

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ÁREA DE FARMACOLOGÍA**



**CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL  
DAÑO HEPÁTICO Y GRAVEDAD EN LA  
HEPATOTOXICIDAD POR HIERBAS Y  
SUPLEMENTOS DIETÉTICOS: ESTUDIO DE LOS  
REGISTROS ESPAÑOL Y LATINOAMERICANO  
DE HEPATOTOXICIDAD**

**TESIS DOCTORAL**

**MARIA ROSARIO MONTES MORENO**

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



*Málaga, Noviembre de 2015*



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: María Rosario Montes Moreno

 <http://orcid.org/0000-0003-1181-247X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





D<sup>a</sup> MARIA ISABEL LUCENA GONZALEZ, Catedrática en Farmacología, adscrita al Area de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

#### CERTIFICA

Que D<sup>a</sup>. MARIA ROSARIO MONTES MORENO ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“Características diferenciales del daño hepático y gravedad en la hepatotoxicidad por hierbas y suplementos dietéticos: estudio de los Registros Español y Latinoamericano de hepatotoxicidad”**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a trece de noviembre de dos mil quince.





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



D<sup>a</sup> ENCARNACION BLANCO REINA, Doctora por la Universidad de Málaga, adscrita al Area de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

#### CERTIFICA

Que D<sup>a</sup>. MARIA ROSARIO MONTES MORENO ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“Características diferenciales del daño hepático y gravedad en la hepatotoxicidad por hierbas y suplementos dietéticos: estudio de los Registros Español y Latinoamericano de hepatotoxicidad”**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a trece de noviembre de dos mil quince.





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



D<sup>a</sup> INMACULADA MEDINA CÁLIZ, Doctora por la Universidad de Málaga, adscrita al Area de Farmacología y Terapéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

#### CERTIFICA

Que D<sup>a</sup>. MARIA ROSARIO MONTES MORENO ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“Características diferenciales del daño hepático y gravedad en la hepatotoxicidad por hierbas y suplementos dietéticos: estudio de los Registros Español y Latinoamericano de hepatotoxicidad”**, que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga a trece de noviembre de dos mil quince.





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

*A mis padres y hermanos,  
y especialmente a mi sobrino Matteo.*





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## Agradecimientos

En primer lugar me gustaría expresar mi más amplio agradecimiento a la Dra. María Isabel Lucena Gonzalez, por brindarme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral. Por su valiosa dirección y cuya experiencia e ilusión han sido fuente de motivación para la elaboración de este trabajo. Gracias por permitirme formar parte del proyecto del Registro de Hepatotoxicidad creados tanto en España como en Latinoamérica.

A la Dra. Encarnación Blanco Reina, un especial agradecimiento por la confianza depositada en mí desde el primer momento. Por su enseñanza y su gran sabiduría y paciencia, apoyo y ánimo que me brindó durante la realización de esta tesis doctoral.

Y a la Dra. Inmaculada Medina Cáliz, por su participación directa en el presente estudio, su inestimable ayuda en la elaboración estadística del mismo, y por su amabilidad mostrada en todo momento.

Quiero agradecer a familiares y amigos el apoyo y los ánimos recibidos durante la elaboración y el desarrollo de este proyecto. En especial, a mi ahijado Matteo por la alegría y felicidad que me transmite siempre. A mis padres, hermanos y amigos, por comprender cuando no he podido pasar el tiempo que merecían con ellos, por la dedicación que conlleva este trabajo.

Por último, agradecer a todos los profesionales que forman parte del Grupo de Estudio para las Hepatopatías asociadas a Medicamentos por su colaboración en la recopilación y envío de casos de hepatotoxicidad al Registro.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# ÍNDICE GENERAL

	<u>página</u>
ÍNDICE DETALLADO	II
ÍNDICE DE TABLAS	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE GRÁFICAS	VII
I. INTRODUCCIÓN	1
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	59
III. MATERIAL Y MÉTODO	63
IV. RESULTADOS	79
V. DISCUSIÓN	135
VI. CONCLUSIONES.	161
VII. BIBLIOGRAFÍA	163
ANEXOS	191



