

Hepatotoxicidad asociada a hierbas y productos nutricionales de origen botánico.

Edgardo Mengual-Moreno¹, Maribel Lizarzábal-García², Ileana Hernández-Rincón¹ y María De Freitas Barboza-Nobrega³.

¹Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales, Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela.

²Postgrado de Gastroenterología del Hospital Universitario de Maracaibo, Maracaibo-Venezuela.

³Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela.

Palabras clave: Hepatotoxicidad; hierbas; botánicos; Herbalife; Hydroxycut.

Resumen. Las hierbas y otros productos de origen botánico, han sido utilizados por siglos en diversas culturas con fines medicinales y dietéticos. Contrario a la creencia de ser productos naturales y seguros, su potencial hepatotóxico es reconocido en diversos estudios a nivel mundial, lo que constituye un problema de salud que amerita mayor atención. La prevalencia reportada de hepatotoxicidad asociada a productos botánicos es variable y depende de diversos factores como población estudiada, período y diseño del estudio. Se han reportado un total de 60 productos a base de hierbas con fines medicinales y dietéticos, que pueden causar lesión hepática; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico no está completamente dilucidado. Su cuadro clínico y características histológicas, no difieren de la lesión hepática asociada a medicamentos y la mayoría de los pacientes tienen un patrón de lesión hepatocelular. El diagnóstico se hace por exclusión, representando un desafío clínico importante, por lo que resulta fundamental la sospecha clínica y el diagnóstico diferencial de otras patologías agudas y crónicas. De allí que las investigaciones futuras están orientadas a mejorar los métodos diagnóstico existentes e introducir nuevas tecnologías toxicológicas, genéticas e inmunológicas. El manejo es complejo y representa un reto para el especialista puesto que no existe antídoto; el manejo se basa en suspender el uso del producto y en el tratamiento sintomático que disminuya la progresión a la falla hepática aguda fulminante.

Herbals and herbal nutritional products hepatotoxicity

Invest Clin 2015; 56(3): 320 - 335

Keywords: Hepatotoxicity; herbs; botanicals; Herbalife; Hydroxycut.

Abstract. Herbs and other botanicals have been used in different cultures with medicinal and dietary purposes for centuries. Contrary to the belief of being natural and safe products, their hepatotoxic potential is recognized in several studies worldwide, and represent a health problem that deserves greater attention. The reported prevalence of hepatotoxicity associated with botanicals is variable and depends on various factors such as population, period and design of the study. There have been reports of a total of 60 products with herbal medicinal and dietary purposes, which may cause liver damage; however, the pathophysiological mechanisms involved are not fully elucidated. Their clinical and histological features, not unlike liver injury associated with drugs in most patients, have a pattern of hepatocellular injury. Diagnosis is by exclusion, and represents a clinical challenge. It is essential the clinical suspicion and the differential diagnosis with other acute and chronic conditions. Hence, future researches are aimed at improving existing diagnostic methods and introducing new toxicological, genetic and immunological technologies. Treatment is complex and presents a challenge for the specialist, as there are no antidotes. Management based on the discontinued use of the product and in the symptomatic treatment, decreases the progression to an acute fulminant hepatic failure.

Recibido: 29-06-2014 Aceptado: 15-01-2015

INTRODUCCIÓN

Las hierbas y otros productos de origen botánico han sido utilizados por siglos en diversas culturas, principalmente la oriental (1). En occidente, es un fenómeno relativamente reciente cuyo uso ha aumentado hasta superar a los medicamentos convencionales (2). El uso de productos de la medicina complementaria y alternativa en los Estados Unidos, se estima que supera el 40%, con ganancia promedio anual de 17 mil millones de dólares (3).

Las hierbas son consideradas por la agencia de Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés), en los Estados Unidos, como suplementos nutricionales que contienen una mezcla de ingredientes químicos orgánicos como vitaminas, minerales, botánicos, aminoácidos, enzimas, metabolitos y partes de plantas con efecto medicinal como hojas, tallos, flores, raíces y semillas (4). En tal sentido, están regulados de manera diferente, por

lo que sus fabricantes no necesitan tener aprobación previa para su comercialización, ni pruebas de seguridad y eficacia preclínica comprobada, por ser considerados como “naturales” y “seguros” (5).

Estos productos “naturales” son utilizados para diferentes fines, por ejemplo para promover la pérdida de peso, aumento de masa muscular, mejoría de síntomas de climaterio, como laxante, en el tratamiento de enfermedades hepáticas (6,7). Estudios controlados demostraron que son eficaces y seguros en el tratamiento de hepatopatías agudas y crónicas, incluyendo a la *Silimarina* (8) como un anti-fibrosis hepática, la *Phyllanthus amarus* (9) como un antiviral en hepatitis B crónica y la *Gliciricina* (10) en hepatitis autoinmune.

No obstante y contrario a la creencia de que son productos naturales y seguros, los potenciales hepatotóxicos de las hierbas son reconocidos en diversos estudios a nivel mundial (11,12), lo que constituye un problema de salud que amerita

mayor atención por parte de los entes reguladores, por el creciente aumento en la comercialización de dichos productos y por su potencial de causar efectos secundarios. La presente revisión tiene como objeto hacer un recuento acerca de los efectos hepatotóxicos de las hierbas y otros productos de origen botánico, que han sido reportados.

EPIDEMIOLOGIA

No existen estudios que describan exclusivamente la prevalencia e incidencia de lesiones hepáticas inducidas por hierbas u otros productos botánicos. La mayor parte de la data disponible está basada en el registro prospectivo y retrospectivo de lesiones hepáticas asociadas a medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés). Sin embargo, en varios de estos registros se describen algunos casos de hepatotoxicidad atribuible al consumo de productos de herbostería, a partir de los cuales pudiera inferirse la magnitud de la hepatotoxicidad asociada al uso de hierbas medicinales en la práctica clínica. En la

Tabla I se muestra un resumen de tales casos y el porcentaje que éstos representan del total de casos de hepatotoxicidad. No obstante, estas cifras deben ser interpretadas con cautela, debido a la probable subestimación de la magnitud del evento real.

