

HEPATOPATIAS DE ORIGEN MEDICAMENTOSO

Dr. PLUTARCO NARANJO

*Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad Central, Quito*

A. Generalidades

El hígado constituye la más importante encrucijada metabólica del organismo. Por una parte, todas las sustancias que desde el aparato digestivo son absorbidas hacia el sistema porta, confluyen hacia el hígado en donde, muchas de ellas, son metabolizadas. El hígado tiene una activa participación en el metabolismo de las proteínas, los lípidos, los hidratos de carbono y otras sustancias. Por otra parte, las sustancias que se forman en los demás órganos, como hormonas, catabolitos, etc., también confluyen hacia el hígado en donde pueden ser transformadas químicamente.

Casi no hay reacción bioquímica que no se opere en el hígado: reacciones de oxi-reducción, de polimerización e hidrólisis, de condensación y ciclización, en fin de transaminación, acetilación, metilación y otras alquilizaciones, conjugación, etc. Este órgano es capaz de

tan compleja y vasta actividad metabólica, gracias a los numerosos sistemas enzimáticos que posee. Pero las funciones del hígado no se restringen a sólo los aspectos metabólicos, cumple con muchas otras funciones, entre ellas, la de secreción de bilis y la de excreción de ciertas sustancias a través de su sistema canalicular.

Los medicamentos, cuando administrados por vía oral, antes de ingresar a la circulación general, deben pasar a través de este gran filtro metabólico. La mayoría de drogas sufren en este momento una transformación química que puede afectar hasta al 90% de sus moléculas¹⁻³. Generalmente, la droga, como consecuencia, pierde actividad biológica. Cuando el medicamento ingresa al organismo por otras vías, gracias al sistema de la arteria hepática, poco a poco también pasa a través del hígado.

Por estas mismas razones numerosas drogas pueden afectar el funcionamien-

to hepático. Tales alteraciones, en la mayoría de los casos, son leves y pasajeras. Además, el hígado es un órgano que posee una gran capacidad de regeneración. La consecuencia es que muchas de estas alteraciones no alcanzan a dar manifestaciones clínicas. A pesar de esto, cuando se consideran los trastornos ocasionados por las drogas a este órgano, en particular, se encuentra que el hígado es el más afectado⁹; lo cual no constituye contradicción sino confirmación del aserto inicial y obliga al médico a no descuidar el estado del hígado, especialmente en tratamientos a grandes dosis o de larga duración o con determinados medicamentos.

Aunque el mayor número de trastornos hepáticos inducidos por drogas corresponde a la categoría de efectos colaterales, a fin de dar una visión de conjunto, en este capítulo nos referiremos también a las hepatopatías producidas por otros mecanismos.

B. Aspectos clínicos-patológicos

En la Tabla I se sistematizan algunos de los aspectos más importantes de la patología y clínica de las hepatopatías producidas por drogas.

La manifestación clínica más conspicua y alarmante es la ictericia, la misma que puede ser leve o grave y aun fatal. Sin embargo, según Schaffer⁴, probablemente son más frecuentes las complicaciones hepáticas anictéricas que incluyen: moderada hepatomegalia y funcionamiento hepático subnormal, a veces asociadas a mani-

Tabla I

Formas clínicas, variedad histopatológica y mecanismo patogénico de las hepatopatías provocadas por drogas

Formas clínicas	Patogenia
Ictericia sin signos inflamatorios (colestasis)	Toxicidad selectiva
Hepatitis parecida a la viral	—
Hepatitis inespecífica	Efectos colaterales e idiosincrasia
Disfunción hepática sin ictericia ni hepatomegalia	—
Hepatomegalia	Hipersensibilidad

festaciones más llamativas como fiebre o brote eritematoso y en otras ocasiones asociadas a alteraciones ocasionadas primariamente en otros órganos o tejidos como los riñones o la médula ósea, por la droga en cuestión.

1. **Ictericia sin inflamación: colestasis.** El síntoma predominante es la ictericia. La colestasis es centrolobular⁵ con cilindros biliares en los canalículos dilatados y abundante pigmento biliar en los hepatocitos. Aunque puede haber ligera inflamación focal, el resto del lóbulo tiene apariencia normal.

