Aránzazu García-Mateo, Sandra Valencia-Castillo, Shally Marcellini-Antonio, Virginia Cardos-Gómez, Carmen Olivier-Cornacchia y José Antonio Queizán-Hernández

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Asistencial de Segovia

Fecha de recepción del manuscrito: 18/Octubre/2020

Fecha de aceptación del manuscrito: 02/Diciembre/2020

Fecha de publicación: 07/Mayo/2021

DOI: 10.5281/zenodo.4742912

Resumen—Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son los fármacos de elección en la profilaxis y el tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica, así como la terapia de mantenimiento en pacientes no candidatos a anticoagulación oral. Son fármacos anticoagulantes de acción indirecta, cuyo mecanismo de acción reside en la actividad anti-Xa fundamentalmente, presentando un efector inhibidor de menor intensidad sobre el factor IIa. Su vida media es mayor que la de la HNF, presentando una elevada disponibilidad, por lo que se administra por vía subcutánea en una o dos dosis al día, presentando su pico máximo de actividad a las 3-4 horas con rápida caída posterior. Su vía de eliminación es exclusivamente renal, por lo que es preciso tener precaución en su dosificación en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Entre los efectos secundarios descritos destacan: hemorragias, reacción urticariforme, trombocitopenia inducida por heparina (TIH), osteoporosis e incluso necrosis cutánea. Comparada con la HNF, presenta menos complicaciones hemorrágicas, no existiendo diferencias en cuanto a la incidencia de TIH. Otro efecto no infrecuente es la toxicidad hepática, que se presenta hasta el 9% de los pacientes tratados con HBPM dependiendo de las series, cursando en la mayoría de los casos sin síntomas asociados. Presentamos el caso de un paciente con hepatotoxicidad en el contexto de tratamiento con heparina de bajo peso molecular, siendo éste un diagnóstico de exclusión tras descartar otras etiologías posibles y que presentó resolución del cuadro tras la suspensión de la HBPM. **Rev Med Clin 2021;5(2):e07052105014**

Palabras clave—Heparinas de bajo peso molecular, hepatotoxicidad, reacciones adversas de heparinas

Abstract— Low Molecular Weight Heparin Induced Liver Toxicity in A Patient With Acute Leukemia

Low-molecular-weight heparins (LMWH) are the drugs of choice in the prophylaxis and initial treatment of thromboembolic disease, as well as maintenance therapy in patients who are not candidates for oral anticoagulation. They are anticoagulant drugs of indirect action, the mechanism of action of which lies primarily in anti-Xa activity, presenting a less intense inhibitory effector on factor IIa. Its half-life is longer than that of HNF, presenting high availability, which is why it is administered subcutaneously in one or two doses per day, presenting its maximum peak of activity at 3-4 hours with rapid subsequent drop. Its route of elimination is exclusively renal, so caution must be exercised in its dosage in patients with moderate and severe renal insufficiency. Among the side effects described are: bleeding, urticarial reaction, heparin-induced thrombocytopenia (HIT), osteoporosis, and even skin necrosis. Compared with HNF, it presents fewer bleeding complications, with no differences in the incidence of HIT. Another not infrequent effect is liver toxicity, which occurs in up to 9% of patients treated with LMWH depending on the series, in most cases without associated symptoms. We present the case of a patient with hepatotoxicity in the context of treatment with low molecular weight heparin, this being a diagnosis of exclusion after ruling out other possible etiologies and who presented resolution of the condition after the suspension of LMWH. **Rev Med Clin 2021;5(2):e07052105014**

Keywords—Low molecular weight heparins, hepatotoxicity, heparin adverse reactions

INTRODUCCIÓN

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son los fármacos de elección en la profilaxis y el tratamiento inicial de la enfermedad tromboembólica, así como la terapia de mantenimiento en aquellos pacientes no candidatos a anticoagulación oral.^{1,5,6}

