

Conceptos emergentes: injuria hepática inducida por productos herbales (HILI). Revisión de tema

Emerging Concepts: Herb-Induced Liver Injury (HILI)

Doaney Girón Peláez,¹ Hernando Marulanda Fernández,² William Otero Regino.^{3*}

¹ Médica de la Universidad Libre, epidemióloga clínica de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Residente de ginecología y obstetricia, FUCS. Bogotá D. C., Colombia.

² Internista, especialista en gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá D. C., Colombia.

³ Profesor Titular de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia. Gastroenterólogo Clínica Fundadores, Bogotá D. C., Colombia.

*Correspondencia: waoteror@gmail.com.

Fecha recibido: 07/05/18
Fecha aceptado: 15/09/18

Resumen

Las terapias consideradas alternativas son un grupo de intervenciones que incluyen el uso de suplementos herbarios y dietéticos bajo la falsa premisa de ofrecer un gran beneficio sobre la salud del paciente sin tener que someterse al riesgo de presentar efectos adversos, ya que se tratan de productos *naturales*. En Colombia, los remedios naturistas son una práctica común, pero la frecuencia de uso todavía es desconocida. A nivel mundial existe una gran preocupación al respecto, ya que se ha establecido con claridad la asociación existente con injuria hepática debido a su uso, lo cual ha motivado a introducir un concepto nuevo en medicina denominado *injuria hepática inducida por productos herbales* (HILI).

Palabras clave

Remedios naturales, hepatotoxicidad, estrés oxidativo, homeopatía, HILI.

Abstract

Alternative therapies are considered to be a group of interventions that include the use of herbal and dietary supplements under the false premise that they offer great benefits to patients' health without having adverse effects since they are "natural" products. In Colombia, naturopathic remedies are common, but their frequency of use is still unknown. Throughout the world there is great concern about these alternatives since hepatic injuries derived from their use have been clearly established. This has led to a new concept in medicine called HILI, an English language acronym for herb-induced liver injury.

Keywords

Natural remedies, hepatotoxicity, oxidative stress, homeopathy, HILI.

INTRODUCCIÓN

Las preparaciones herbales se utilizan desde el Antiguo Egipto y, desde entonces, sus formulaciones se han mantenido por siglos de forma empírica y por tradición oral (1). Los productos a base de plantas están disponibles en forma de raíces, semillas, hojas, tés, polvos, aceites, cremas, cápsulas e incluso inyectables (2). En las últimas 2 décadas su uso se ha incrementado a nivel mundial de manera exponencial, y en la actualidad se estima que más de 60 millones

de personas los utilizan con costos que superan los 30 000 millones de dólares (3). Este impresionante mercado se debe fundamentalmente a que médicos y pacientes consideran que los remedios *naturales* están completamente libres de efectos secundarios por ser *naturales*.

Al respecto, con frecuencia se le explica a los pacientes que, aunque la gasolina proviene del petróleo (que es un producto natural), este último no se puede utilizar en los vehículos automotores porque primero debe ser sometido a complejos procesos de purificación para extraer la gaso-

lina (que es el producto final). Así mismo, si en los componentes de las plantas existen sustancias benéficas, estas deber ser extraídas y purificadas para separarlas de otras sustancias tóxicas que también podrían estar presentes.

Es muy preocupante que se ignore el potencial hepatotóxico de esas sustancias, ya sea por un efecto directo o por interacción con otras sustancias o con medicamentos (4). Más de 1000 productos naturistas se han asociado con hepatotoxicidad y la lista continúa creciendo. Por su magnitud, se introdujo el término *injuria hepática inducida por productos herbales* (HILI), el cual es diferente a *injuria hepática inducida por drogas* (DILI) (5). La Red de Lesión Hepática Inducida por Drogas de los Estados Unidos encontró que aproximadamente el 15 % al 20 % de los casos reportados de lesión hepática inducida por medicamentos corresponden realmente al uso de productos naturistas (5, 6). Datos globales revelan que la HILI aumentó de 7 % a 20 % entre 2004 y 2013 (7). Sin embargo, no existen datos precisos de su frecuencia, debido a que los pacientes no reportan su uso, se automedican o son prescritos por personas sin formación (8). Es por esto que la hepatotoxicidad asociada con el uso de estos remedios muchas veces no se sospecha, se desconoce y puede pasar desapercibida. (9).