La prevalencia de hepatotoxicidad asociada a productos botánicos es variable y depende de factores como población estudiada, período y diseño del estudio. En estudios multicéntricos y prospectivos en pacientes con DILI en los Estados Unidos y Europa, la prevalencia de hepatotoxicidad por productos botánicos osciló entre el 2 y 11% (13-16). En Asia, estudios con el mismo diseño reportaron una prevalencia superior al 70% (17,18), probablemente debido al mayor uso de esos productos. En Estados Unidos, en un estudio retrospectivo de pacientes con falla hepática fulminante, la proporción de casos asociados al uso de hierbas fue muy variable y osciló entre 5,1 y 50% (19-21). Sorprendentemente, en la India la prevalencia fue baja (1,3%) a pesar del uso tradicional de hierbas, pero con un porcentaje de mortalidad superior al 50% (22).

TABLA I
PREVALENCIA DE HEPATOTOXICIDAD ASOCIADA A PRODUCTOS DE ORIGEN BOTÁNICO

Autor y año	País	Número de pacientes, período y diseño de investigación	Hepatotoxicidad por hierbas (%)	Porcentaje de casos (%) según patrón histológico, tipo de lesión y/o curso clínico
Ibáñez 2002	España	N=103, (1993-1998), población basada en DILI, prospectivo.	11	64 hepatocelular 18 mixto 18 colestásico
Estes 2003	Estados Unidos	N=20, (2001-2002), falla hepática fulminante, unicentro, retrospectivo.	50	60 a trasplante hepático
Russo 2004	Estados Unidos	N=270, (1990-2002), Falla hepática fulminante, retrospectivo.	5,1	100 sometidos a trasplante hepático
Andrade 2005	España	N=446, (1994-2004), DILI multicéntrico, prospectivo.	2	89 hepatocelular 11 colestásico 56 requirió hospitalización 11% falleció 33 recuperación espontánea

Cont ... TABLA I

Autor y año	País	Número de pacientes, período y diseño de investigación	Hepatotoxicidad por hierbas (%)	Porcentaje de casos (%) según patrón histológico, tipo de lesión y/o curso clínico
Wai 2007	Singapur	N=31, (2004-2006), DILI multicéntrico, prospectivo.	1	74 hepatocelular 19 colestásico 7 mixto
Chalasanani 2008	Estados Unidos	N=300, (2003-2008), DILI multicéntrico, prospectivo.	9	63 hepatocelular 17 colestásico 20 imixto 41 requirió hospitalización 6 falla aguda fulminante 9 cirrosis hepática
Reuben 2010	Estados Unidos	N=133, (1998-2007), Falla hepática fulminante, multicéntrica, prospectiva.	10	>90 hepatocelular 21 recuperación espontanea 50% sometido a trasplante hepático 29% muertes
Devarbhavi 2010	India	N=313, (1997-2008), DILI unicentro, retrospectivo.	1,3	50% mortalidad
Suk 2012	Corea	N=371, (2005-2007), DILI multicéntrico, prospectivo.	73	78% hepatocelular 10% colestásico 12% mixto 1,5% muerte o trasplante hepático
Björnsson 2013	Islandia	N=96, (2010-2011), DILI multicéntrico, prospectivo.	15,6	47% hepatocelular 6% colestásico 47% mixto

N=número total de casos de hepatotoxicidad estudiados. DILI: Drug Induced Liver Injury. Fuente: Extraído de la tabla de estudios de hepatotoxicidad por fármacos y productos botánicos, publicada por Buchorntavakul (105).

Etiopatogenia y presentación clínica

1. Hierbas asociadas a hepatotoxicidad.

Se ha reportado un total de 60 productos a base de hierbas con fines medicinales y dietéticos que pueden causar lesión hepática (23). La asociación con la posible hepatotoxicidad es controversial y discutible en vista de que los reportes han sido

aislados y deben ser interpretados con precaución (24). Los productos botánicos son generalmente mezclas de varios ingredientes o plantas cosechadas durante las diferentes estaciones y extraídos a través de diferentes procedimientos, lo que hace que la identificación de compuestos farmacológicos, activos y tóxicos, sea difícil. Además, se ha descrito la contaminación con microorganismos, aflatoxina, pesticidas y metales pesados (25).

TABLA II
REPORTE DE CASOS DE HEPATOTOXICIDAD ASOCIADA A HIERBAS CHINAS O
ASIÁTICAS, CONSUELA, GERMANDER Y CELIDONIA MAYOR

	Autor y año	Hierbas	Aplicación	Agente tóxico	Mecanismo de toxicidad	Presentación clínica
Hierbas chinas o asiáticas	Picciotto 1998	<i>Jim Bu Huan</i>	Sedante	<i>Lycopodium seratum</i>	Desconocido	Colestasis aguda y crónica, fibrosis
	Bajaj 2003	<i>Ma Huang</i>	Pérdida de peso	<i>Efedrina</i>	Inmunológico	Hepatitis aguda, hepatitis autoinmune
	Yoshida 1996	<i>Paeonia</i>	Dermatitis atópica	Desconocida	Desconocido	Hepatitis aguda, falla hepática fulminante
	Kamiyama 1997	<i>Dai Saiko To (TJ-S)</i>	Inmunoestimulante	<i>Scutellaria</i>	Desconocido	Hepatitis autoinmune
	Stickel 2000	<i>Sho Saiko To (TJ-S)</i>	Efermedades hepáticas crónicas	Desconocida	Desconocido	Hepatitis aguda o crónica
	Furukawa 2010	<i>Show Wu Pian</i>	Múltiple	<i>Poligonum multiflorum</i>	Desconocido	Hepatitis aguda
Consuela	Bach 1989	<i>Symphytum officinale</i>	Té de hierba, contaminación de flúor	alcaloides de pirrolizida tóxicos	Inhibición de citocromo P450 mediante toxicidad de alcaloides pirroles	enfermedad venosa-oclusiva
Germander	Goksu 2012	<i>Tencrium chamaedry</i>	Pérdida de peso	<i>Neo-clerodane diterpenoides</i>	Apoptosis de hepatocito	Hepatopatía aguda y crónicas, fibrosis
	Mattéi 1995	<i>Tencrium polium</i>	Antiinflamatorio	Desconocida	Desconocido	falla hepática fulminante
Celidonia mayor	Greving 1998	<i>Chelidoni um majus</i>	Dispepsia, síndrome de intestino irritable	Desconocida	Autoinmunidad idiosincrática	Colestasis crónica, fibrosis

Fuente: tabla publicada por Stickel y col (106), reorganizada con otros datos obtenidos de la misma fuente.