# ÍNDICE DETALLADO

## I. INTRODUCCIÓN

### I.1. PLANTAS MEDICINALES

#### I.1.1 Medicamentos a base de plantas (Herbal Medicines)

*I.1.1.1 Legislación española*

*I.1.1.2 Legislación Europea*

*I.1.1.3 Monografías*

#### I.1.2 Plantas como complementos alimenticios y otros (infusiones y tés)

*I.1.2.1 Legislación Europea y Nacional sobre complementos alimenticios*

*I.1.2.2 Legislación Nacional sobre infusiones y tés*

#### I.1.3 Regulación de productos herbales (suplementos dietéticos) en Estados Unidos

#### I.1.4 Regualción de plantas medicinales en Latino-América

### I.2. HEPATOTOXICIDAD

#### I.2.1 Epidemiología

#### I.2.2 Etiopatogenía

#### I.2.3 Factores de Riesgo

*I.2.3.1 Factores relacionados con el fármaco*

*I.2.3.2 Factores de riesgo genéticos*

*I.2.3.3 Factores de riesgo ambientales*

*A. Edad y Sexo*

*B. Alcohol*

*C. Medicación concomitante*

*D. Enfermedades asociadas*

*E. Tabaco*

#### I.2.4 Tipo de daño hepático: Criterios bioquímicos

#### I.2.5 Manifestaciones Clínico-Patológicas

*I.2.5.1 Nivel de Gravedad en DILI*

*I.2.5.2 Fenotipos de DILI*

#### I.2.6 Diagnóstico de Hepatotoxicidad

*I.2.6.1 Historia clínica, sospecha de hepatotoxicidad*

*I.2.6.2 Relación cronológica*

*I.2.6.3 Potencial hepatotóxico del compuesto*

*I.2.6.4 Exclusión de causas alternativas de lesión hepática*

*I.2.6.5 Manifestaciones de hipersensibilidad*

*I.2.6.6 Curso del daño hepático tras el cese de la droga*

*I.2.6.7 Respuesta a la readministración, reexposición o "rechallenge"*

*I.2.6.8 Hallazgos anatomopatológicos y características clínicas y analíticas*

#### I.2.7 Métodos de Evaluación de Causalidad

*I.2.7.1 Escalas Diagnósticas*

*I.2.7.1.1 Métodos de evaluación de causalidad específicos para hepatotoxicidad*

*A. Escala diagnóstica de CIOMS/RUCAM*

*B. Opinión de expertos en la evaluación de causalidad*

*I.2.7.2 Situaciones especiales en evaluación de causalidad*

### I.3. DAÑO HEPÁTICO PRODUCIDO POR HIERBAS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

## **II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **II.1. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

### **II.2. HIPÓTESIS**

### **II.3. OBJETIVOS**

2.3.1. Objetivo General

2.3.2. Objetivos Específicos

## **III. MATERIAL Y MÉTODO**

### **III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **III.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

## **IV. RESULTADOS**

### **IV.1. ANALISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE DILI ENTRE LOS GRUPOS DE HIERBAS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS. MEDICAMENTOS Y ESTEROIDES ANABOLIZANTES**

IV.1.1 Registro Español de Hepatotoxicidad

IV.1.2 Registro Latinoamericano (SLTINDILI Network)

### **IV.2. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE DILI POR HIERBAS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS EN LOS REGISTROS ESPAÑOL Y LATINOAMERICANO**

IV.2.1 Descripción detallada de los casos DILI por hierbas medicinales de ambos Registros (Spanish DILI y SLATINDILI Network)

### **IV.3. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE DILI POR MEDICAMENTOS CONVENCIONALES EN LOS REGISTROS ESPAÑOL Y LATINOAMERICANO**

### **IV.4. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE DILI POR ESTEROIDES ANABOLIZANTES EN LOS REGISTROS ESPAÑOL Y LATINOAMERICANO**

IV.4.1 Análisis de los niveles de pico de bilirrubina y de creatinina según tipo de daño

### **IV.5. ANÁLISIS CONJUNTO DE LOS CASOS DILI RECOGIDOS EN AMBOS REGISTROS (SPANISH DILI REGISTRY Y SLATINDILI NETWORK)**

### **IV.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS HIERBAS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS QUE HAN PRODUCIDO CASOS DE DILI**

## **V. DISCUSIÓN**

## **VI. CONCLUSIONES**

## VII. BIBLIOGRAFÍA

### ANEXOS

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1:** Nomenclatura y situación de las plantas medicinales a partir del RD 1345/200710.

**Tabla 2:** 1900-2050. Nomenclatura y situación de las plantas medicinales según Directiva 2004/24/CE.

**Tabla 3:** Market access of herbal medicinal products in the EU.

**Tabla 4:** Plantas incluidas en la Lista Comunitaria.

**Tabla 5:** Especies vegetales para infusiones de uso en alimentación.

**Tabla 6:** Regulación de los suplementos dietéticos en Estados Unidos.

**Tabla 7:** Legislación de plantas medicinales en Latino-América.

**Tabla 8:** Legislación de suplementos dietéticos en Latino-América.

**Tabla 9:** Estudios prospectivos en diferentes países.

**Tabla 10:** Principales dificultades en el diagnóstico de hepatotoxicidad.

**Tabla 11 y 12:** Centros de ámbito nacional y latino que han remitido casos DILI.

**Tabla 13:** Distribución de las características demográficas de los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA (N: 856).