Por el gran peligro de esas sustancias y la preocupación al respecto se impulsó la creación del portal <http://www.livertox.nih.gov/>, que es una base de datos, con actualización permanente, en la cual se muestra en orden alfabético los diferentes productos implicados en el daño hepático y también los posibles mecanismos implicados en el mismo.

En la **Tabla 1** se muestran algunos de los productos más populares que se encuentran en esa lista.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la verdadera incidencia de lesión hepática inducida por medicamentos naturistas y suplementos dietéticos, y los datos encontrados probablemente subestiman la realidad (10). La agencia de farmacovigilancia de Estados Unidos (EE. UU.) determinó que la incidencia anual en ese país es de 2,7 casos por cada 100 000 adultos (11). En un estudio de Corea que incluyó 371 casos reportados por 17 hospitales entre 2005 y 2007, la tasa de incidencia de pacientes con HILI que requirieron hospitalización fue de 5,8 pacientes por año (12). En Islandia hay datos confiables que muestran que la incidencia de HILI es de 3 casos por cada 100 000 personas (13). En el registro español se reportaron cifras más bajas, pero crecientes de HILI, oscilando entre el 2 % en 1998 y el 6 % en 2016 (14).

En Alemania, un estudio que incluyó 51 hospitales de Berlín entre 2002 y 2011 reveló que 10 de los 198 casos de hepatotoxicidad se atribuyeron a productos naturales, lo cual corresponde al 5 % de los casos (15). En China, en una revisión que incluyó a 21 789 pacientes, los remedios naturales ocuparon el segundo lugar como causa de lesión hepática, solamente seguidos por los fármacos antituberculosos (16). En América Latina, los datos preliminares de la Red LATIN DILI mostraron que el 10 % de los casos de lesiones hepáticas agudas se atribuyó a productos naturis-

Tabla 1. Ejemplos de productos herbales que causan hepatotoxicidad

Producto	Tóxico	Tipo de lesión
Aloe vera	Antraquinonas, alantoína	Hepatitis aguda
Cáscara sagrada	Antraquinonas, antraceno	Colestasis
Té verde	Galato de epigallocatequina	Hepatitis aguda, colestasis, insuficiencia hepática aguda, hígado graso
Aceite de clavo	Eugenol	Hepatitis aguda
Noni	Antraquinonas	Hepatitis aguda, insuficiencia hepática aguda
Aceite Pennyroyal	Mentofurano	Insuficiencia hepática aguda
<i>Saw palmetto</i>	En estudio	Hepatitis crónica, cirrosis
Isoflavona de soya	Daidzeína, equol	Necrosis hepatocelular
Valeriana	Alquilantes	Hepatitis aguda y crónica, cirrosis
<i>Passiflora</i>	Flavonoides, cianogénicos	Hepatitis aguda, colestasis
Extracto de Kava	Kavalactonas	Hepatitis aguda
Productos Herbalife	Múltiples compuestos	Hepatitis aguda, colestasis, insuficiencia hepática aguda

tas, configurándose un problema de salud pública a nivel mundial (17).

FACTORES DE RIESGO PARA HEPATOTOXICIDAD

A diferencia de las medicinas convencionales, las preparaciones basadas en hierbas contienen diversos ingredientes en concentraciones desconocidas (18). El aumento inusitado de su consumo se puede atribuir a diversos factores que incluyen, entre otros, los siguientes: insatisfacción de los pacientes con el tratamiento médico y sus efectos adversos; y el fácil acceso a estos productos, ya que además de su bajo costo, no se requiere una fórmula médica para su adquisición (19).