Esta forma de ictericia que es muy parecida a la de obstrucción extrahepática ha sido llamada "ictericia hepatocanalicular", por Ducci⁶ y "colangiólítica" o por "obstrucción primaria intrahepática", por otros autores.

La ictericia usualmente es precedida por marcada coluria, malestar, anore-

xia, prurito intenso y a veces fiebre y brote máculo-papuloso. El aumento de temperatura y el eritema puede prolongarse hasta la segunda semana de la ictericia a diferencia de lo que sucede en la hepatitis infecciosa en la cual, la fiebre, desaparece con el comienzo de la ictericia.

La ictericia producida por los tranquilizantes fenotiazínicos, las sulfonamidas y otras drogas, generalmente se acompaña de fiebre y eritema y puede provocarse por un mecanismo alérgico, mientras que la ocasionada por los esteroides anabolizantes, no se acompaña de estos síntomas y ha sido denominada "ictericia canalicular".

Aunque la ictericia generalmente desaparece antes de dos semanas, la hiperbilirrubinemia, que puede subir a más de 30 mg/100 ml., puede prolongarse aun por años. El colesterol y la fosfatasa alcalina del suero aumentan considerablemente, mientras que se mantiene cerca de lo normal el nivel de transaminasas. Leucocitos y eosinofilia aparece en un 30 a 50% de pacientes que presentan fiebre. El pronóstico es, generalmente, favorable.

2. **Hepatitis parecida a la viral.** El cuadro clínico e histopatológico es indistinguible del de la hepatitis infecciosa, con la cual se la ha confundido muchas veces. Mientras es bastante fácil distinguir entre una hepatitis simplemente colestásica de aquella con daño celular, pues en la primera hay aumento de colesterol y fosfatasa alcalina en el suero con disminución de urobilinógeno en la orina, en la segunda hay aumento de las transaminasas (con va-

lores que van de 300 a más de 3.000 unidades), sobre todo de la glutámico-pirúvica y alteraciones proteicas del suero, no hay todavía una prueba de laboratorio que permita diferenciar a hepatitis por drogas de la hepatitis viral.

Histológicamente esta hepatitis se caracteriza por: necrosis difusa intralobular, reacción mesenquimatosa e inflamación portal. Popper y colaboradores⁵ han dividido esta hepatitis en 3 variedades histopatológicas: necrosis a placas; necrosis extensa centrolobular y necrosis masiva.

Las drogas que más característicamente producen este tipo de hepatitis, que es la más grave, son los inhibidores de la monoaminooxidasa. Al parecer, se debería a un fenómeno de hipersensibilidad⁷.

3. **Hepatitis inespecífica.** Los síntomas y signos de hepatitis, usualmente, son menos violentos que en la que se parece a la infecciosa. Puede o no aparecer colestasis.

a) **Hepatitis sin colestasis.** Los síntomas son vagos e inespecíficos: malestar, cansancio, anorexia. Al examen del laboratorio hay signos de compromiso celular (aumento de la transaminasas y valores anormales en las pruebas de turbidez del timol y de la floculación de la cefalina).

La principal alteración histológica es la inflamación portal y periportal. Los hepatocitos intralobulares presentan pleomorfismo y puede haber necrosis, pero menos grave que en aquella que simula a la hepatitis viral.

b) **Hepatitis con colestasis.** Es una

de las formas más frecuentes de hepatopatía medicamentosa. Es muy semejante a la anterior, pero se sobreañade la ictericia e histológicamente la colestasis, casi siempre, centrolobular⁵.

En algunos pacientes el **ácido aminosalicílico** produce manifestaciones de hipersensibilidad⁸, como eosinofilia y eritema. Histológicamente se ha encontrado⁵: inflamación portal con acumulación de linfocitos y ocasionalmente de células plasmáticas, así como necrosis con acumulación de células mesenquimatosas mononucleares. Estos trastornos pueden aparecer también sin colestasis y se considera provocados por un mecanismo de reacción alérgica.

