

Hepatitis inducida por tóxicos

FORMAS CRÓNICAS

EPIDEMIOLOGÍA *pág. 183*

MECANISMOS TOXICIDAD *pág. 190*

FORMAS CLÍNICAS AGUDAS *pág. 197*

MIGUEL FERNÁNDEZ-BERMEJO,
PILAR ROBLEDO
Y JOSÉ MARÍA MATEOS
Unidad de Aparato Digestivo.
Hospital San Pedro de Alcántara.
Cáceres. España.

Formas crónicas. Tratamiento

Puntos clave

Las hepatopatías crónicas producidas por tóxicos tienen una amplia variabilidad de formas clínicas e histológicas.

No existe ningún parámetro clínico, analítico ni histológico específico de hepatitis tóxica y sólo el antecedente de la administración del fármaco o exposición al tóxico va a permitirnos distinguir este origen de otras hepatopatías como las autoinmunes.

Las hepatopatías crónicas tóxicas suelen tener un curso silente y pueden progresar a una cirrosis hepática con hipertensión portal como consecuencia de la evolución de dichas lesiones.

Aunque la mayoría de tóxicos produce una lesión característica, existen otros que pueden estar implicados en el desarrollo de distintos tipos de lesiones.

La retirada del tóxico es el factor más importante en el manejo de estas hepatopatías, aunque no siempre se consigue revertir la lesión hepática.

La clínica y las alteraciones bioquímicas presentes en las lesiones hepáticas producidas por tóxicos dependen del patrón de lesión histológica y su gravedad. El patrón de lesión producida por fármacos depende del tipo celular afectado de forma predominante¹ (tabla 1). Aunque el hepatocito suele ser la célula diana, otras células (epitelio biliar, sinusoidales, endoteliales, etc.) pueden resultar lesionadas de forma aislada o conjuntamente. Algunos fármacos pueden asociarse con cambios inflamatorios crónicos en la histología hepática y un síndrome clínico parecido a las hepatitis autoinmunes, mientras otros pueden causar lesión del endotelio o trombosis que lleva a alteraciones vasculares, como la enfermedad venooclusiva o el síndrome de Budd-Chiari. En algún caso, el mecanismo reparador provoca una grave alteración de la arquitectura normal hepática o incluso cirrosis. Posteriormente, generalmente años después, el hígado puede presentar tumores benignos o malignos. El resultado es que la enfermedad hepática producida por fármacos puede manifestarse simulando casi todos los síndromes hepáticos crónicos conocidos. De hecho, en cualquier forma de hepatitis crónica no viral, sobre todo con rasgos de autoinmunidad, debe sospecharse la hepatotoxicidad como la causa.

En general, en el tratamiento de la lesión hepática producida por tóxicos la medida más importante es la suspensión del tóxico sospechoso de producir la lesión. Si la lesión crónica evoluciona a cirrosis o se desarrollan tumores hepáticos, las medidas terapéuticas dependen del estado de la función hepática del paciente.

Hepatitis crónica activa

Los fármacos pueden producir lesiones hepáticas crónicas que muestran características similares a las hepatitis virales o autoinmunes.

Tabla 1. Lesiones hepáticas crónicas y principales fármacos implicados

Hepatitis crónica

Ácido valproico, amiodarona, halotano, isoniazida, metotrexato, nitrofurantoina, minociclina

Colestasis crónica

Amoxicilina-ácido clavulánico, doxiciclina, antidepresivos tricíclicos, clorpromacina, floxuridina

Hepatitis granulomatosa

Allopurinol, carbamazepina, sulfonamidas, penicilamina, diltiazem

Esteatosis

Corticoides, metotrexato

Fosfolipidosis y esteatohepatitis

Amiodarona, nifedipino, diltiazem, tamoxifeno

Enfermedades vasculares

Anticonceptivos orales, azatioprina, antineoplásicos, estrógenos, andrógenos, tamoxifeno

Tumores

Andrógenos, estrógenos, anticonceptivos orales

Existen varias combinaciones y diferentes grados de necrosis, inflamación y fibrosis. Cursan con una elevación moderada de transaminasas, hiperglobulinemia y, en ocasiones, puede detectarse la presencia de autoanticuerpos^{2,3}. Se han descrito varios tipos de hepatitis crónicas⁴⁻⁶.

Hepatitis crónica tipo I

Síndrome parecido a la hepatitis autoinmune clásica o tipo I. Los fármacos implicados inclu-

Lectura rápida



La afectación del hígado por tóxicos es muy variada y pueden resultar dañados tanto los hepatocitos como los demás tipos celulares (epitelio biliar, sistema vascular, sinusoides, etc.).