El hígado es el principal órgano blanco involucrado en el desarrollo de toxicidad por remedios naturistas, esto se explica por los procesos metabólicos que allí ocurren (20). Esta alteración presenta un curso insidioso, caracterizado por un desenlace clínico variable e inespecífico. Hay varios casos reportados en los cuales algunos de ellos requirieron trasplante de hígado y otros murieron (5).

A diferencia de lo que se cree en la población general e incluso en algunos sectores de sociedades pseudocientíficas, las plantas tienen ingredientes activos o producen metabolitos secundarios que son tóxicos (21). El riesgo es aún mayor cuando se utilizan preparaciones que mezclan diferentes productos naturistas (22). Otras variables determinantes en el desarrollo de lesión y posterior daño hepático son el consumo excesivo, en dosis altas, o la toma de sustancias que omiten en la etiqueta su composición (23). Menos del 10 % de los productos a base de compuestos naturistas está verdaderamente estandarizado con el conocimiento de sus componentes activos (24). Adicional a todos estos factores mencionados, al interior de las compañías que fabrican remedios naturistas existe la creencia de que los metales pesados como el plomo, el mercurio, el cadmio o el arsénico podrían mejorar la efectividad de los productos y son utilizados frecuentemente como parte de sus ingredientes (25).

PATOGÉNESIS Y CLASIFICACIÓN

La hepatotoxicidad es la reacción adversa más frecuente a los remedios naturistas y ocurre en individuos susceptibles (26). Las alteraciones generalmente son transitorias y autolimitadas, aunque se han descrito casos de enfermedad hepática crónica e insuficiencia hepática aguda (27). Clínicamente son similares a las producidas por medicamentos (28). Ambas categorías de daño hepático tienen en común que son originadas por sustancias químicas de productos naturales o sintetizadas, las cuales son extrañas

al organismo y requieren ser metabolizadas para su eliminación (29). En muchas de esas preparaciones hay 2 componentes biológicos principales que están asociados con el daño hepático, los alcaloides y los flavonoides (30). Su interacción con las diferentes isoformas del citocromo P-450 desencadenan actividades inflamatorias y oxidativas como la principal vía de injuria hepática (31).

Dependiendo del mecanismo involucrado existen 2 tipos de HILI: la idiosincrática, caracterizada por ser impredecible, de curso largo y dependientes de la dosis; y la intrínseca, que se desarrolla como una reacción predecible a una dosis terapéutica o sobredosis con cortos períodos de latencia y alta incidencia entre los consumidores de productos naturistas (32).

La instauración de la HILI en relación con la temporalidad de su instauración también puede ser aguda o crónica dependiendo de que la alteración o daño hepático tenga una evolución menor a 6 meses o mayor a 6 meses, respectivamente (33). Desde el punto de vista bioquímico, el daño puede ser predominantemente hepatocelular (elevación de aminotransferasas), colestásico (elevación de fosfatasa alcalina) o mixto (34).

Una consideración importante en el manejo de la HILI es que la posibilidad y el porcentaje de individuos en quienes la lesión se vuelve crónica es más alto que el daño hepático inducido por drogas (DILI) (35).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de la enfermedad es variable, su presentación clínica es inespecífica, los síntomas predominantes son gastrointestinales e incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal; pueden ocurrir alteraciones asintomáticas del perfil hepático hasta casos severos con injuria hepática aguda, insuficiencia hepática fulminante (36) o complicaciones derivadas de enfermedad hepática avanzada o cirrosis (37). Cuando los pacientes dejan de usar el producto, los signos clínicos comienzan a disminuir con posterior normalización del perfil hepático (38). En una serie de 27 casos de HILI por medicamentos naturistas, el patrón de daño hepático fue el siguiente: 82 % hepatocelular, 11 % colestásico, y mixto en el 7 % (39).