4. **Disfunción hepática.** Una serie de trastornos hepáticos secundarios a la administración de drogas, no encajan en las formas clínico-patológicas ya descritas.

Probablemente son mucho más frecuentes que lo que se supone, pero son reacciones de tipo leve, no alcanzan a producir ni necrosis hepática ni ictericia, sea porque el tratamiento no se prolonga o porque la droga es poco agresiva. Estas alteraciones pasan frecuentemente inadvertidas, pero pueden manifestarse en cifras anormales en las pruebas de laboratorio.

5. **Hepatomegalia.** Aunque poco frecuente, la hepatomegalia⁴, sin signos de hepatitis ni acompañada de ictericia, aparece también como una reacción indeseable a drogas como la **tetraciclina** y los **corticoides**. En estos casos hay aumento del contenido graso del hígado. Comúnmente esta alteración no re-

viste gravedad, aunque excepcionalmente puede ser fatal⁹. La presencia de glóbulos de grasa intracitoplasmáticos puede no acompañarse de agrandamiento total del hígado, en cuyo caso se habla más bien de **esteatosis**.

C. Toxicidad selectiva

Algunas sustancias y entre ellas varias drogas, actualmente poco usadas en terapéutica o ya descartadas, ejercen efectos deletéreos sobre el hígado, por lo que se consideran como agentes hepatotóxicos o "hepatotoxinas". Aun a pequeñas dosis pueden ya producir alteraciones hepáticas, las mismas que son más graves y mortales a dosis más altas.

Estas sustancias atacan en forma bastante selectiva a los organillos citoplasmáticos o a la membrana plasmática. Histológicamente se descubre⁵ metamorfosis grasa centrolobular, con células que han perdido la basofilia y aparecen también células necróticas. Clínicamente se caracteriza por ictericia, síntomas de alteración grave del hígado, usualmente acompañada de síntomas por trastornos de otros órganos como los riñones y sistema nervioso central. Puede evolucionar al coma hepático y a la muerte.

Algunos autores¹⁰⁻¹¹ hablan de toxicidad "directa" y de mecanismo de acción tóxica directa, la que hemos denominado toxicidad selectiva.

El efecto hepatotóxico del **cloroformo**, el **tetracloruro de carbono**, el **fósforo** y otras sustancias ha sido cono-

Tabla II

TOXICIDAD SELECTIVA

Criterio para el diagnóstico y drogas que ocasionan hepatopatías parenquimatosas (necrosis y degeneración grasa)

Factores que deben considerarse	Drogas hepatotóxicas
1. Intervalo corto entre la exposición a la droga y los trastornos hepáticos.	Algunos NAFTALENOS CLORURADOS AMANITA PHALLOIDES
2. Gravedad de las lesiones hepáticas y del cuadro clínico.	ANTIMONIALES (gluconato de sodio y antimonio; neoantibosán (Repodral)
3. Relación directa de los trastornos y la dosis.	ARSENICALES (Mafarsen, solución de Fowler)
4. Regularmente reproducible en el hombre y en los animales de experimentación.	CLOROFORMO y otras FOSFORO
5. Tipo de lesión histológica constante para cada agente hepatotóxico.	HIDROCARBUROS HALOGENADOS METALES PESADOS
6. Toxicidad para el hombre predecible sobre la base experimental en animales.	TETRACLORURO DE CARBONO TRINITROTOLUENO

cido desde hace mucho tiempo¹²⁻¹⁶. En la Tabla II se presentan los elementos de juicio más importantes para guiar el diagnóstico y la lista de sustancias que más frecuentemente han sido inculpadas como hepatotóxicas¹¹⁻¹⁴⁻¹⁷.

D. Efectos colaterales e idiosincrasia

La mayoría de hepatopatías secundarias a la administración de drogas caen dentro de la categoría de efectos colaterales. En la Tabla III se encuentran algunos de los posibles mecanismos bioquímicos o fisiopatológicos.

Aunque los aspectos clínicos y sobre todo histopatológicos de las hepatopatías medicamentosas han sido detenidamente estudiados y son ya bastante conocidos, en cambio, los aspectos bioquímicos se conocen muy escasamente y están sujetos a especulación.