Algunas hepatopatías crónicas por tóxicos pueden simular hepatitis autoinmunes, con detección de los mismos autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia e histología similar.

Existen 2 formas de colestasis crónica: colestasis intrahepática crónica o ductopénica y esclerosis biliar. En la colestasis crónica por fármacos el aumento de fosfatasa alcalina y de gammaglutamiltransferasa puede persistir durante más de 6 meses después de suspender el fármaco.



yen la metildopa, la nitrofurantoína, el diclofenaco, la fenitoína, el propiltiouracilo y el éxtasis.

Hepatitis crónica tipo II

Aparece cuando los fármacos que conducen a una hepatitis aguda o crónica se acompañan de marcadores de autoinmunidad diferentes del tipo I. Los autoanticuerpos son similares a los de la hepatitis autoinmune tipo II y se dirigen contra el componente microsomal. Se incluyen la fenitoína, la dihidralazina y el ticrinafen.

Hepatitis crónica tipo III

Cuando la lesión histológica es similar pero sin marcadores de autoinmunidad. Es un tipo más indefinible de lesión que puede verse en asociación con lisinopril o sulfamidas.

La hepatitis crónica presenta una clínica inicial insidiosa y gradual de fatiga y anorexia (tabla 2). Predomina en mujeres, con presencia de marcadores serológicos de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso), hipergammaglobulinemia y alteraciones histológicas compatibles con hepatitis autoinmune². Los anticuerpos carecen de especificidad, se observan con distintos fármacos y desaparecen lentamente tras la interrupción del tratamiento. Las manifestaciones clínicas oscilan desde alteraciones moderadas en la bioquímica hepática a cirrosis establecida con las complicaciones de la hipertensión portal. El tratamiento consiste en la retirada del agente sospechoso. Tras la retirada se produce una mejoría notable en 1-4 semanas. En los pacientes en los que la lesión no mejora a pesar de suprimir el tóxico, puede intentarse el tratamiento con corticoides⁷.

Colestasis crónica

Se han descrito 2 formas de colestasis crónica: colestasis intrahepática crónica y esclerosis biliar.

Colestasis intrahepática crónica

Tiene escasas manifestaciones clínicas y suele presentarse con lesiones semejantes a la cirrosis biliar primaria (CBP)^{4,6}. La destrucción ductal

Tabla 2. Características de la hepatitis autoinmune producida por fármacos

Predominio sexo femenino
Clínica inicial inespecífica
Hipergammaglobulinemia
Presencia de autoanticuerpos (ANA, ASMA)
Resolución tras suprimir el tóxico

y la inflamación portal son menos prominentes que en la CBP, y con ausencia de anticuerpos antimitocondriales.

La colestasis crónica puede evolucionar desde una colestasis aguda, de tal manera que el aumento de la fosfatasa alcalina y la gammaglutamiltransferasa persisten durante más de 6 meses después de interrumpir el tratamiento con el fármaco causante. La mayoría de casos se resuelve con la eliminación del fármaco, aunque en determinados casos se requieren varios meses hasta la normalización de las pruebas de función hepática. Algunos pacientes pueden desarrollar un cuadro de cirrosis biliar secundaria y fallo hepático⁸.

Los fármacos implicados en la hepatitis colestásica crónica incluyen amitriptilina, ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, carbamacepina, eritromicina, haloperidol, imipramina, arsenicales orgánicos, fenitoína, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, anticonceptivos orales y esteroides anabolizantes^{9,10}.

Se han publicado casos con resultados prometedores del ácido ursodesoxicólico en el tratamiento de la colestasis provocada por amoxicilina-ácido clavulánico¹¹. La colestasis suele resolverse espontáneamente, aunque puede tardar meses o años y raramente se desarrolla una cirrosis biliar.

Esclerosis biliar

Se producen lesiones esclerosantes de los conductos biliares extrahepáticos o conductos intrahepáticos de gran calibre. La colangiografía muestra lesiones similares a las observadas en la colangitis esclerosante primaria⁶. La toxicidad que afecta el árbol biliar se observa tras el tratamiento del carcinoma metastásico con floxuridina¹². Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso e ictericia. El único tratamiento es la interrupción de la infusión de floxuridina. Aunque en algunos casos las estenosis de los conductos biliares son reversibles, puede ser necesaria la dilatación endoscópica o colocación de prótesis en los conductos afectados¹³.