Se incluyen dentro del grupo de fármacos anticoagulantes de acción indirecta, cuyo mecanismo de acción reside en la actividad anti-Xa fundamentalmente, presentando un efector inhibidor de menor intensidad sobre el factor IIa.^{1,2} Su efecto antitrombótico y su farmacocinética son más predecibles que en el caso de la heparina no fraccionada (HNF), por lo que al contrario que la HNF no requiere monitorización de forma rutinaria, excepto en casos seleccionados, en los que se realiza mediante la medición de la actividad anti-Xa. Su vida media es mayor que la de la HNF, presentando una elevada disponibilidad, por lo que se administra por vía subcutánea en una o dos dosis al día, presentando su pico máximo de actividad a las 3-4 horas con rápida caída posterior. Su vía de eliminación es exclusivamente renal, por lo que es preciso tener precaución en su dosificación en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

Actualmente, en España se dispone de cinco tipos de HBPM comercializadas: enoxaparina, dalteparina, bemiparina, tinzaparina y nadroparina.²

Entre los efectos secundarios asociados a las HBPM descritos destacan: hemorragias, dolor local en la zona de administración, reacciones urticariformes, trombocitopenia inducida por heparina (TIH), osteoporosis e incluso necrosis cutánea.^{2,5} Comparada con la HNF, presenta menos complicaciones hemorrágicas, no existiendo diferencias en cuanto a la incidencia de TIH. Otro efecto no infrecuente y que habitualmente pasa desapercibido es la toxicidad hepática, definida por el aumento de los niveles de transaminasas de tipo citolítico tres veces el límite superior de la normalidad, que se presenta hasta el 9% de los pacientes tratados con HBPM dependiendo de las series, cursando en la mayoría de los casos sin síntomas asociados.^{1,5}

Presentamos el caso de un paciente con hepatotoxicidad en el contexto de tratamiento con heparina de bajo

peso molecular, siendo éste un diagnóstico de exclusión tras descartar otras etiologías posibles y que presentó resolución del cuadro tras la suspensión de la HBPM.

REPORTE DE CASO

Varón de 50 años de edad, sin antecedentes previos de interés, portador de catéter venoso central de inserción periférica situado en miembro superior izquierdo, diagnosticado de Leucemia Aguda Mieloblástica M1 de la Clasificación Francesa-Americana-Británica (F.A.B.) con mutación NPM1 y FLT3-ITD, en situación de remisión completa tras una primera inducción según protocolo PETHEMA LMA-NPM1-2017,⁷ con Idarubicina 12 mg/m² (días 1-3) y Citarabina 200 mg/m² (días 1-7), y que ingresó para la administración de tratamiento quimioterápico de la primera consolidación (7). Durante el ingreso el paciente presentó dolor e inflamación del miembro superior izquierdo, por lo que se realizó una ecografía Doppler venosa donde se objetivó trombosis venosa profunda en la vena subclavia, axilar y en el tercio proximal y medio de la vena humeral, siguiendo el trayecto de la vía central que portaba el paciente. Debido a que presentaba trombocitopenia severa secundaria al tratamiento quimioterápico recibido en el momento del diagnóstico, se inició anticoagulación con heparina sódica en perfusión continua intravenosa inicialmente. A los 25 días del diagnóstico de la trombosis y tras la mejoría del recuento plaquetario se suspendió la heparina sódica y se inició tratamiento con Enoxaparina 1 mg/kg/12 horas vía subcutánea, con lo que el paciente es dado de alta. Se realizaron ecografías Doppler del miembro superior de control a los 4 y 11 días del evento agudo, presentando discreta disminución del extensión trombótica, retirándose el catéter venoso central a los 15 días del evento agudo. A los 21 días del evento trombótico agudo, se realiza nueva ecografía Doppler de control objetivándose resolución de la trombosis.

Durante el ingreso se realizó estudio bioquímico completo 2 veces por semana, no presentando alteraciones, excepto elevación leve de bilirrubina, a expensas de bilirrubina indirecta, de forma aislada sin objetivarse causa, aunque en el contexto de politransfusión.

En la analítica de control en consulta realizada a los 8 días del inicio de la HBPM, se objetivó elevación de GPT, GOT, FA, GGT y LDH, que se resumen en la Tabla 1. El paciente se encontraba asintomático, no presentaba hepatomegalia ni otras alteraciones a la exploración, no había recibido nuevos fármacos, excepto Enoxaparina, ni había consumido tóxicos, como alcohol, ni productos de herbolario o realizado transgresiones dietéticas.