Es probable que algunas de las alteraciones hepáticas se deban a trastor-

nos que las drogas pueden ocasionar en el metabolismo normal del hígado. Efectivamente, las drogas pueden desviar o bloquear un camino metabólico, pueden inhibir el metabolismo por competencia con un metabolito esencial. Hinsworth¹⁸ ha llamado a este tipo: hepatitis trofopática. Drogas que tienen una estructura parecida a cier-

Tabla III

**EFFECTOS COLATERALES
E IDIOSINCRASIA**

Principales mecanismos patogenéticos
(Parcialmente basada en Zimmerman¹⁰)

- I. Alteraciones metabólicas
 - a) Competencia con metabolitos esenciales
 - b) Combinación selectiva con metabolitos esenciales.
- II. Alteraciones enzimáticas.
- III. Interferencia en la función secretoria del hígado.
- IV. Interferencia en la función excretoria.

tos metabolitos, como sucede con la etiomina frente a la metionina, puede desplazar parcial o totalmente al metabolito normal y llevar a la necrosis a la célula hepática.

En otros casos, menos probables, la droga puede combinarse con el metabolito, como sucede con la **isoniazida** y la **hidralazina** que pueden combinarse con el fosfato de **piridoxal** (vitamina B₆) y eliminarle de su ciclo metabólico. Es conocido, por ejemplo, que la **brombenzina** puede combinarse con la cisteína.

En la misma forma probablemente se producirían las alteraciones enzimáticas por competencia o combinación de la droga con el cofactor, produciéndose la consiguiente inhibición metabólica.

Finalmente, la lesión hepática puede producirse por interferencia en las funciones secretoria o excretoria del hígado. Este último mecanismo es evidente en el caso de los **esteroides anabolizantes**.

En la Tabla IV, basada en los trabajos de Drill¹¹, Zimmerman¹⁰ y muchos otros autores¹⁹⁻⁵⁵, se presenta una lista de drogas que han ocasionado alteraciones hepáticas, clasificadas según el cuadro clínico-patológico producido y, donde es posible, subdivididas de acuerdo al grupo farmacodinámico al que pertenecen.

Puede apreciarse que varias drogas pueden provocar más de un tipo de lesión y debe indicarse también que varias de ellas pueden producir alteraciones hepáticas por más de un mecanismo.

Una droga de apreciable importancia médica, el **halotane** (Fluotane) se ha colocado en la lista con signo de interrogación, debido a los informes contradictorios que se han publicado; pues mientras varios autores⁵⁶⁻⁵⁸ creen que este anestésico general fue el causante de la hepatopatía, otros como Popper y colaboradores⁵ no encontraron ningún caso de esta etiología y De-Backer y Longnecker⁵⁹ en un estudio de 8 años y que comprende más de 20.000 anestésias generales con halotane, encontraron sólo un caso de hepatitis masiva atribuible a la droga.

En esta sección se ha asociado en un solo título: **efectos colaterales e idiosincrasia**, en razón de que si bien por su naturaleza el trastorno hepático correspondería a un efecto colateral, en cambio, no es frecuente que aparezca en todos los pacientes que reciben el mismo tratamiento. Usualmente aparece en una proporción pequeña de personas lo que hace pensar que en la génesis de estos efectos colaterales intervienen también factores idiosincráticos que, en algunos casos, parecen ser de naturaleza genética.

Recientemente Popper y colaboradores⁵, han logrado reunir la documentación histopatológica, por autopsia o biopsia, de 137 pacientes que adolecieron de hepatopatías medicamentosas, constituyendo éste uno de los trabajos más extensos en este campo. La frecuencia, tipo de lesión y agentes causales se resumen en la Tabla V. Desgraciadamente el trabajo no abarca la información relacionada a cuántos pa-

Tabla V

**CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE 155 CASOS DE HEPATOPATIAS
Y DROGAS QUE LAS PRODUJERON. — (Según Popper y Colab.)**