**Tabla 14:** Distribución de las características clínicas de los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 15:** Distribución de la duración del tratamiento y tiempo de aparición de síntomas en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 16:** Distribución de los parámetros bioquímicos del perfil hepático al inicio del episodio entre los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 17:** Distribución del tipo de daño hepático en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 18:** Distribución de la gravedad del daño y desenlace (outcome) en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 19:** Distribución del tiempo de resolución y reexposición en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 20:** Distribución de las características demográficas de los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA (N: 199).

**Tabla 21:** Distribución de las características clínicas de los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 22:** Distribución de la duración del tratamiento y tiempo de aparición de síntomas en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 23:** Distribución de los parámetros bioquímicos del perfil hepático al inicio del episodio entre los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 24:** Distribución del tipo de daño hepático en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 25:** Distribución de la gravedad del daño y desenlace (outcome) en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA.

**Tabla 26:** Distribución del tiempo de resolución y reexposición en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

**Tabla 27:** Casos DILI por plantas medicinales y suplementos dietéticos en el Registro Español.

**Tabla 28:** Casos DILI por plantas medicinales y suplementos dietéticos en el Registro Latinoamericano.

**Tabla 29:** Casos DILI por medicamentos convencionales en el Registro Español.

**Tabla 30:** Casos DILI por medicamentos convencionales en el Registro Latinoamericano.

**Tabla 31:** Casos DILI por esteroides anabolizantes en el Registro Español.

**Tabla 32:** Casos DILI por esteroides anabolizantes en el Registro Latinoamericano.

**Tabla 33:** Descripción de las características demográficas, bioquímicas y de la gravedad de ambos registros (Spanish DILI Registry y SLATINDILI Network).

**Tabla 34:** Descripción de las hierbas y suplementos dietéticos (nombre, uso común, mecanismo de toxicidad, fenotipo e histología).

**Tabla 35:** Notas Informativas de la AEMPS sobre las retiradas de productos ilegales desde el año 2007.

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Unidades Clínicas colaboradoras en territorio nacional.

**Figura 2.** Funcionamiento del Registro Español.

**Figura 3, 4 y 5.** Histograma de distribución de la edad en los tres grupos de casos de DILI (HDS, MC y EAA).

**Figura 6.** Diagrama de cajas sobre la distribución de la edad en los tres grupos de casos de DILI (HDS, MC, EAA).

**Figura 7.** Distribución del sexo en los tres grupos de DILI (HDS, MC, EEA).

**Figura 8.** Distribución de los parámetros bioquímicos del perfil hepático en los tres grupos (HDS, MC y EEA).

**Figura 9, 10 y 11.** Distribución de la edad en los tres grupos de DILI (HDS, MC y EAA).

**Figura 12.** Diagrama de cajas sobre la distribución de la edad en los tres grupos de casos de DILI (HDS, MC, EAA).

**Figura 13.** Distribución del sexo en los tres grupos de DILI (HDS, MC, EAA).

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

**Gráfica 1.** Tipo de Daño Hepático en los casos de DILI por los distintos medicamentos y otras sustancias.

**Gráficas 2 y 3.** Perfil Bioquímico en los casos de DILI por los distintos medicamentos y otras sustancias según el tipo de daño hepático (Hepatocelular y Colestásico).

**Gráfica 4.** Tipo de Daño Hepático en los casos DILI por distintos medicamentos y otras sustancias en SLATINDILI.

**Gráfica 5.** Niveles pico de bilirrubina total y creatinina sérica según tipo de daño (hepatocelular o colestásico).

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# I. INTRODUCCIÓN

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **I. INTRODUCCION**

### **I.1. PLANTAS MEDICINALES**

Se puede definir la planta medicinal como cualquier planta que en uno o más de sus órganos contiene sustancias que pueden ser utilizadas con finalidad terapéutica o que son precursores para la hemisíntesis químico-farmacéutica. Droga vegetal es la parte de la planta medicinal utilizada en terapéutica<sup>1</sup>.

Las plantas medicinales se incluyen dentro de la denominada *Medicina Tradicional* (MT), término que se refiere también a la medicina tradicional china, el ayurveda hindú y la medicina unani árabe, así como a otras formas de medicina indígena. La MT puede consistir a su vez en terapias con medicación, si implican el uso de medicinas con base de hierbas, partes de animales y/o minerales, y en terapias sin medicación, como es el caso de la acupuntura, las terapias manuales y las terapias espirituales. En países donde el sistema sanitario dominante se basa en la medicina alopática, o donde la MT no se ha incorporado en el sistema sanitario nacional, esta MT se clasifica a menudo como *Medicina Complementaria, Alternativa o no convencional*.