Granulomas

Los fármacos son una de las causas más frecuentes de granulomas no caseificantes en el hígado¹⁴. Se localizan en las áreas portal y periportal. Pueden asociarse a hepatitis granulomatosa o colestasis, pero suelen ser silentes. Los pacientes pueden presentarse con febrícula o fatiga. La ictericia es rara. En ocasiones pueden formar parte de una reacción de hipersensibilidad generalizada. Los granulomas hepáticos se originan por múltiples fármacos: alopurinol, car-

bamazepina, amiodarona, diazepam, isoniácida, metildopa, sulfonamidas, sulfonilureas^{6,14,15}.

Hepatopatías por depósito

Esteatosis

La esteatosis que se observa en la hepatotoxicidad crónica por fármacos es predominantemente macrovesicular y con una afectación menos grave, en contraste con la esteatosis microvesicular que se observa en las lesiones agudas. La manifestación clínica más común es la hepatomegalia. Las transaminasas se elevan moderadamente. La esteatosis puede permanecer asintomática o evolucionar a cirrosis e insuficiencia hepática¹⁶⁻¹⁸. Los tóxicos implicados en este tipo de lesión incluyen los corticoides, valproato, amiodarona, metotrexato, nifedipino, minociclina y la nutrición parenteral.

Fosfolipidosis

Consiste en la acumulación de fosfolípidos en los lisosomas de hepatocitos y células de Küpfer¹⁹. Las manifestaciones clínicas son mínimas y se basan en la presencia de hepatomegalia y mínimas alteraciones de la bioquímica hepática²⁰. Se han descrito con el uso de amiodarona, amitriptilina, clorpromacina y cloroquina²¹. Después de suprimir el fármaco responsable, la fosfolipidosis desaparece lentamente debido a la disolución lenta de los complejos fármaco-fosfolípido.

Esteatohepatitis

Junto a las vesículas de grasa se observan fenómenos de necrosis focal, infiltrado inflamatorio y cuerpos de Mallory, similares a las lesiones de la hepatopatía alcohólica^{4,6}. La clínica es variable, con ligera elevación de transaminasas y hepatomegalia asintomática. Se puede desarrollar en pocos meses una cirrosis con fallo hepático. La esteatosis macrovesicular inducida por tóxicos puede ser el precursor de la cirrosis en pacientes que son alcohólicos o diabéticos obesos²². Se desarrolla con la toma de ácido valproico, nifedipino, glucocorticoides, tamoxifeno y amiodarona²⁰.

Cirrosis hepática

La cirrosis hepática puede desarrollarse como consecuencia de la evolución de otras lesiones hepáticas o bien a través de mecanismos directos de los fármacos que conducen a la fibrosis y cirrosis. Suele cursar de forma silente hasta que la fibrosis se ha desarrollado, con la aparición de la clínica de hipertensión portal. El meto-

trexato, la metildopa, la isoniácida y el ticlofen pueden desarrollar cirrosis^{3,23}.

En estos pacientes, al igual que en los pacientes con artritis reumatoide que toman metotrexato²⁴, puede ser útil el seguimiento periódico con control de las transaminasas. El uso de ácido fólico en pacientes que reciben tratamiento con metotrexato reduce el riesgo de hepatotoxicidad sin disminuir su eficacia²⁵. Para prevenir el desarrollo de cirrosis indolente se recomienda realizar una biopsia hepática cada 2 años o cada 4.000 mg de dosis acumulada de metotrexato²⁶.

Lesiones vasculares hepáticas

Los fármacos y sustancias químicas pueden causar lesiones en todo el sistema vascular hepático.

Síndrome de Budd-Chiari

También se denomina trombosis de las venas suprahepáticas. Puede presentarse como complicación de ingesta de hepatotóxicos. La gravedad de los síntomas dependerá de la extensión de la afectación y de la velocidad de instauración de la trombosis venosa. La presentación clínica crónica semeja una cirrosis descompensada. Sin tratamiento adecuado puede evolucionar a hipertensión portal y fallo hepático²⁷. Se ha relacionado con la ingesta de anticonceptivos orales²⁸.

Enfermedad venooclusiva hepática

Se caracteriza por una reducción de la luz de las pequeñas venas centrolobulillares, de naturaleza no trombótica, producida por la presencia de tejido conjuntivo. Puede cursar de forma aguda y evolucionar a una insuficiencia hepática aguda o crónica, dando lugar a una fibrosis extensa y cirrosis. Suele asociarse con la ingesta de azatioprina²⁹, contraceptivos orales, vitamina A, tetraciclina y la quimioterapia con ciclofosfamida³⁰⁻³². La prevención de la enfermedad venooclusiva que aparece en un 10-30% de los trasplantes de médula ósea está en estudio. La infusión con glutathione se ha mostrado eficaz en estudios experimentales³³.