DIAGNÓSTICO

La HILI es un diagnóstico de exclusión que implica una alta sospecha clínica, seguida de una evaluación del perfil hepático para establecer el tipo de lesión (19). Sus manifestaciones clínicas e histopatológicas son similares a las demás causas de enfermedad hepática aguda o crónica (**Tabla 2**) (40), las cuales deberán ser descartadas dependiendo de las características del paciente.

Tabla 2. Causas de enfermedad hepática aguda o crónica

Virales	VHA, VHB, VHC, VHD y VHE; VEB
Autoinmunes	Hepatitis autoinmune, CBP, hepatopatía relacionada con IgG4
Enfermedades hepáticas hereditarias metabólicas	Hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de α 1-antitripsina
Enfermedad hepática alcohólica	
NAFLD/NASH	
Enfermedad vascular hepática	Síndrome de Budd-Chiari, síndrome de obstrucción sinusoidal
Enfermedad biliar	Obstrucción biliar extra- o intrahepática (cálculos); tumores de la vía biliar, pancreáticos o hepáticos

CBP: colangitis biliar primaria; NAFLD: enfermedad del hígado graso no alcohólica; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; VEB: virus de Epstein-Barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHD: virus de la hepatitis D; VHE: virus de la hepatitis E.

Las características que sugieren hepatotoxicidad inducida por remedios homeópatas incluyen la ausencia de enfermedad antes de ingerir el medicamento naturista, el desarrollo de la enfermedad o de las alteraciones bioquímicas después de comenzar su uso y la mejoría que ocurre después de retirar el producto (41). No existe un estándar de oro, ni pruebas específicas, ni biomarcadores séricos para confirmar un diagnóstico de lesión hepática inducida por remedios naturistas. Se han validado varias herramientas de diagnóstico, pero todavía es difícil probar la causalidad relacionada con un fármaco específico; por ende, se debe procurar descartar otras causas de enfermedad hepática (20).

Tabla 3. Escala de causalidad de reacciones adversas

Crterios	Sí	No	No sabe	Total*
¿Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	+2	-1	0	
¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
¿Existen causas alternativas que pudieran ocasionar esta reacción?	-1	+2	0	
¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0	
¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	+1	0	0	
¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+1	0	0	
¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	

*La relación de causalidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede obtener un valor entre 4 y +13, considerándose probada o definida un puntaje >9; probable, 5-8; posible, 1-4 puntos; o dudosa 0 o menos. Tomado de: Naranjo CA, du Souich P, Busto UE. Métodos en farmacología clínica. OPS; 1992.

Es imperativo que en la anamnesis se pregunte específicamente sobre el consumo de tales sustancias, ya que los pacientes no las reconocen como medicamentos y usualmente las consideran *tan inofensivas* que es innecesario mencionarlas. Además, no es infrecuente que los pacientes estén tomando múltiples preparaciones, lo que hace imposible la identificación de un solo tóxico causal (42). Además, se ha encontrado que, en el curso agudo del daño hepático, el paciente *motu proprio* incrementa las dosis de los mismos para ayudar a *tratar* los nuevos síntomas (43).

Se han desarrollado varias escalas que intentan codificar la causalidad de la toxicidad del fármaco con criterios objetivos. Las más conocidas son la de Naranjo (Tabla 3) y el método de evaluación de la causalidad de Roussel Uclaf (RUCAM; disponible en <http://www.rccc.eu/scores/RUCAM.html>). Los estudios que han comparado estos modelos sugieren que la escala RUCAM puede tener mejor capacidad discriminatoria. Aunque estas escalas no han sido validadas en el ámbito de los medicamentos herbales, con frecuencia son utilizadas como una ayuda clínica (44).

BIOPSIA HEPÁTICA

En las series de casos reportados con HILI se han hecho descripciones histológicas detalladas de los hallazgos patológicos más frecuentes como hepatitis, necrosis, infiltrados de eosinófilos, fibrosis y colestasis (45). Sin embargo, la biopsia hepática no se considera rutinariamente útil (46) ya que no aporta información relevante para el manejo de los pacientes y puede generar complicaciones adicionales (47), por lo que no se recomienda como método rutinario de apoyo para evaluar los casos de HILI y se reserva solo a los casos de presentación clínica atípica (48).

TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento es retirar el tóxico administrado y vigilar al paciente estrechamente, hasta la resolución de los síntomas (49). La identificación temprana es fundamental, ya que puede modificar el pronóstico y la evolución de la enfermedad (50). En la mayoría de los pacientes la recu-

peración ocurre después de discontinuar el producto y el manejo médico recomendado es sintomático (51).

Los esteroides sistémicos, aunque son utilizados frecuentemente, no tienen beneficio comprobado en la mayoría de las formas de hepatotoxicidad; aunque podrían ser útiles en el tratamiento de pacientes con reacciones de hipersensibilidad (52). Los casos severos con insuficiencia hepática

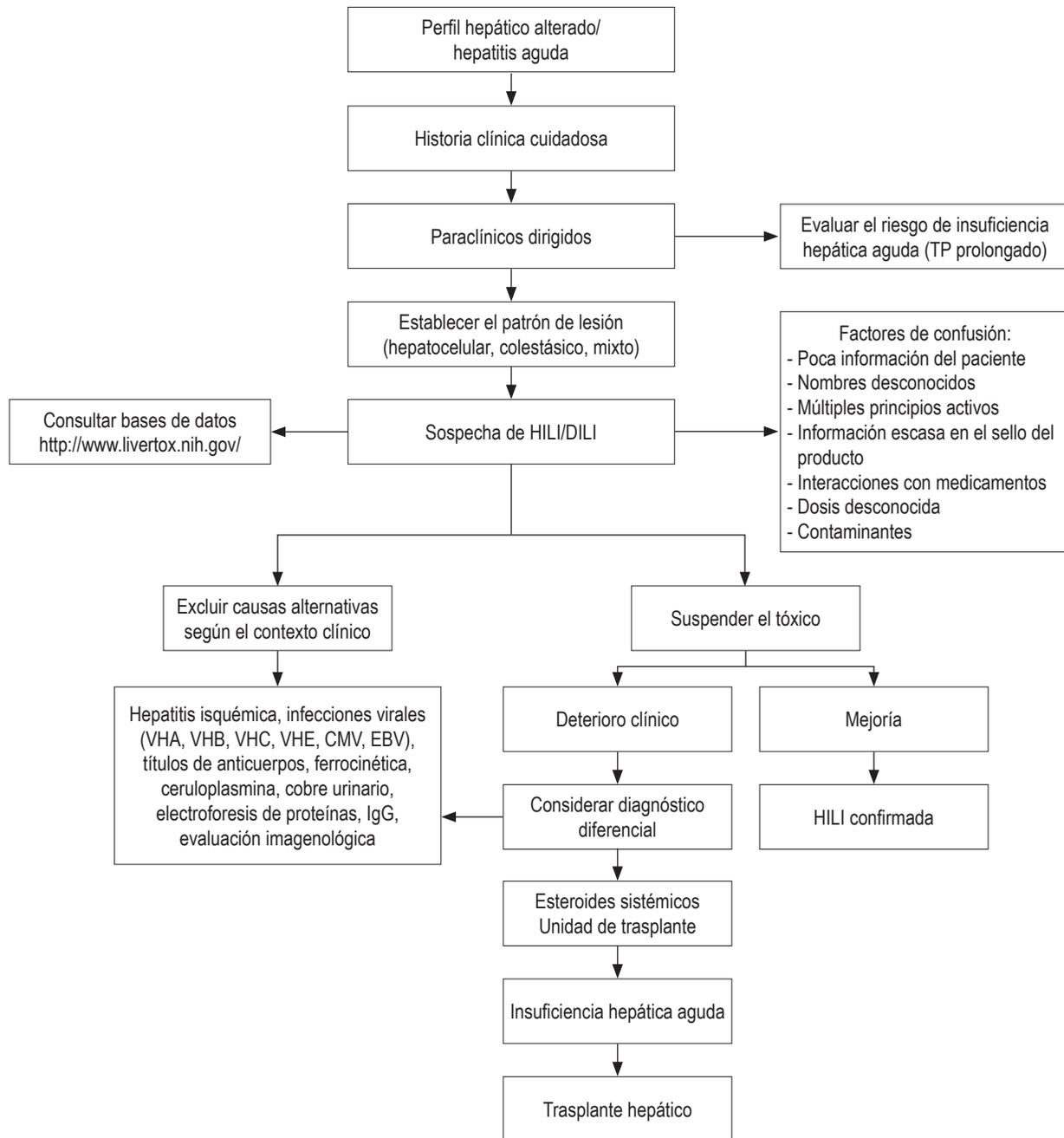


Figura 1. Algoritmo de aproximación y manejo a la HILI. CMV: citomegalovirus; IgG: inmunoglobulina G; TP: tiempo de protrombina.

fulminante requieren manejo en unidades de trasplante hepático, ya que la mortalidad sin trasplante es cercana al 80 % (53). Hay alteraciones del perfil hepático que orientan hacia la posibilidad de progresar a insuficiencia hepática aguda en el contexto de HILI (54), y son la elevación de la bilirrubina total 2 veces por encima del límite superior normal asociado con una elevación de las aminotransferasas 3 veces por encima del límite superior. Estos hallazgos obligan a una hospitalización para garantizar una vigilancia más estrecha (55). En la **Figura 1** se muestra un algoritmo sugerido para el manejo de los pacientes.

CONCLUSIÓN

El público no médico tradicionalmente considera que los productos herbales son seguros *porque son naturales*. Sin embargo, tal creencia es absolutamente errónea, ya que tales sustancias, o *remedios naturistas*, pueden producir reacciones adversas graves e incluso fatales. Lamentablemente, se distribuyen