Datos de contacto: Ana Torres-Tienza, Plaza Aurelio Hernández, nº 10, 3º izquierda, 40002, Segovia (Segovia), España., Tel: +34 921 419 100, attores_ana@hotmail.com

Transaminasas	Niveles Basales	Tras 8 días de inicio (suspensión)	A los 2 días de suspensión de HBPM	A los 7 días de suspensión de HBPM	A los 15 días de suspensión de HBPM
GOT (5-34 U/I)	19	495	41	17	19
GPT (10-55 U/I)	16	446	250	58	28
GGT (12-64 U/I)	24	898	735	404	251
Fosfatasa	78	507	415	243	168
Alcalina (40-150 U/I)					
Bilirrubina Total (0.2-1.2 mg/dl)	2.4	2.7	1.2	0.8	1.0
Bilirrubina Directa (0.1-0.2 mg/dl)	0.8	1.7	-	-	-
Bilirrubina Indirecta (0.1-0.5 mg/dl)	1.6	1.0	-	-	-
LDH (125-220 U/I)	180	734	233	212	233

TABLA 1: EVOLUCIÓN DE LA MOVILIZACIÓN DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS DURANTE LA ADMINISTRACIÓN Y TRAS LA SUSPENSIÓN DE HBPM.

Ante estos hallazgos, se solicitó de forma urgente una ecografía abdominal donde no se objetivaron alteraciones radiológicas significativas, descartándose, por tanto, esteatosis hepática, lesiones sugerentes de fallo hepático agudo y síndrome de Budd-Chiari, que pudieran justificar la movilización de las enzimas hepáticas.

Asimismo, se solicitaron serologías de VHB, VHC, VHA, VEB y CMV, que resultaron negativas.

Dado que el paciente se encontraba asintomático y que las pruebas complementarias no estaban alteradas, se revisaron los fármacos que el paciente había recibido en las últimas dos semanas, siendo la Enoxaparina el único fármaco que pudiese estar relacionado con elevación de transaminasas, por lo que se decidió suspender Enoxaparina ese mismo día y observar la evolución. Se realizó monitorización de los niveles de enzimas hepáticas, bilirrubina y LDH en los días posteriores observándose un descenso de sus valores y normalizándose prácticamente los valores a las dos semanas de la suspensión de la Enoxaparina (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La toxicidad hepática secundaria al tratamiento con HBPM fue inicialmente descrita por Bratt et al. en 1985, pero, previamente, en 1975, Sonnenblick ya había descrito hipertransaminasemia asociada a HNF.^{8,9} Nielsen et al observaron un aumento de GOT, GPT y GGT en un grupo de pacientes que recibieron tratamiento con

HBPM profiláctica en el postoperatorio, comparado con otro grupo que utilizaron medias de compresión como profilaxis.¹¹ Christiansen et al. reportaron los datos de dos estudios randomizados de pacientes en tratamiento con HBPM, objetivándose en ambos estudios elevación de enzimas hepáticas reversible tras la suspensión de la heparina.¹⁰ Carlson et al. describieron el aumento de los valores de enzimas hepáticas secundario a HBPM en una paciente a los siete días de comenzar tratamiento, con normalización de los valores analíticos tras la suspensión del tratamiento con heparina.¹ Otras series de casos o casos aislados de hipertransaminasemia asociada al tratamiento con HBPM han sido publicados, observándose que esta toxicidad se produce de forma transitoria a los 5-8 días del inicio, con la resolución tras la suspensión de la heparina en unos días o semanas (3- 6),¹²⁻¹⁶ y cursa sin síntomas asociados en la mayoría de los casos (Tabla 2). Cabe destacar, que en el caso presentado, nuestro paciente se encontraba asintomático, objetivándose las alteraciones analíticas a los 8 días del inicio de la Enoxaparina en una revisión rutinaria y su resolución se produjo a los 15 días de la suspensión de la misma.