Peliosis hepática

Consiste en la presencia de pequeñas cavidades que contienen sangre, rodeadas de hepatocitos y distribuidas difusa y aleatoriamente por el hígado. Suelen cursar de forma asintomática, pero pueden manifestarse con ictericia, hepatomegalia, hipertensión portal y, si se produce la rotura, con hemoperitoneo. Puede ser causada por la ingesta crónica de anovulatorios orales, andrógenos, tamoxifeno y azatioprina^{6,34}.

Lectura rápida



La esclerosis biliar producida por tóxicos puede producir estenosis. Cuando las estenosis de los conductos biliares no desaparecen con la retirada del fármaco pueden precisarse la dilatación endoscópica o la implantación de prótesis.

La mayoría de los granulomas hepáticos se producen por fármacos y generalmente cursan de forma asintomática.

La esteatohepatitis inducida por tóxicos, que habitualmente es asintomática, puede ser el precursor de la cirrosis en pacientes alcohólicos o diabéticos obesos.

La asociación de ácido fólico durante el tratamiento con metotrexato reduce el riesgo de hepatotoxicidad sin disminuir su eficacia.



Lectura rápida



La evolución de las lesiones hepáticas crónicas puede dar lugar a cirrosis, pero algunos fármacos, como el metotrexato, son capaces de producirla por acción directa.

Las lesiones sobre el sistema vascular incluyen el síndrome de Budd-Chiari, la enfermedad venooclusiva y la peliosis hepática.

La relación del adenoma y el carcinoma hepatocelular con los esteroides anabolizantes y los anticonceptivos orales ha sido bien establecida.

Tumores

Se han descrito tanto neoplasias benignas como malignas. Siempre tardan en aparecer, y en el período de latencia entre la exposición al tóxico y su diagnóstico los pacientes suelen tener una función hepática aparentemente normal.

Tumores benignos

Adenoma hepatocelular. Es un tumor benigno del hígado con hepatocitos de aspecto normal, no se encuentran conductos biliares y suele estar rodeado de una cápsula. El resto del hígado es normal. Mayoritariamente cursan de forma asintomática y se descubren mediante una ecografía abdominal realizada por otros motivos. Tras la retirada del fármaco suelen disminuir de tamaño. Se recomienda la resección hepática porque puede ser difícil el diagnóstico diferencial con los carcinomas, ocasionalmente pueden sangrar y se han descrito casos de degeneración en carcinomas³⁵. Se relaciona con la ingesta crónica de anticonceptivos orales y esteroides anabolizantes³⁶.

Hiperplasia nodular focal. Hay un área irregular central cicatrizada con conductos biliares hiperplásicos y nódulos hepatocelulares, pero no está encapsulado. Se descubre casualmente durante una ecografía abdominal realizada por razones no relacionadas. La resonancia magnética es el método de elección para realizar el diagnóstico. Las formas pequeñas y asintomáticas pueden controlarse con ecografías periódicas, ya que la hiperplasia nodular focal no evoluciona a carcinoma y excepcionalmente puede producirse una hemorragia. Uno de los fármacos más frecuentemente implicado, junto con los anticonceptivos orales, es la azatioprina.

Tumores malignos

Hepatocarcinoma. Los tóxicos principalmente implicados en la etiología del hepatocarcinoma incluyen aflatoxinas, contraceptivos orales y alcohol. El riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma aumenta con la administración prolongada de esteroides anabolizantes y anticonceptivos orales³⁷. El carcinoma aparece en pacientes jóvenes, sin evidencia de hepatopatía crónica o cirrosis y con valores normales o moderadamente aumentados de alfafetoproteína.

Colangiocarcinoma

Angiosarcoma. Este raro tumor se ha asociado al uso de anabolizantes orales^{6,38}. El pronóstico es pésimo, con una expectativa de vida menor de 6 meses tras el diagnóstico.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

- Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000;**84**:1275-311.
- Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug induced autoimmune liver disease. En: Druwitt EL, Wiesner FH, Nishioka M, editors. *Autoimmune Liver Disease*, 2.ª ed. Amsterdam: Elsevier, 1998; p. 627-49.
- Lee WM. *N Engl J Med* 1995;**333**:1118-27.
- Zimmerman HJ. Drug-induced liver injury – clinical and pathological correlations in liver disease, AASLD Postgraduate Course, 1998; p. 252.
- Speeg KV, Bay MK. Prevention and treatment of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; **24**:1047-64.