en el mercado sin el respaldo de ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia y su seguridad, y más grave aún, sin la supervisión rigurosa de los entes reguladores que tengan la capacidad científica para entender la problemática y que tengan el conocimiento suficiente para entender las características químicas de sus principios activos y el metabolismo de los mismos, tal y como ocurre con medicamentos convencionales alopáticos.

Su composición y calidad es variable, por lo que la evaluación de la causalidad es un verdadero reto diagnóstico. Los productos que contienen múltiples ingredientes pueden causar daños hepáticos más graves, en comparación con los que tienen un solo ingrediente. Se han creado registros nacionales y redes de investigación multicéntricos para superar limitaciones como un amplio espectro de fenotipos, gravedad, reacciones idiosincrásicas y susceptibilidad individual.

La eficacia y seguridad de los productos a base de hierbas siguen siendo inciertas hasta el momento. Las repercusiones clínicas pueden ser graves e incluso letales, siendo el hígado el principal órgano comprometido.

Aún se necesitan muchos estudios clínicos para determinar su eficacia, aclarar sus mecanismos de acción y los riesgos derivados de su uso. Por lo anterior, nuestra recomendación es que se suspenda de manera inmediata la comercialización, prescripción y usos de tales compuestos. Los respectivos permisos para su uso y prescripción deben esperar los resultados de ensayos clínicos rigurosos que demuestren su potencial terapéutico. Así mismo, motivar a los médicos para que informen y registren a los pacientes con hepatotoxicidad secundaria a HILI que con frecuencia son identificados. También deben informarse a los entes reguladores todas las reacciones adversas documentadas relacionadas con esas sustancias.