El mecanismo exacto de acción por el que se produce la hepatotoxicidad secundaria a HBPM es aún desconocido. No obstante, existen varias hipótesis que intentan explicar el daño hepático: la primera hace referencia a un daño directo sobre el hepatocito mediante formación de toxinas provocando necrosis celular.^{1, 10, 11, 14}

Número	Diagnóstico de Pacientes	Tipo Heparina	Dosis	Días desde el Inicio heparina hasta (hepatopatía (Mediana))	Días desde suspensión heparina hasta resolución hepatopatía (Mediana)
1 ¹	Trombosis Venosa Profunda (TVP)	Enoxaparina	Terapéuticas	120 120 120	18
1 ³	Tromboembolia Pulmonar (TEP)	Enoxaparina	Terapéuticas (60mg/12h)	4	7
1 ³	Ictus	Nadroparina	Terapéuticas (3800mg/12h)	5	40
1 ⁴	TEP	Enoxaparina	Terapéuticas (90mg/12h)	4	68
1 ⁵	TVP	Enoxaparina	5 (60mg/12h)	5	
1 ⁶	TVP	Enoxaparina	3 (100mg/12h)	32	
1 ⁹	6 TVP, 1 trombosis venosa cerebral, 2 TEP, 1 TEP y TVP	Heparina no fraccionada HNF	Terapéuticas (10.000UI/6h)	8	13
203 ¹⁰	Preoperatorio	Logiparina	Profiláctica (50mg/Kg/24h)	5-8	14
219 ¹⁰	Preoperatorio	Enoxaparina	Profiláctica (40mg/24h)	5-8	14
35 ¹¹	Preoperatorio	HNF	Profiláctica (5.000UI/12h)	5	-
215 ¹²	Preoperatorio	HBPM ^a /HNF	Profiláctica (5.000UI/024h) HBPM (5.000UI/12h) HNF	7	-
86 ¹⁴	TEP, TVP o ictus	HNF	Terapéutica ^b	7-9	-
40 ¹⁵	Voluntarios sanos	HBPM ^a	Terapéutica ^b	11	6

TABLA 2: CASOS PUBLICADOS DE HEPATOTOXICIDAD ASOCIADA A HEPARINA. A: HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR, NO SE ESPECIFICA TIPO; B: DOSIS TERAPÉUTICAS, NO SE ESPECIFICA DOSIS.

Otra de la hipótesis que se postula es el papel de la inmunidad, mediante la formación de anticuerpos antiplaquetas.^{1,5,16} También se han descrito alteraciones en la modulación de la membrana de hepatocito que pudieran explicar la etiopatogenia.¹⁶

En cuanto a los valores de enzimas hepáticas, se ha descrito una frecuencia variable de esta entidad en función del valor superior por encima del cual se define el criterio de hepatotoxicidad, de tal forma que cuando se consideraba aumentos por encima del límite superior de la normalidad, la frecuencia variaba desde el 2.3 % hasta el 36 % con HBPM.¹ Si se empleaba el criterio

de aumento tres veces el límite superior de la normalidad (LSN), la frecuencia aumentaba hasta el 9%.^{1,4} En otras series, empleando el mismo criterio (aumento de 3 veces LSN), sin embargo, han descrito una frecuencia inferior, desde el 2% al 5%.^{3,12,13}

En el caso que presentamos se objetivaron elevaciones tres veces el límite superior de la normalidad de GPT, GOT, FA, GGT y LDH.

De acuerdo a la Adverse Drug Reaction Probability Scale de Naranjo et al.¹⁸ (Anexo 1) nuestro paciente presentaría una puntuación máxima (score de 5) sugiriendo una elevada probabilidad de hepatotoxicidad secundaria a enoxaparina. Empleando la escala, CIOMS/RUCAM,¹⁹ (Anexo 2),²⁰ con una mayor sensibilidad de detección de toxicidad farmacológica hepática nuestro paciente tendría una puntuación compatible con hepatotoxicidad posible secundaria a la enoxaparina.