TABLA III
REPORTE DE CASOS DE HEPATOTOXIDAD ASOCIADA A HIERBAS KAVA, CHAPARRAL Y MISCELÁNEOS

	Autor y año	Hierbas	Aplicación	Agente tóxico	Mecanismo de toxicidad	Presentación clínica
Kava	Teschke 2010	<i>Piper methysticum rizona</i>	Ansiofítico	<i>Kava lactones</i>	Idiosincrática, dosis dependiente	Hepatopatía aguda y crónica, colestasis, falla hepática fulminante
Chaparral	Sheikh 1997	<i>Larrea trintata</i>	Antioxidante, tonificante, accidente ofídico	<i>Larrea tridentata</i>	Inhibición de la ciclooxigenasa y citocromo P450	Colestasis, colangitis y hepatopatía crónica
<i>Atractylis y calilepsis</i>	Larrey 1997	<i>Atractylis gummifera</i>	Antiemético, diurético, goma de mascar	<i>Atractylosides</i>	Inhibición de la gluconeogénesis mediante interferencia con la fosforilación oxidativa	Hepatitis aguda
	Mokhobo 1976	<i>Callilepsis laureola</i>	Múltiples	<i>Atractylosides</i>	Inhibición de la gluconeogénesis mediante interferencia con la fosforilación oxidativa	Hepatitis aguda
Misceláneos	Beuers 1991	<i>Cascara sagrada</i>	Laxante	<i>Anthracene glycosides</i>	Desconocido	Hepatitis colestásica
	Zimmerman 1995	<i>Aceite margosa</i>	Tonificante	<i>Azadirachza indica</i>	Daño mitocondrial	Síndrome de Reye
	Anderson 1996	<i>Aceite pennyroyal</i>	Abortivo, pesticida	<i>Menthofuran</i>	Depleción de glutatión mediante metabolitos electrófilos	Falla hepática fulminante
	Hamid 1997	<i>Palma enana americana</i>	Prostatitis	<i>Serrenoa repens</i>	Desconocido	Hepatitis leve
	Kapadia 1978	<i>Sassafras</i>	Té de hierbas	<i>Sassafras albidum</i>	Desconocido	Hepatocarcinogénesis (animales)
	Miller 1998	<i>Valeriana (45)</i>	Sedante	<i>Valeriana officinalis</i>	Desconocido	Hepatitis leve

Fuente: tabla publicada por Stickel y col (106), reorganizada con otros datos obtenidos de la misma fuente.

El mecanismo de la lesión hepática por productos de origen botánico no está completamente dilucidado, en la mayoría de los casos es idiosincrásica, por lo que el cuadro clínico y la histología, no es diferente a la lesión hepática asociada a medicamentos; la mayoría de los pacientes tienen un patrón de lesión hepatocelular.

Entre las hierbas consideradas por el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos(23), se describen: *Jin Bu Huan* (26), *Ma Huang* (27), *Paeonia* (28), *Dai Saiko To* (29), *Sho Saiko To* (30) y *Shou Wu Pian*

(31) (Hierbas Chinas o asiáticas), *Consuelda* (32), *Germander* (33,34), *Celidonia mayor* (35), *Kava* (36), *Chaparral* (37), *Atractylis* (38), *Callilepsis* (39), *Cáscara sagrada* (40), *Aceite margosa* (41), *Aceite pennyroyal* (42), *Palma enana americana* (43), *Sassafras* (44), *Valeriana* (45), *Senna* (40), té verde (46), hierba de San Juan (47), *Aloe vera* (48), *Cohosh negro* (49), *Ginkgo* (45), *Ginseng* (50), *Glucosamina* (51), muérdago (52), *Noni* (53), *Skullcap* (54) y *Úsnico ácido* (55), entre otros. En la Tabla II y III, se muestra un resumen de los principales productos asociados con hepatotoxicidad,

su aplicación, el agente tóxico involucrado, el mecanismo de toxicidad y la presentación clínica.

Hierbas Chinas y asiáticas: La mayoría de los productos chinos incluyen mezclas de diferentes hierbas, “la hierba rey” o compuesto farmacológicamente activo y los constituyentes restantes que interactúan de forma sinérgica con el compuesto principal, lo que hace que sea sumamente difícil la identificación del agente causal en casos de toxicidad (1). El *Jin Bu Huan* (*Lycopodium serratum*), fue utilizado para la sedación leve, pero se asoció a hepatitis aguda y crónica (necrosis focal y fibrosis portal moderada); los mecanismos para la producción de estas lesiones no están claros, parecen ser mediado, por un proceso inmune (26). La *Huang* (*Ephedra sinica*) se comercializó para terapias de pérdida de peso, pero se reportaron casos de hepatitis aguda fulminante con elevación de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-músculo liso (AMA) (27). *Paeonia* se considera la “hierba rey” para el tratamiento de la dermatitis atópica pero se han reportado casos de hepatotoxicidad asociados (28). *Dai Saiko To* (*Sho saiko to*, TJ-19, *Da cha hu tang*, *Xia chai hu tang*) se ha asociado a casos de hepatitis autoinmune (29). *Sho Saiko To* es considerada como un agente protector contra la fibrosis y carcinogénesis hepática (56), pero contradictoriamente se asocia con hepatotoxicidad (30). *Show Wu Pian* es considerado como inductor de hepatitis tóxica (31).

Alcaloides tóxicos de Pirrolizidina: Existen especies de plantas como la *Heliotropium lasiocarpum* Fisch (57), el *Senecio* (58), el *Symphytum officinale* (Consuelda) (32) y las especies de *Crotalaria* (59) que contienen alcaloides de pirrolizina que al ser consumidas como té pueden asociarse a hepatopatía de etiología veno-oclusiva no trombótica. Los alcaloides extraídos son particularmente hepatotóxicos mediante mecanismo directo por biotransformación en derivados de pirrol por el citocromo P450 (60). La toxicidad de las pirrolizidinas aumenta con el fenobarbital (61). No existe un tratamiento específico. La venta de estos productos está prohibida en algunos países como Alemania y Canadá, pero todavía están disponibles en los Estados Unidos (62).