REFERENCIAS

- Schuppan D, Jia JD, Brinkhaus B, Hahn EG. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology*. 1999;30(4):1099-104. doi: 10.1002/hep.510300437.
- Lindstrom A, Ooyen C, Lynch ME, Blumenthal M, Kawa K. Sales of herbal dietary supplements increase by 7.9% in 2013, marking a decade of rising sales: Tumeric supplements climb to top ranking in natural channel. *Herbal Gram*. 2014;103:52-6.
- Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern Ther Health Med*. 2005;11(1):42-9.
- Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol*. 1997;26 Suppl 1:47-51.
- Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, Kaptchuk TJ, Wilkey SA, Appel S, et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med*. 2001;135(5):344-51.
- Nahin RL, Barnes PM, Stussman BJ. Expenditures on Complementary Health Approaches: United States, 2012. *Natl Health Stat Report*. 2016;(95):1-11.
- Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*. 2014;60(4):1399-408. doi: 10.1002/hep.27317.
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(1):3-17. doi: 10.1111/apt.12109.
- Navarro VJ. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):373-82. doi: 10.1055/s-0029-1240006.
- Vega M, Verma M, Beswick D, Bey S, Hossack J, Merriman N, et al. The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug Saf*. 2017;40(9):783-787. doi: 10.1007/s40264-017-0547-9.
- Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1380-7. doi: 10.1038/ajg.2012.138.
- Cho JH, Oh DS, Hong SH, Ko H, Lee NH, Park SE, et al. A nationwide study of the incidence rate of herb-induced liver injury in Korea. *Arch Toxicol*. 2017;91(12):4009-15. doi: 10.1007/s00204-017-2007-9.
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25, 1425.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- Medina-Caliz I, Garcia-Cortes M, Gonzalez-Jimenez A, Cabello MR, Robles-Diaz M, Sanabria-Cabrera J, et al. Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injuries

- in the Spanish DILI Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1495-1502. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.051.
15. Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Kreutz R, Garbe E, et al. Herb-Induced Liver Injury in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1). pii: E114. doi: 10.3390/ijms17010114.
 16. 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):2065-76. doi: 10.1002/hep.23937.
 17. Bessone F, Hernández N, Sanchez-Ciceron A, Di Pace M, Gualano G, Arrese M, et al. A comparative analysis of the Spanish and Latin-American prospective drug-induced liver injury (DILI) networks. *Hepatology*. 2015;62(Suppl 1):504.
 18. Tomlinson B, Chan TY, Chan JC, Critchley JA, But PP. Toxicity of complementary therapies: an eastern perspective. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(5):451-6.
 19. Kennedy J. Herb and supplement use in the US adult population. *Clin Ther*. 2005;27(11):1847-58. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.11.004.
 20. Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, Kresina TF, Hoofnagle JH. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology*. 2001;34(3):595-603. doi: 10.1053/jhep.2001.27445.
 21. Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Bessone F, Hernández N, Sánchez A, Di Pace M, et al. Variations in drug-induced liver injury (DILI) between different prospective DILI registries. *Clin Ther*. 2013;35(8):Se24. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.07.057.
 22. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol*. 2015;6:72. doi: 10.3389/fphar.2015.00072.
 23. Viganó M, Lampertico P, Colombo M. Acute hepatitis following assumption of a herbal remedy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(4):364-5. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f2bbe5.
 24. Ifeoma O, Oluwakanyinsola S. Screening of herbal medicines for potential toxicities. *Intech Open* [internet] 2013 [acceso el 24 de marzo de 2018]. doi: 10.5772/54493. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/new-insights-into-toxicity-and-drug-testing/screening-of-herbal-medicines-for-potential-toxicities>.
 25. Espinoza EO, Mann MJ, Bleasdel B. Arsenic and mercury in traditional Chinese herbal balls. *N Engl J Med*. 1995;333(12):803-4. doi: 10.1056/NEJM199509213331217.
 26. Pantano F, Mannocchi G, Marinelli E, Gentili S, Graziano S, Busardò FP, et al. Hepatotoxicity induced by greater celandine (*Chelidonium majus* L.): a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1 Suppl):46-52.
 27. Zhu Y, Niu M, Chen J, Zou ZS, Ma ZJ, Liu SH, et al. Hepatobiliary and pancreatic: Comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1985 patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(8):1476-82. doi: 10.1111/jgh.13323.
 28. Amadi CN, Orisakwe OE. Herb-Induced Liver Injuries in Developing Nations: An Update. *Toxics*. 2018;6(2). pii: E24. doi: 10.3390/toxics6020024.
 29. Frenzel C, Teschke R. Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5). pii: E588. doi: 10.3390/ijms17050588.
 30. Kwon H, Lee SH, Kim SE, Lee JH, Jee YK, Kang HR, et al. Spontaneously reported hepatic adverse drug events in Korea: multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2012;27(3):268-73. doi: 10.3346/jkms.2012.27.3.268.
 31. Li B, Wang Z, Fang JJ, Xu CY, Chen WX. Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(4):628-32.
 32. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-66. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
 33. Chinese Medical Association, Xu JM. Cooperative Group of Hepatobiliary Disease of Digestive Disease Branch of Chinese Medical Association: A multicenter survey on hospital inpatients with drug-induced acute liver injury in China. *Chin J Dig (Chin)*. 2007;27:439-42.
 34. Wu XN, You H, Jia JD. Clinical features of drug-induced liver injury: a review of Chinese literature 2003-2007. *Chin Hepat (Chin)* 2008;13(8):463-6.
 35. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1924-34. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
 36. Koff RS. Herbal hepatotoxicity. Revisiting a dangerous alternative. *JAMA*. 1995;273(6):502.
 37. Hu YY, Huang F. Chinese herb and drug-induced liver injury. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012;20(3):173-5.
 38. Lin G, Wang JY, Li N, Li M, Gao H, Ji Y, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*. *J Hepatol*. 2011;54(4):666-73. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.031.
 39. Zhu Y, Li YG, Wang Y, Wang LP, Wang JB, Wang RL, et al. Analysis of Clinical Characteristics in 595 Patients with Herb-induced Liver Injury. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2016;36(1):44-8.
 40. Kales SN, Christophi CA, Saper RB. Hematopoietic toxicity from lead-containing Ayurvedic medications. *Med Sci Monit*. 2007;13(7):CR295-8.
 41. Strader DB, Seeff LB. Zakim and Boyer hepatology. En: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (editores). *Hepatotoxicity of herbal preparations*. Filadelfia: Elsevier; 2006. p. 551-60.
 42. Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24(4):739-57.
 43. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001;33(1):123-30. doi: 10.1053/jhep.2001.20645.