**Alteración histopatológica
Drogas**

1. Lesión zonal (necrosis) (5,2% de casos)	MERCAPTOPURINA (Purinetol) ORTODICLOROBENZENO TETRACLORURO DE CARBONO
2. Colestasis no complicada (10,3% de casos)	FENILBUTAZONA (Butazolidina) METILTESTOSTERONA (Metandrén) NORETANDROLONE (Nilevar)
3. Hepatitis inespecífica sin colestasis (12,2% de casos).	ACIDO P-AMINO SALICILICO (PAS) CLORPROMAZINA (Largactil, Torazina) DIFENILHIDANTOINA (Dilantín) PENICILINA PERFENAZINA (Trilafón) OXIFENBUTAZONA (Tanderil) TETRACICLINA (Acromicina)
4. Hepatitis inespecífica con colestasis (32,2% de casos).	ACIDO P-AMINO SALICILICO (PAS) CLORPROMAZINA (Largactil) CLORPROPAMIDA (Diabinese) ERITROMICINA (Iloticina) ETIONAMIDA (Trecator) ISONIAZIDA (Nidrazid, Isoniazid) MEPAZINA (Pacatal) METIMAZOL (Tapazol) POLITIAZIDA (Renese) TOLBUTAMIDA (Orinase) TRANILCIPROMINA (Parnate) URETANO
5. Lesiones que simulan hepatitis viral: (39,3% de casos) con placas necróticas: 8,4% con necrosis extensa: 5,8% necrosis masiva: 25,1%	ACIDO P-AMINO SALICILICO (PAS) FENIL-ISOPROPIL-HIDRAZINA ISOCARBOXAZID (Marplán) IPRONIAZIDA (Marsilid) METAHEXAMIDA PIRAZINAMIDA (Aldinamida) ZOXAZOLAMINA (Flexín)
6. Esteatosis (0,8% de casos).	CLORTETRACICLINA (Aureomicina)

MEPAZINA (Pacatal)
 METIMAZOL (Tapazol)
 PERFENAZINA (Trilafón)
 PROCLORPERAZINA (Compazina)

2. **Lesión parenquimatosa (ictericia hepatocelular)**

ACIDO P-AMINO SALICILICO (PAS)

FENACEMIDA (Fenurone)

FENELZINA (Nardil)

FENILBUTAZONA (Butazolidina)

ISONIAZIDA (Nidrazid)

3. **Lesión mixta (ictericia "colangioliática")**

ACIDO P-AMINO SALICILICO (PAS)

ARSFENAMIDA (Salvarsán)

FENILBUTAZONA (Butazolidina)