Germander: *Teucrium chamaedrys* es una

planta de la familia *Labiatae* aprobada para el tratamiento de la obesidad, diabetes, hipertensión y diarrea pero su uso se relacionó con varios casos de hepatitis aguda fulminante, principal mente en mujeres que consumían dosis entre 600 y 1.600 mg al día, después de 2 meses de ingesta (33). Histológicamente, produce patrones de hepatitis crónica con fibrosis y cirrosis, que mejoran con la interrupción del tratamiento y reaparecen con la reexposición (63). Al parecer, el Germander contiene saponinas, glucósidos, flavonoides y furano-diterpenoides que son metabolizados por el citocromo P450 3A, promoviendo estrés oxidativo e inducción de apoptosis de los hepatocitos (64). El *Teucrium polium* se ha utilizado como antiinflamatorio y antimicrobiano, además como cicatrizante, pero puede causar insuficiencia hepática fulminante (34).

Celidonia mayor: el *Chelidonium majus* se utiliza por sus propiedades antiespasmódicas, antivirales, antitumorales, antibacterianas y anti-inflamatorias pero su eficacia terapéutica no ha sido comprobada (65). Los productos a base de *Celidonia mayor* contienen al menos 20 diferentes alcaloides, incluyendo la berberina, coptisine, quelerritrina, y quelidonina que se asocian a hepatotoxicidad (35). Estudios Europeos demuestran hepatotoxicidad tipo colestásica con títulos bajos de ANA (66). Las preparaciones de *Celidonia mayor* permanecen en el mercado a pesar de la clara evidencia de su potencial hepatotoxicidad (67).

Kava: *Piper methysticum rizoma* se ha utilizado como hipnótico-sedante con comprobada acción agonista de los receptores GABA (68), producidos por kavapironas como kavaina, dihidrokavaina, metisticina y dihidrometisticina (69). Sin embargo, en el año 2002 la FDA advirtió sobre sus efectos tóxicos basada en los hallazgos de hepatotoxicidad asociados a su ingesta, con un patrón hepatocelular y/o colestasis (36). El mecanismo de toxicidad no está claro, algunas hepatotoxicinas, pipermetistina y flavokaina, alteran el citocromo P450, inhiben la ciclooxigenasa, las glicoproteínas y el glutatión (70). Russmann y colaboradores (71), plantearon que pudiera existir predisposición genética a la toxicidad relacionada con el Kava.

Chaparral: Los extractos de *Larrea tridentata* están disponibles en forma de comprimidos,

cápsulas y ungüentos, y se comercializan por sus acciones anti-inflamatorias y antioxidantes, para el tratamiento de trastornos dermatológicos, para la reducción de peso, y en los regímenes de medicina alternativa para el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (72). Desde 1990 se reportaron casos a la FDA de hepatotoxicidad asociada a Chaparral, con un variado espectro de potencial hepatotóxico que va desde hepatitis leve, hasta falla hepática aguda fulminante por colestasis y cirrosis (37). La toxicidad se plantea que es debida al ácido nordihidroguaiarético que inhibe la ciclooxigenasa y el citocromo P-450 (73,74).

Atractylis gummifera y Callilepis laureola:

Atractylis gummifera que se utiliza como un antipirético, antiemético y diurético, asociada con hepatitis tóxica (38). Ha sido reportada toxicidad con preparados de aplicación cutánea (75). La toxicidad de *Atractylis gummifera* se ha atribuido a que inhibe la fosforilación oxidativa en el hígado y los riñones, promoviendo estrés oxidativo (76). Asimismo, la especie *Callilepis laureola* ha dado lugar a varios casos de hepatitis fulminante y necrosis tubular renal (39). En células hepáticas cultivadas, *Callilepis laureola* induce hepatotoxicidad por disminución de los mecanismos antioxidantes (77).

Misceláneas: *Cassia angustifolia* (Senna), es un laxante que causa colestasis (40). Los efectos hepatotóxicos de *Azadirachta indica* (aceite de margosa) se parecen al síndrome de Reye (41). *Pennyroyal* (aceite menta india), contiene *Pulegona* y otros monoterpenos, es utilizado como abortivo y pesticida, y ha sido asociado con metabolismo hepático mediante el citocromo P450, estrés oxidativo y falla hepática fulminante (42). *Sassafras salbidum* (Sassafras), consumido en forma de té, puede producir hepatotoxicidad crónica y en modelos animales produce carcinogénesis (44). Liv.52 son preparaciones utilizadas en cirrosis hepática que contienen *Capparis spinosa* (alcaparras), *Cichorium intibus* (achicoria silvestre), *Terminalia Arjuna* (Arjuna), *Solanum nigrum* (hierba mora negro), *Achillea millefolium* (milenrama); dichos preparados poseen toxicidad comprobada (78,79). *Serenoa repens* se ha asociado con colestasis en pacientes que lo utilizaron como tratamiento para hiperplasia

prostática benigna (43). *Valeriana officinalis*, utilizada contra la ansiedad y se ha asociado con hepatitis leve (45). *Centella asiática* se ha asociado con hepatitis granulomatosa y cirrosis (80). *Camellia sinensis* (té verde), utilizado para promover pérdida de peso, su uso es controversial, en algunos estudios se ha asociado con efector protector hepático y para otros con daño hepático (46). *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) utilizado para el tratamiento de la depresión, interacciona con ciclosporina, simvastatina, warfarina y digoxina por inducción del citocromo P450 (47). Algunos productos como la *Salvia miltiorrhiza*, *Angelica sinensis*, y la papaína puede afectar la coagulación con un aumento del INR (25).

2. Productos nutricionales de origen botánico asociados a hepatotoxicidad

Herbalife®: Herbalife® es una compañía originaria de los Estados Unidos, con ingresos millonarios que comercializa suplementos nutricionales de origen botánico en forma de tabletas, cápsulas y bebidas energéticas, para el control de peso y mejorar el estado nutricional. Existen investigaciones sobre el daño hepático asociado a la ingesta de productos Herbalife® desde 2007 en países como Israel (81), España (82,83), Suiza (84,85), Argentina (86), Islandia (87) y Estados Unidos (88). Los estudios que reportaron hepatotoxicidad describen predominio en el género femenino, aparición variable de los efectos secundarios, patrón de lesión hepatocelular, recuperación posterior a retirada del producto y bajo porcentaje de causalidad definida de hepatotoxicidad (Tabla IV). Las diferencias de género pudieran estar asociadas con mayor susceptibilidad, como se observa en la hepatotoxicidad por fármacos (DILI) donde predomina el sexo femenino (89). Se han reportado productos contaminados con *Bacillus subtilis* y sustancias químicas adquiridas durante el proceso de fabricación que podrían haber sido responsables de una serie limitada de casos de hepatotoxicidad (85). Los ingredientes como guaraná, té verde y cafeína han sido ampliamente utilizados en otros productos diferentes a Herbalife®. En tal sentido, la

hepatotoxicidad asociada a productos Herbalife® es cuestionable y siguen comercializándose como productos nutricionales. Asimismo los productos botánicos y químicos exactos contenidos en los productos siguen siendo un misterio conocido solo por los fabricantes. No obstante, existe un interés mundial en esclarecer dichos aspectos clínicos y patogénicos (90).