44. Chinese Society of Hepatology, CMA. Guidelines for the management of drug-induced liver injury. *Lin Chuang Gan Dan Bing Za Zhi*. 2015;31(11):1752-69. doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002.
45. Barritt AS 4th, Lee J, Hayashi PH. Detective work in drug-induced liver injury: sometimes it is all about interviewing the right witness. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(7):635-7. doi: 10.1016/j.cgh.2010.03.020.
46. Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J Intern Med*. 2002;252(2):107-13.
47. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008;48(4):1175-83. doi: 10.1002/hep.22442.
48. Wang JB, Zhu Y, Bai ZF, Wang FS, Li XH, Xiao XH; et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Herb-Induced Liver Injury. *Chin J Integr Med*. 2018;24(9):696-706. doi: 10.1007/s11655-018-3000-8.
49. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97(2):439-45.
50. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(6):521-8. doi: 10.1016/j.clpt.2006.02.012.
51. Reuben A. Hy's law. *Hepatology*. 2004;39(2):574-8. doi: 10.1002/hep.20081.
52. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements. A 5-year toxicological study (1991-1995). *Drug Saf*. 1997;17(5):342-56. doi: 10.2165/00002018-199717050-00006.
53. He TT, Wang JB, Bai ZF, Guo YM, Niu M, Zhu Y, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of herb-induced liver injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2017;42(24):4893-4897. doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20170919.001.
54. Neff GW, Reddy KR, Durazo FA, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *J Hepatol*. 2004;41(6):1062-4. doi: 10.1016/j.jhep.2004.06.028.
55. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Wainwright S, Villamil FG, Katkov WN, et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product jin bu huan. *Ann Intern Med*. 1994;121(10):729-35.