CONCLUSIÓN

La toxicidad secundaria a HBPM es una entidad conocida, existen múltiples casos publicados en los que se describe esta asociación, presente además en las fichas técnicas de las distintas heparinas comercializadas. La elevación de las enzimas hepáticas suele ocurrir a los pocos días del inicio del tratamiento con HBPM y de forma asintomática, resolviéndose de forma gradual una vez suspendido el mismo, con una resolución total en unos días o semanas. Cabe destacar que esta entidad, muy probablemente, se encuentre infradiagnosticada, debido fundamentalmente a que muchos de los pacientes que reciben tratamiento con HBPM son pacientes hospitalizados pluripatológicos y polimedcados, en los que concurren varias causas de hepatotoxicidad. Por otro lado, en el caso de los pacientes ambulatorios que inician tratamiento con HBPM y posteriormente tratamiento con anticoagulantes orales no se realiza de forma rutinaria el control analítico de las enzimas hepáticas, por lo que en estos pacientes esta alteración puede pasar desapercibida. Debido a esto, es importante que ante una elevación de las enzimas hepáticas en un paciente en tratamiento con HBPM, tengamos en cuenta esta entidad con el fin de no suspender otros tratamientos de forma no justificada y evitar pruebas invasivas hepáticas innecesarias, dado que además es un fármaco muy empleado en la práctica clínica habitual, por lo que es preciso una mayor concienciación y conocimiento en la práctica clínica diaria.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara que no existen conflictos de interés.

REFERENCIAS

- [1] Carlson MK, Gleason PP, Sen S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: Case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy*. 2001;21(1):108-113. doi:10.1592/phco.21.1.108.34436.
- [2] Páramo J.A, González-Porras J.R, Mateo J. Hemostasia y Trombosis. Manual práctico. Madrid: Arán; 2018.
- [3] Hui C, Yuen M, Ng IO, Tsang KW. Heparin-Induced Liver Toxicity. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:691-694. (url:<https://doi.org/10.1177/00912700122010465>)
- [4] Baker EL, Loewenthal T, Salerno E, Baker WL. Probable enoxaparin-induced hepatotoxicity. *Am J Heal Pharm*. 2009;66(7):638-641. doi:10.2146/ajhp080311.
- [5] Zaera De La Fuente C, Arribas Anta J, López-San Román A, Cañete Ruiz Á, López Durán S. Hepatotoxicidad secundaria a enoxaparina. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(7):438-439. doi:10.1016/j.gastrohep.2014.06.010.
- [6] Ann Pivarnik K, Schiffman F, Sullivan J, Finn A. Enoxaparin-induced hepatotoxicity: An under-recognized complication of enoxaparin therapy. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:1-3. doi:10.1136/bcr-2016-216592.
- [7] Montesinos P, Sanz M.A, Barragan E, Martinez J. Recomendaciones para el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloblástica aguda NPM1 positivo en pacientes de edad menor o igual a 65 años candidatos a quimioterapia intensiva. *Protocolo LMA-NPM1-17*. <https://www.fundacionpethema.es>. Grupo PETHEMA; 2017: 1-44.
- [8] Bratt G, Törnebohm E, Widlund L, Lockner D. Low molecular weight heparin (KABI 2165, Fragmin): pharmacokinetics after intravenous and subcutaneous administration in human volunteers. *Thromb Res*. 1986;42(5):613-620. doi:10.1016/0049-3848(86)90340-3.
- [9] Jacobsohn W, Oren A. Hyper-transaminasemia with Heparin Therapy. *Br Med J*. 1975;3(5975):77. doi:10.1136/bmj.3.5975.77.
- [10] Christiansen HM, Lassen MR, Borris LC, et al. Biologic tolerance of two different low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17(4):450-454. doi:10.1055/s-2007-1002654.
- [11] Nielsen HK, Husted SE, Koopmann HD, et al. Heparin-induced increase in serum levels of aminotransferases. A controlled clinical trial. *Acta Med Scand*. 1984;215(3):231-233.
- [12] Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988;67(2):99-103. doi:10.3109/00016348809004178.