Havens⁶⁶, inclusive, considera que algunos casos de hepatitis medicamentosa podrían corresponder a un mecanismo auto-inmunitario desencadenado directa o indirectamente, por la droga inculpada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) NARANJO, P. y BANDA DE NARANJO, E.: Inactivation of the antihistaminic drugs in the liver and in the gastrointestinal tract. *J. Allergy*, 24: 442, 1953.
- 2) FOUTS, J. R.: Factors influencing the metabolism of drug in liver microsomes. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 104: 875, 1963.
- 3) TUMEN, H. J., CAIN, J. C., HAUBRICH, W. S., MELLINKOFF, S. M. y MENDELLOFF, A. I.: Hepatic reactions to drugs. *J. A. M. A.*, 191: 405, 1965.
- 5) POPPER, H., RUBIN, E., GARDIOL D., SCHAFFNER, F. y PARONETTO, F.: Drug-induced liver disease. *Arch. Int. Med.*, 115: 128, 1965.
- 6) DUCCI, H.: Contributions of laboratory to differential diagnosis of jaundice, *J. A. M. A.*, 135: 694, 1947.
- 7) LINDEN, S. J., LEIFER, E.: Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *New Eng. J. Med.*, 268: 525, 1963.
- 8) BLOODWORTH, J. M. B., Jr., y HAMWI, G. J.: Histopathologic lesions associated with sulfonyleurea administration. *Diabetes*, 10: 90, 1961.
- 9) SCHULTZ, J. C. y colab. Fatal liver disease after intravenous administration of tetracycline in high dosage. *New Eng. J. Med.*, 269: 999, 1963.
- 10) ZIMMERMAN, H. J.: Clinical and laboratory manifestations of hepatotoxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 104: 954, 1963.
- 11) DRILL, V. A.: Pharmacology of hepatotoxic agents *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 104: 858, 1963.
- 12) DRILL, V. A.: Hepatotoxic agents: mechanism of action and dietary interrelationship. *Pharmacol. Rev.*, 4: 1, 1952.
- 13) KLATSKIN, G.: Toxic hepatitis. En: *Diseases of the liver*. L. Schiff, Ed. J. B. Lippincot, Co., Philadelphia, Pa., 1956.
- 14) POPPER, H. y SCHAFFNER, F.: *Liver: structure and function*. The Blakiston Division, McGraw-Hill, New York, N. Y., 1957.
- 15) DRILL, V. A.: Toxic liver injury. In *liver function*. R. W. Brauer, Ed. American Institute of Biological Sciences Publication, Nº 4, Waverly Press, Baltimore, Md., 1958.
- 16) POPPER, H., y SCHAFFNER, F.: Drug induced hepatic injury. *Ann. Int. Med.*, 51: 1230, 1959.
- 17) HARTROFT, W. S.: Experimental hepatic injury. En: *Diseases of the liver*. L. Schiff, Ed. J. B. Lippincot Co., Philadelphia, Pa. 1956.
- 18) HIMSWORTH, H. P.: *Lectures on the liver and its diseases*. Harvard Press., Cambridge, Mass., 1947.

- 19) POPPER, H. y colab.: Mechanism of intrahepatic cholestasis in drug induced hepatic injury, *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **104**: 988, 1963.
- 20) SHAY, H., y SIPLET, H.: Study of chlorpromazine jaundice, its mechanism and prevention: special reference to serum alkaline phosphatase and glutamic oxalacetic transaminase, *Gastroenterology*, **32**: 571, 1957.
- 21) KORY, R. C. y colab.: Six-month evaluation of anabolic drug, norephandroline, in underweight persons: II. Bromsulphalein (BSP) retention and liver function, *Am. J. Med.*, **26**: 243, 1959.
- 22) WAITZKIN, L.: Hepatic dysfunction due to chlorpromazine hypersensitivity, *Ann. Int. Med.*, **49**: 67, 1958.
- 23) CANNEMEYER, W., THOMPSON, J. R. y LICHTENSTEIN, M. R.: Severe paraaminosalicylic acid hypersensitivity: blood and lymph node studies, *Blood*, **10**: 62, 1955.
- 24) NORREDAM, K.: Chlorpromazine jaundice of long duration, *Acad. Med. Scand.*, **174**: 163, 1963.
- 25) PAINE, D.: Fatal hepatic necrosis associated with aminosalicylic acid: review of literature and report of case, *J. A. M. A.*, **167**: 286, 1958.
- 26) HERBUT, P. A. y SCARICACIOTTOLI, T. M.: Diffuse hepatic necrosis caused by sulfadiazine, *Arch. Path.*, **40**: 94, 1946.
- 27) HARTROFT, W. S.: Experimental reproduction of human hepatic disease. En: *Progress in liver diseases*, pp. 68-85, H. Popper y F. Schaffner, Ed. Grune & Stratton, New York, N. Y., 1961.
- 28) SHEEHAN, H. L.: Pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning, *J. Obstet. Gynec. Brit. Comm.*, **47**: 49, 1940.
- 29) GILBERT, E. F., DaSILVA, A. Q., y QUEEN, D. M.: Intrahepatic cholestasis with fatal termination following norethandrolone therapy, *J. A. M. A.*, **185**: 538, 1963.
- 30) FRIES, J. y SIRAGANINAN, R.: Sulfonamide hepatitis, *New Eng. J. Med.*, **274**: 95, 1966.
- 31) GUERRA, F. DE FREITAS, O. N., DACORSO FILHO, P.: Hepatite tóxica no decurso do tratamento anti-esquistosomótico pelos antimoniais. *Hospital*, **67**: 452, 1965.
- 32) WERTHER, J. L. y KORELITZ, B. I.: Chlorpromazine jaundice: Analysis of 22 cases, *Am. J. Med.*, **22**: 351, 1957.
- 33) KAHN, M., y PEREZ, V.: Jaundice associated with administration of iproniazid report of nine cases, *Am. J. Med.*, **25**: 898, 1958.
- 34) BRODSKY, I., y colab.: Fibrosis of central and hepatic veins, and perisinusoidal spaces of liver following prolonged administration of urethane, *Am. J. Med.*, **30**: 976, 1961.
- 35) ORENTREICH, N. y BERGER, R. A.: Liver function studies. *Arch. Int. Med.*, **115**: 124, 1965.
- 36) SMETANA, H. F.: The histopathology of drug-induced liver disease. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **104**: 821, 1963.
- 37) SCHAFFNER, F. y KNIFFEN, J. C.: Electron microscopy as related to hepatotoxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **104**: 847, 1963.
- 38) REES, K. R. y SCHOTLANDER, V. L.: Fat accumulation in acute liver injury. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **104**: 905, 1963.
- 39) MAGEE, P. N.: Experimental toxic liver injury by some nitrosamines *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **104**: 916, 1963.
- 40) POPPER, H., SCHAFFNER, F., RUBIN, E., BARKA, T., y PARONETTO, F.: Mechanisms of intrahepatic cholestasis in drug-induced hepatic injury. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **104**: 988, 1963.
- 41) ARIAS, I. M.: Effects of a plant acid (icterogenin) and certain anabolic steroids on the hepatic metabolism of bilirubin and sulfobromophthalein (BSP). *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **104**: 1014, 1963.
- 43) BRODY, T. M.: Some aspects of experimental carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, **104**: 1065, 1963.