Hidroxykut: Es un suplemento dietético que consiste en una variedad de mezclas de hierbas que facilitan la pérdida de peso. Se han descrito casos de hepatotoxicidad asociados a la ingesta de Hydroxycut, la mayoría con un patrón de lesión hepatocelular (91). El ingrediente responsable parece ser *Camellia sinensis* (92). En el año 2009, la FDA advirtió los efectos nocivos, lo que causó el retiro del producto y actualmente se comercializa con una nueva formulación (93).

Abordaje diagnóstico y terapéutico

El diagnóstico de hepatotoxicidad por hierbas o productos botánicos se realiza por exclusión, representando un desafío clínico importante, por lo que resulta fundamental la sospecha clínica y la exclusión de otras patologías agudas y crónicas como enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, síndrome de sobreposición (virus de hepatitis A, B, C, CMV, EBV, HSV, hepatitis isquémica, cirrosis hepática, hígado graso, síndrome de Gilbert, tumores, linfoma, enfermedad biliar, pancreatitis y sepsis (94). Además, no existe un biomarcador atribuible a hepatotoxicidad y el diagnóstico correcto es esencial para minimizar el riesgo de falla hepática aguda fulminante y las consecuencias clínicas relacionadas, como muerte, cirrosis hepática y/o necesidad de trasplante hepático (95).

TABLA IV
REPORTE DE CASOS DE HEPATOTOXICIDAD ASOCIADA A HERBALIFE®

Autor y año	País	Pacientes	Número de productos*	Consumo (meses)	Patrón histológico de lesión	Resultados	Nivel de Causalidad
Elinav 2007	Israel	(n=12) 11F	6 a 17	2-28	Hepatocelular (n=11) Mixto (n=1)	Recuperación (n=11) Muerte (n=1)	OMS: Definitivo (n=3) Probable (n=6) Posible (n=3)
Duque 2007	España	(n=4) 4F	9	1-26	Hepatocelular (n=2) Mixto (n=2)	Recuperación (n=4)	-----
Schoepfer 2007	Suiza	(n=10) 7F	3 a 13	2-26	Hepatocelular (n=9) Mixto (n=1)	Recuperación (n=8) Trasplante (n=1) cirrosis (n=1)	OMS: Definitivo (n=2) Probable (n=7) Posible (n=1)
Chao 2008	Argentina	(n=1) 1F	3	2,5	Mixto	Recuperación	OMS: Probable (n=1)
Stickel 2009	Suiza	(n=2) 1F	6 a 8	12-36	Mixto (n=1) Colestásico (n=1)	Recuperación (n=1) Cirrosis (n=1)	CIOMS: Probable (n=2)

Continuación TABLA IV

Autor y año	País	Pacientes	Número de productos*	Consumo (meses)	Patrón histológico de lesión	Resultados	Nivel de Causalidad
Johannsson 2010	Islandia	(n=5) 4F	3 a 5	1-7	Hepatoceleular (n=3) Colestásico (n=2)	Recuperación (n=5)	OMS: Definitivo (n=1) Probable (n=2) Posible (n=2)
Chen 2010	EEUU	(n=2) 2F	3 a 6	3-4	Hepatoceleular (n=2)	Recuperación (n=2)	-----
Manso 2011	España	(n=20) 19F	3 a 5	-----	Hepatoceleular (n=9)	Recuperación (n=19) Cirrosis (n=1)	CIOMS: Definitivo (n=1) Probable (n=14) Posible (n=5)

n = número de pacientes, OMS: Escala de la Organización Mundial de la Salud, CIOM: Escala del "Council for International Organizations of Medical Sciences". *En todos los casos, los pacientes consumieron varios tipos de productos Herbalife®, es decir, combinaciones de merengadas, té y energizantes. Fuente: Tabla publicada por Stickel y colaboradores (93), reorganizada con otros datos obtenidos de la misma fuente.

El abordaje diagnóstico de hepatotoxicidad debe seguir un algoritmo. En tal sentido, en la Figura 1 se propone un algoritmo para el manejo de hepatotoxicidad.

Los casos de hepatotoxicidad ameritan una evaluación completa ante la sospecha clínica, por lo tanto se debe realizar una historia clínica completa que incluya rango de edad, sexo, dosis diaria, duración del tratamiento, período del tratamiento, período de latencia, síntomas y signos, co-medicación, reexposición positiva, pruebas de laboratorio, biopsia hepática y desenlace clínico (relación temporal y causal) (95).

La hepatotoxicidad requiere un estricto criterio de laboratorio, como incremento de dos veces sobre el límite superior a la normalidad de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la bilirrubina conjugada o a la combinación del incremento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubina total, uno de ellos debe ser 3 veces mayor al límite superior normal (96). Asimismo, la

formula $R = (ALT/\text{valor normal}) \div (FA/\text{valor normal})$, define el patrón bioquímico: $R \leq 2$ colestásico, $R = 2-5$ mixto y $R \geq 5$ hepatocelular (97).

Existen diferentes métodos válidos y reproducibles cuyo objeto es establecer causalidad utilizando parámetros clínicos y de laboratorio, como: la Escala de Ciencias Médicas de las Organizaciones Internacionales (CIOMS, por sus siglas en inglés) (96), Escala de María-Victorino (98) y Escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (99,100). La escala de CIOMS tiene una sensibilidad del 86%, especificidad de 89%, valor predictivo positivo 93% y valor predictivo negativo 78%) (95). Asimismo, un sistema de cinco puntos permite clasificar la gravedad basado en los síntomas: ictericia, necesidad de hospitalización, signos de insuficiencia hepática, muerte o necesidad de trasplante hepático (101).

El manejo de la hepatotoxicidad es complejo y representa un reto para el especialista, por lo

que las investigaciones futuras están orientadas a mejorar los métodos diagnósticos existentes e introducir nuevas tecnologías toxicológicas, genéticas e inmunológicas (102). Los métodos de proteómicos pueden emerger y facilitar el diagnóstico de hepatotoxicidad (103).