6. Zimmerman HJ, Lewis JH. Chemical and toxin-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:1027-45.
7. Marino G, Zimmerman HJ, Lewis JH. Management of drug-induced liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3:38-48.
8. Moradpour D, Altorfer J, Flury R, et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1437-41.
9. Larrey D, Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988;2:423-52.
10. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug and chemical induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 1999;3:433-64.
11. Kastinelos P, Vasilidis T, Xiarchos P, et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxicillin-clavunate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12: 365-8.
12. Bolton JS, Bowen JC. Biliary sclerosis associated with hepatic artery infusion of floxuridine. *Surgery* 1986;99:119-22.
13. Siegel JH, Ramsey WH. Endoscopic biliary stent placement for bile duct stricture after hepatic artery infusion of 5-FUDR. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:673-6.
14. Ishak KG, Zimmerman HJ. Drug-induced and toxic granulomatous hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1988;2:463-80.
15. Harrison RF, Elias E. Amiodarone-associated cirrhosis with hepatic and lymph node granulomas. *Histopathology* 1993; 22:80-2.
16. Rigas B, Rosenfeld LE, Barwick KW, et al. Amiodarone hepatotoxicity: a clinicopathologic study of five patients. *Ann Intern Med* 1986;104:348-51.
17. Morelli S, Guido V, De Marzio P, et al. Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991; 78:291-4.
18. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989;9:679-85.
19. Somani P, Bandyopadhyay S, Klaunig JE, Gross SA. Amiodarone and desethylamiodarone induced myelinoid inclusions bodies and toxicity in cultured rats hepatocytes. *Hepatology* 1990;11:81-92.
20. Guigui B, Perrot S, Berry JP, et al. Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: a morphological alteration independent of pseudoalcoholic liver disease. *Hepatology* 1988; 8:1063-8.
21. Poucell S, Ireton J, Valencia-Mayoral ED, et al. Amiodarone-associated phospholipidosis and fibrosis of the liver. *Gastroenterology* 1984;86:926-36.
22. ●● Zimmerman HJ. **Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver, 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 1999.**
23. Beyeler C, Reichen J, Thomann SR, et al. Quantitative liver function in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: A longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1997;36:338-44.
24. Kremer JM, Furst DE, Weinblatt ME, Blotner SD. Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: prospective analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:459-61.
25. Morgan SI, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:833-41.
26. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:883-915.
27. Orloff MJ, Johansen KH. Treatment of Budd-Chiari syndrome by side-to-side portacaval shunt: experimental and clinical results. *Ann Surg* 1978;188:494-512.
28. Lewis JH, Tice HL, Zimmerman HJ. Budd-Chiari syndrome associated with oral contraceptive steroids. Review of treatment of 47 cases. *Dig Dis Sci* 1983;28:673-83.
29. Lemley DE, DeLacy LM, Seeff LB, Ishak KG, Nashel DJ. Azathioprine induced hepatic veno-occlusive disease in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:342-6.
30. Valla D, Le MG, Poynard TM, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case control study. *Gastroenterology* 1986;90:807-11.
31. Zafrani ES, Pinaudeau Y, Dhumeau D. Drug-induced vascular lesions of the liver. *Arch Intern Med* 1983;143:495-502.
32. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118:255-67.
33. Wang X, Kanel GC, DeLeve LD. Support of sinusoidal endothelial cell glutathione prevents hepatic veno-occlusive disease in the rat. *Hepatology* 2000;31:428-34.
34. Ishak KG, Zimmerman HJ. Morphologic spectrum of drug-induced hepatic disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:759-86.
35. Janes CH, McGill DB, Ludwig J, Krom RA. Liver cell adenoma at the age of 3 years and transplantation 19 years after development of carcinoma: a case report. *Hepatology* 1993; 17:583-5.
36. Mays ET, Christopherson W. Hepatic tumors induced by sex steroids. *Semin Liver Dis* 1984;4:147-57.
37. Ishak KG, Zimmermann HJ. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. *Semin Liver Dis* 1987;7:230-6.
38. Falk H, Thomas LB, Popper H, Ishak KG. Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet* 1979;24:1120-3.

Bibliografía recomendada

Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000;84:1275-311.

Se discute la incidencia creciente, diagnóstica, factores de riesgo y presentaciones clínicas en la hepatotoxicidad por fármacos. El autor destaca las novedades en el campo de la hepatotoxicidad y recientes publicaciones e informes.

Zimmerman H.J. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver, 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 1999.

Se trata de la segunda edición de este libro clásico que proporciona una visión global comprensiva de la enfermedad hepática inducida por tóxicos, publicado poco antes de la muerte de su autor.