- 44) TICKTIN, H. E.: Effects of some antimicrobial agents on the liver. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 104: 1080, 1963.
- 45) COOK, G. C., y SHERLOCK, S.: Jaundice and its relation to therapeutic agents. *Lancet*, I: 175, 1965.
- 46) KLATSKIN, G.: Toxic hepatitis. En: *Diseases of the liver*. With a forward by Cecil J. Watson, 2nd ed., Ed. L. Schniff, 916 pp., Philadelphia, 1963, pp. 453-538.
- 47) TISDALE, W. A.: Focal hepatitis, fever and skin rash following therapy with sulfamethoxypyridazine, long-acting sulfonamide. *New Eng. J. Med.*, 258: 687, 1958.
- 48) RODGERS, J. B., MALLORY, G. K. y DAVIDSON, G. W.: Massive liver cell necrosis: retrospective study. *Arch. Int. Med.*, 114: 637, 1964.
- 49) KLATSKIN, G., HEAVENS, W. P., Jr., POPPER, H., SCHAFFNER, E. y SHAY, H.: Iatrogenically induced liver disease. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 37: 767, 1961.
- 50) POST, J. M., HIMES, B., KLEIN, A., y HOFFMAN, J.: Response of the liver to injury: effects of growth hormone upon acute carbon tetrachloride poisoning. *A. M. A. Arch. Pathol.*, 64: 278, 1957.
- 51) BAIRD, W. R. y HULL, J. G.: Cholestatic jaundice from tolbutamide. *Ann Int. Med.* 53: 194, 1960.
- 52) SHAY, H., y SUN, D. C. N.: Massive necrosis of the liver following iproniazid. *Ann. Int. Med.*, 49: 1246, 1958.
- 53) RANDOLPH, H. y JOSEPH, S.: Toxic hepatitis with jaundice occurring in a patient treated with isoniazid. *J. A. M. A.*, 152: 38, 1953.
- 54) SJAUKES, P.: Clinical picture resembling infectious mononucleosis caused by para-aminosalicylic acid. *Nederl. Tijdsch. Geneesk.*, 3: 2001, 1952.
- 55) BRICK, I. B. y BURKLEY, S. V.: Prolonged jaundice occurring during chlorpromazine administration. *Gastroenterology*, 33: 192, 1957.