En cuanto al manejo terapéutico no existe antídoto para el tratamiento de hepatotoxicidad por hierbas o productos nutricionales de origen botánico por lo que el tratamiento se basa en suspender el uso del producto sospechoso

y el manejo de los síntomas para disminuir la progresión de la falla hepática aguda fulminante. En casos leves de hepatotoxicidad se debe llevar un control estricto en consultas sucesivas donde se evalúen las pruebas de funcionalismo hepático. En casos graves el paciente debe ser ingresado para un manejo intrahospitalario multidisciplinario. El desarrollo de anticuerpos monoclonales contra los componentes tóxicos se encuentra en fase experimental (104).

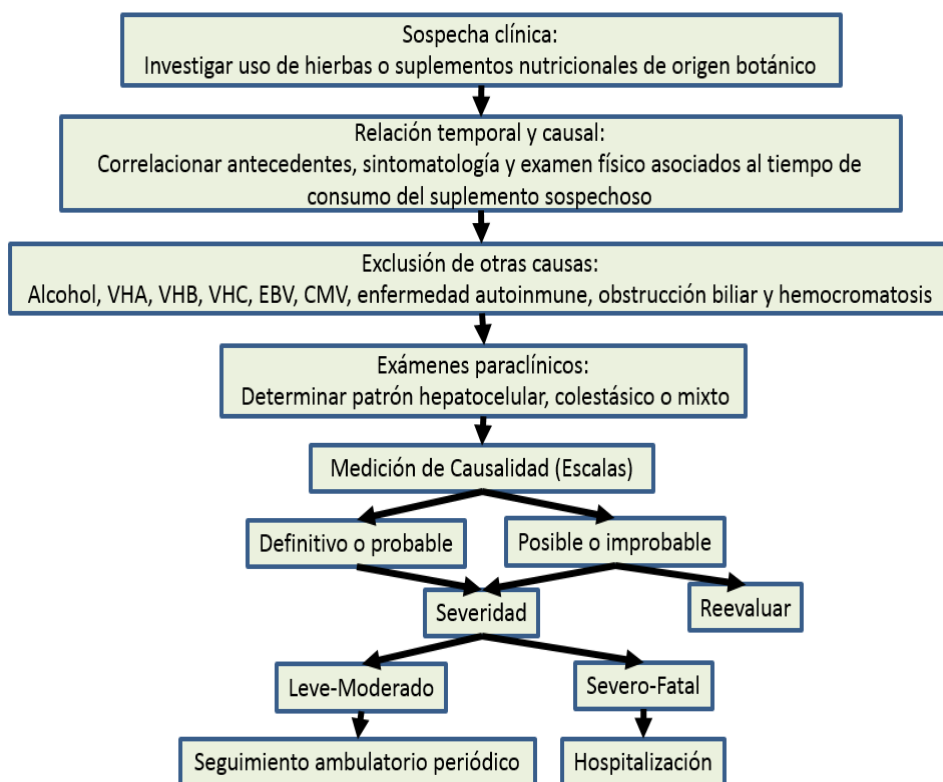


Fig. 1. Manejo de la hepatotoxicidad por hierbas y productos nutricionales de origen botánico.

REFERENCIAS

1. **Chen T, Chen P.** The liver in traditional Chinese medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(4):437-442.
2. **Eisenberg D, Kessler R, Foster C, Norlock F, Calkins D, Delbanco T.** Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993;328(4):246-252
3. **Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF.** Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Am J Epidemiol* 2004;160(4):339-349.
4. **Chauhan B, Kumar G, Kalam N, Ansari S.** Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review. *J Adv Pharm Technol Res* 2013;4(1):4-8.

5. **Bent S.** Herbal medicine in the United States: review of efficacy, safety, and regulation: grand rounds at University of California, San Francisco Medical Center. *J Gen Intern Med* 2008;23(6):854-859.
6. **Seeff L, Lindsay K, Bacon B, Kresina T, Hoofnagle J.** Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001;34(3):595-603.
7. **Strader D, Bacon B, Lindsay K, La Brecque D, Morgan T, Wright E.** Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(9):2391-2397.
8. **Fried M, Navarro V, Afdhal N, Belle S, Wahed A, Hawke R.** Effect of silymarin (milk thistle) on liver disease in patients with chronic hepatitis C unsuccessfully treated with interferon therapy: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2012;308(3):274-282.
9. **Xia Y, Luo H, Liu J, Glud C.** Phyllanthus species for chronic hepatitis B virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):1-64.
10. **Yasui S, Fujiwara K, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O.** Efficacy of intravenous glycyrrhizin in the early stage of acute onset autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56(12):3638-3647.
11. **García-Cortés M, Borraz Y, Lucena M, Peláez G, Salmerón J, Diago M.** Liver injury induced by «natural remedies»: an analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(11):688-695
12. **Timbo B, Ross M, McCarthy P, Lin C.** Dietary supplements in a national survey: Prevalence of use and reports of adverse events. *J Am Diet Assoc* 2006;106(12):1966-1974.
13. **Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR, Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB).** Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatology* 2002;37(5):592-600.
14. **Andrade R, Lucena M, Fernández M, Peláez G, Pachkoria K, García E.** Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129(2):512-521.
15. **Chalasanani N, Fontana R, Bonkovsky H, Watkins P, Davern T, Serrano J.** Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135(6):1924-1934.
16. **Björnsson E, Bergmann O, Björnsson H, Kvaran R, Olafsson S.** Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144(7):1419-1425.
17. **Wai C, Tan B, Chan C, Sutedja D, Lee Y, Khor C.** Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int* 2007;27(4):465-474.
18. **Suk K, Kim D, Kim C, Park S, Yoon J, Kim Y.** A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1380-1387.
19. **Estes J, Stolpman D, Olyaei A, Corless C, Ham J, Schwartz J.** High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg Chic* 2003;138(8):852-858.
20. **Russo M, Galanko J, Shrestha R, Fried M, Watkins P.** Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10(8):1018-1023.
21. **Reuben A, Koch DG, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group.** Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52(6):2065-2076.
22. **Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers W, Sandeep M, Karanth D, Adarsh C.** Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2396-2404.
23. **Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A.** Herbal hepatotoxicity: a tabular compilation of reported cases. *Liver Int* 2012;32(10):1543-1556.
24. **Teschke R, Frenzel C, Glass X, Schulze J, Eickhoff A.** Herbal hepatotoxicity: a critical review. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(3):630-636.
25. **De Smet PAGM.** Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002;347(25):2046-2056.