- [13] Harenberg J, Giese C, Dempfle CE, Stehle G, Heene DL. Biological activity and safety of the subcutaneous administration of high doses of low molecular weight heparin for 8 days in human volunteers. *Thromb Haemost.* 1989;61(3):357-362. doi:10.1055/s-0038-1646595.
- [14] Dukes GE Jr, Sanders SW, Russo J Jr, et al. Transaminase elevations in patients receiving bovine or porcine heparin. *Ann Intern Med.* 1984;100(5):646-650. doi:10.7326/0003-4819-100-5-646.
- [15] Saffle JR, Russo J, Dukes GE, Warden GD. The effect of low-dose heparin therapy on serum platelet and transaminase levels. *J Surg Res.* 1980;28(4):297-305. doi:10.1016/0022-4804(80)90089-X.
- [16] Guevara A, Labarca J, González-Martin G. Heparin-induced transaminase elevations: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993;31(3):137-141.
- [17] Olsson R; Korsan Bengtsen BM; Korsan Bengtsen K; Lennartsson J; Waldenstroem J. Serum aminotransferases after low-dose heparin treatment. Short Communication. *Acta Med. Scand.* 1978; 204: 229-230.
- [18] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245. doi:10.1038/clpt.1981.154.
- [19] Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice [published correction appears in *Fundam Clin Pharmacol.* 2009 Feb;23(1):147]. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(2):141-158. doi:10.1111/j.1472-8206.2008.00566.x.
- [20] Morales M. L, Vélez L. N, Muñoz M. OG. Hepatotoxicity: A drug-induced cholestatic pattern. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2016;31(1):36-47. doi:10.22516/25007440.71.

To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score				
	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	0
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	0
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	0
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	0
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	0
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	0
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	0
Total score: >9 definite, 5-8 probable, 1-4 possible, 0 doubtful				

TABLA 1: A LOS 7 DÍAS DE SUSPENSIÓN DE ANEXO 1. ESCALA DE REACCIONES ADVERSAS SECUNDARIAS A FÁRMACOS DE NARANJO ET AL.

Tipo de lesión hepática		Hepatocelular		Colestásico/Mixto	
	1a exposición	2a exposición	1a exposición	2a exposición	Valor
Criterios cronológicos					
Tiempos de la ingesta del medicamento- inicio síntomas	5-90 días <5 o >90 días	1-15 días >15 días	5-90 días 1	1-90 días <5 o >90 días	2 1
Tiempos del retiro del medicamento - inicio síntomas	<15 días	≥15 días	≤30 días	≤30 días	1
Curso de la Enfermedad	Diferencia entre valor máximo de ALT y LSN				
Al retiro del medicamento	Mejoría >50 % en 8 días Mejoría >50 % en 30 días Falta informació o no hay mejoría	Mejoría >50 % en 180 días Mejoría <50 % en 180 días Mejoría >50 % en 180 días			3 3 3
Factores de riesgo	Edad ≥55 años Consumo de alcohol	Edad ≥55 años Consumo de alcohol o embarazo			1 1
Terapia concomitante	Ninguno o sse desconoce Fármaco con contribución sugestiva Hepatotoxina conocida, contribución sugestiva Rol probado en el caso No hay información disponible	Edad ≥55 años Fármaco con contribución sugestiva Edad ≥55 años Rol probado en el caso No hay información disponible			1 -1 1 -3 0
Exclusión de otras causas no medicamentosas	Descartada Posible o no investigada Otra causa probable	Descartada Posible o no investigada Otra causa probable			2 -2 a 1 -3
Información de hepatotoxicidad previa	Reacción desconocida Publicada pero no etiquetada en el medicamento Etiquetada en las características del medicamento	Reacción desconocida Publicada pero no etiquetada en el medicamento Etiquetada en las características del medicamento			0 1 2
Respuesta a readministración del medicamento	Positiva Compatible Negativa No disponible o no interpretable Concentraciones en plasma conocidas como tóxicas	Positiva Compatible Negativa No disponible o no interpretable Concentraciones en plasma conocidas como tóxicas			3 1 -2 0 3
Pruebas validadas con valores predictivos	Positivos Negativos No disponibles o no interpretables	Positivos Negativos No disponibles o no interpretables			3 -3 0

TABLA 1: ALT: ALANINA AMINOTRANSFERASA. ALP: FOSFATASA ALCALINA. LSN: LÍMITE SUPERIOR DE LA NORMALIDAD. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS: >8: DEFINITIVO, 6-8: PROBABLE, 3-5: POSIBLE, 1-2: POCO PROBABLE, MENOR O IGUAL A 0: DESCARTADO.