26. **Picciotto A, Campo N, Brizzolara R, Giusto R, Guido G, Sinelli N.** Chronic hepatitis induced by Jin Bu Huan. *J Hepatol* 1998;28(1):165-167.
27. **Bajaj J, Knox JF, Komorowski R, Saecian K.** The irony of herbal hepatitis: Ma-Huang-induced hepatotoxicity associated with compound heterozygosity for hereditary hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 2003;48(10):1925-1928.
28. **Yoshida E, McLean C, Cheng E, Blanc P, Somberg K, Ferrell L.** Chinese herbal medicine, fulminant hepatitis, and liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1996;91(12):2647-2648.
29. **Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, Murata N, Ikeda T, Sato C.** Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. *Am J Gastroenterol* 1997;92(4):703-704.
30. **Stickel F, Egerer G, Seitz HK.** Hepatotoxicity of botanicals. *Public Health Nutr* 2000;3(2):113-124.
31. **Furukawa M, Kasajima S, Nakamura Y, Shouzushima M, Nagatani N, Takinishi A.** Toxic hepatitis induced by show-wu-pian, a Chinese herbal preparation. *Intern Med Tokyo Jpn* 2010;49(15):1537-1540.
32. **Bach N, Thung S, Schaffner F.** Comfrey herb tea-induced hepatic veno-occlusive disease. *Am J Med* 1989;87(1):97-99.
33. **Goksu E, Kilic T, Yilmaz D.** Hepatitis: a herbal remedy Germander. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(2):158.
34. **Mattéi A, Rucay P, Samuel D, Feray C, Reynes M, Bismuth H.** Liver transplantation for severe acute liver failure after herbal medicine (*Teucrium polium*) administration. *J Hepatol* 1995;22(5):597.
35. **Greving I, Meister V, Monnerjahn C, Müller K, May B.** Chelidonium majus: a rare reason for severe hepatotoxic reaction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998;7(1):66-69.
36. **Teschke R.** Kava hepatotoxicity--a clinical review. *Ann Hepatol* 2010;9(3):251-265
37. **Sheikh N, Philen R, Love L.** Chaparral-associated hepatotoxicity. *Arch Intern Med* 1997;157(8):913-919.
38. **Larrey D.** Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 1997;26(1):47-51.
39. **Mokhobo K.** Herb use and necrodegenerative hepatitis. *South Afr Med J* 1976;50(28):1096-1099.
40. **Beuers U, Spengler U, Pape G.** Hepatitis after chronic abuse of senna. *Lancet* 1991;337(8737):372-373.
41. **Zimmerman H, Lewis J.** Chemical- and toxin-induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24(4):1027-1045.
42. **Anderson I, Mullen W, Meeker J, Khojasteh S, Oishi S, Nelson S.** Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1996;124(8):726-734.
43. **Hamid S, Rojter S, Vierling J.** Protracted cholestatic hepatitis after the use of prostata. *Ann Intern Med* 1997;127(2):169-170.
44. **Kapadia G, Chung E, Ghosh B, Shukla Y, Basak S, Morton J.** Carcinogenicity of some folk medicinal herbs in rats. *J Natl Cancer Inst* 1978;60(3):683-686.
45. **Miller L.** Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998;158(20):2200-2211.
46. **Jin X, Zheng R, Li Y.** Green tea consumption and liver disease: a systematic review. *Liver Int* 2008;28(7):990-996.
47. **Stedman C.** Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002;22(2):195-206.
48. **Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruijs W, Hoffmann R.** Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: a case report. *World J Gastroenterol* 2005;11(2):303-304.
49. **Teschke R, Schwarzenboeck A, Schmidt-Taenzler W, Wolff A, Hennermann K.** Herb induced liver injury presumably caused by black cohosh: a survey of initially purported cases and herbal quality specifications. *Ann Hepatol* 2011;10(3):249-259.
50. **Abebe W.** Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther* 2002;27(6):391-401.
51. **Cerda C, Bruguera M, Parés A.** Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2013;19(32):5381-5384.
52. **Sung N, Byun E, Song D, Jin Y, Kim J, Park J.** Effect of gamma irradiation on mistletoe (*Viscum album*) lectin-mediated toxicity and immunomodulatory activity *FEBS Open Bio* 2013;3:106-111.

53. **Stadlbauer V, Fickert P, Lackner C, Schmerlaib J, Krisper P, Trauner M.** Hepatotoxicity of NONI juice: report of two cases. *World J Gastroenterol* 2005;11(30):4758-4760.
54. **Linnebur S, Rapacchietta O, Vejar M.** Hepatotoxicity associated with chinese skullcap contained in Move Free Advanced dietary supplement: two case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2010;30(7):258-262.
55. **Sanchez W, Maple J, Burgart L, Kamath P.** Severe hepatotoxicity associated with use of a dietary supplement containing usnic acid. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):541-544.
56. **Shimizu I.** Sho-saiko-to: Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:84-90.
57. **Culvenor C, Edgar J, Smith L, Kumana C, Lin H.** *Heliotropium lasiocarpum* Fisch and Mey identified as cause of veno-occlusive disease due to a herbal tea. *Lancet* 1986;1(8487):978.
58. **Stillman A, Huxtable R, Consroe P, Kohnen P, Smith S.** Hepatic veno-occlusive disease due to pyrrolizidine (*Senecio*) poisoning in Arizona. *Gastroenterology* 1977;73(2):349-352.
59. **Lyford C, Vergara G, Moeller D.** Hepatic veno-occlusive disease originating in Ecuador. *Gastroenterology* 1976;70(1):105-108
60. **Stickel F, Seitz H.** The efficacy and safety of comfrey. *Public Health Nutr* 2000;3(4):501-508
61. **Huan J, Miranda C, Buhler D, Cheeke P.** Species differences in the hepatic microsomal enzyme metabolism of the pyrrolizidine alkaloids. *Toxicol Lett* 1998;99(2):127-137.
62. **Raskin I, Ribnicky D, Komarnytsky S, Ilic N, Poulev A, Borisjuk N.** Plants and human health in the twenty-first century. *Trends Biotechnol* 2002;20(12):522-531.
63. **Larrey D, Vial T, Pauwels A, Castot A, Biour M, David M.** Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1992;117(2):129-132.
64. **Fau D, Lekehal M, Farrell G, Moreau A, Moulis C, Feldmann G.** Diterpenoids from germander, an herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1997;113(4):1334-1346.
65. **Colombo M, Bosio E.** Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae). *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc* 1996;33(2):127-134.
66. **Benninger J, Schneider H, Schuppan D, Kirchner T, Hahn E.** Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 1999;117(5):1234-1237.
67. **Stickel F, Pöschl G, Seitz H, Waldherr R, Hahn E, Schuppan D.** Acute hepatitis induced by Greater Celandine (*Chelidonium majus*). *Scand J Gastroenterol* 2003;38(5):565-568.
68. **Davies L, Drew C, Duffield P, Johnston G, Jamieson D.** Kava pyrones and resin: studies on GABAA, GABAB and benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacol Toxicol* 1992;71(2):120-126.
69. **Pittler M, Ernst E.** Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(1):84-89.
70. **Teschke R, Qiu S, Lebot V.** Herbal hepatotoxicity by kava: update on pipermethystine, flavokavain B, and mould hepatotoxins as primarily assumed culprits. *Dig Liver Dis* 2011;43(9):676-681.
71. **Russmann S, Lauterburg B, Helbling A.** Kava hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 2001;135(1):68-69.
72. **Kassler W, Blanc P, Greenblatt R.** The use of medicinal herbs by human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1991;151(11):2281-2288.
73. **Capdevila J, Gil L, Orellana M, Marnett L, Mason J, Yadagiri P.** Inhibitors of cytochrome P-450-dependent arachidonic acid metabolism. *Arch Biochem Biophys* 1988;261(2):257-263.
74. **Agarwal R, Wang Z, Bik D, Mukhtar H.** Nordihydroguaiaretic acid, an inhibitor of lipoxygenase, also inhibits cytochrome P-450-mediated monooxygenase activity in rat epidermal and hepatic microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 1991;19(3):620-624.
75. **Bouziri A, Hamdi A, Menif K, Ben Jaballah N.** Hepatorenal injury induced by cutaneous application of *Atractylis gummifera* L. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(7):752-754.
76. **Obatomi D, Brant S, Anthonypillai V, Bach P.** Toxicity of atractyloside in precision-cut rat and porcine renal and hepatic tissue slices. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;148(1):35-45.

77. **Popat A, Shear N, Malkiewicz I, Thomson S, Neuman M.** Mechanism of Impila (*Callilepis laureola*)-induced cytotoxicity in Hep G2 cells. *Clin Biochem* 2002;35(1):57-64.
78. **Chandrashekar V, Muchandi A, Sudi S, Ganapthy S.** Hepatoprotective activity of *Stereospermum suaveolens* against CCl₄-induced liver damage in albino rats. *Pharm Biol* 2010;48(5):524-528.
79. **Chauhan B, Kulkarni R.** Effect of Liv.52, a herbal preparation, on absorption and metabolism of ethanol in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40(2):189-91.
80. **Jorge O, Jorge A.** Hepatotoxicity associated with the ingestion of *Centella asiatica*. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97(2):115-124.
81. **Elinav E, Pinsker G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E.** Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 2007;47(4):514-520.
82. **Duque J, Ferreira J, Salgueiro E, Manso G.** Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal slimming products. *Med Clínica* 2007;128(6):238-239.
83. **Manso G, López-Rivas L, Salgueiro M, Duque J, Jimeno F, Andrade R.** Continuous reporting of new cases in Spain supports the relationship between Herbalife® products and liver injury. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2011;20(10):1080-1087.
84. **Schoepfer A, Engel A, Fattinger K, Marbet U, Criblez D, Reichen J.** Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol* 2007;47(4):521-526.
85. **Stickel F, Droz S, Patsenker E, Bögli-Stuber K, Aebi B, Leib S.** Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*. *J Hepatol* 2009;50(1):111-117.
86. **Chao S, Anders M, Turbay M, Olaiz E, McCormack L, Mastai R.** Toxic hepatitis by consumption Herbalife products a case report. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008;38(4):274-277.
87. **Jóhannsson M, Ormarsdóttir S, Olafsson S.** Hepatotoxicity associated with the use of Herbalife. *Læknablaðið* 2010;96(3):167-172.
88. **Chen G, Ramanathan V, Law D, Funchain P, Chen G, French S.** Acute liver injury induced by weight-loss herbal supplements. *World J Hepatol* 2010;2(11):410-415.
89. **Kessler R, Davis R, Foster D, Van Rompay M, Walters E, Wilkey S.** Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001;135(4):262-268.
90. **Halegoua D, Vega M, Schifter J, Aithal G, Andrade R, Bessone F.** An International Effort to Assess Hepatotoxicity Associated with Some Herbalife® Products. *Hepatology* 2013;58(1):383A.
91. **Dara L, Hewett J, Lim J.** Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World J Gastroenterol* 2008;14(45):6999-7004.
92. **Fong T, Klontz K, Canas A, Casper S, Durazo F, Davern T.** Hepatotoxicity due to hydroxycut: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010;105(7):1561-1566.
93. **Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz H.** Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int* 2011;31(5):595-605.
94. **Navarro V.** Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2009;29(4):373-382.
95. **Teschke R.** Hepatotoxicity by drugs and dietary supplements: safety perspectives on clinical and regulatory issues. *Ann Hepatol* 2009;8(3):184-195.
96. **Bénichou C.** Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11(2):272-276.
97. **Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J.** Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52(2):730-742.
98. **Maria V, Victorino R.** Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26(3):664-669.
99. **Teschke R, Eickhoff A, Wolff A, Frenzel C, Schulze J.** Herbal hepatotoxicity and WHO global introspection method. *Ann Hepatol* 2013;12(1):11-21.

100. **Lucena M, Camargo R, Andrade R, Perez C, Sanchez F.** Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33(1):123-130.
101. **Aithal G, Watkins P, Andrade R, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H.** Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):806-815.
102. **Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann K.** Causality assessment in hepatotoxicity by drugs and dietary supplements. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(6):758-766.
103. **Willett K, Roth R, Walker L.** Workshop overview: Hepatotoxicity assessment for botanical dietary supplements. *Toxicol Sci* 2004;79(1):4-9.
104. **Daniele C, Dahamna S, Firuzi O, Sekfali N, Saso L, Mazzanti G.** *Atractylis gummifera* L. poisoning: an ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol* 2005;97(2):175-181.