La denominación de MT se suele utilizar en los entornos geográficos de África, Latinoamérica, Sudeste asiático y/o el Pacífico occidental, mientras que en Europa, Norteamérica y Australia se emplea preferentemente la expresión Medicina Complementaria y Alternativa (MCA). Y cuando se hace referencia en un sentido general a todas esas regiones, se puede utilizar de forma más genérica el término MT/MCA<sup>2</sup>.

Existe por tanto cierto solapamiento y una posible confusión con estos términos, por lo que la OMS ha intentado actualizar las definiciones de Medicina Tradicional y de Medicina Complementaria en el último documento estratégico que ha publicado sobre estas terapias<sup>3</sup>. La MT tiene una larga historia y se refiere a la suma total de los conocimientos, capacidades y prácticas basados en las teorías, creencias y experiencias propias de diferentes culturas, bien sean explicables o no, utilizadas para

mantener la salud y prevenir, diagnosticar, mejorar o tratar enfermedades físicas y mentales. Los términos Medicina Complementaria o Medicina Alternativa aluden a un amplio conjunto de prácticas de atención de salud que no forman parte de la tradición ni de la medicina convencional de una determinada región, ni están totalmente integradas en el sistema de salud predominante. En este documento se fusionan finalmente estos dos términos, MT y MC, pasando a denominarse como *Medicina Tradicional y Complementaria* (MTC), y cuyo concepto abarca tanto los productos, como a las prácticas y a los profesionales.

Los **productos de MTC** incluyen hierbas, material herbario, preparaciones herbarias y productos herbarios acabados que contienen como principios activos partes de plantas u otros materiales vegetales, o combinaciones de esos ingredientes. En algunos países los medicamentos a base de hierbas pueden contener, tradicionalmente, principios activos naturales orgánicos o inorgánicos que no sean de origen vegetal (por ejemplo, materiales de origen animal y mineral).

La OMS define así mismo cada uno de los términos incluidos en los productos de MTC<sup>3,4</sup>:

- **Hierbas:** comprenden materiales vegetales brutos, tales como hojas, flores, frutos, semillas, tallos, madera, corteza, raíces, rizomas y otras partes de plantas. Materiales que pueden encontrarse enteros, fragmentados o pulverizados.
- **Materiales herbarios:** comprenden, además de hierbas, los jugos frescos, gomas, aceites fijos, aceites esenciales, resinas y polvos secos de hierbas. En algunos países esos productos se pueden elaborar mediante diversos procedimientos locales como el tratamiento con vapor, el tostado o el rehogado con miel, bebidas alcohólicas u otros materiales.
- **Preparaciones herbarias:** son la base de los productos herbarios acabados y pueden componerse de materiales herbarios triturados o pulverizados, o extractos, tinturas y aceites grasos de materiales herbarios. Se producen por extracción, fraccionamiento, purificación, concentración y otros procesos

biológicos o físicos. También comprenden preparaciones obtenidas macerando o calentando materiales herbarios en bebidas alcohólicas o miel o en otros materiales.

- **Productos herbarios acabados:** se componen de preparaciones herbarias hechas a partir de una o más hierbas. Si se utiliza más de una hierba, se puede utilizar también la expresión «mezcla de productos herbarios». Los productos herbarios acabados y las mezclas de productos herbarios pueden contener excipientes, además de los principios activos. Sin embargo, no se consideran herbarios los productos acabados o en forma de mezcla a los que se hayan añadido sustancias activas químicamente definidas, incluidos compuestos sintéticos o constituyentes aislados de materiales herbarios.

Las **prácticas de MTC** incluyen medicamentos terapéuticos y tratamientos de salud basados en procedimientos, por ejemplo a base de hierbas, naturopatía, acupuntura y terapias manuales tales como la quiropráctica, la osteopatía y otras técnicas afines, incluidos qi gong, tai chi, yoga, medicina termal y otras terapias físicas, mentales, espirituales y psicofísicas.

Por último, según este mismo documento de la OMS<sup>3</sup>, los **profesionales de MTC** pueden ser prácticos de medicina tradicional o de medicina complementaria, profesionales de medicina convencional, y agentes de atención sanitaria tales como médicos, odontólogos, enfermeras, parteras, farmacéuticos y fisioterapeutas que prestan servicios de medicina tradicional/medicina complementaria y alternativa a sus pacientes.

Además de intentar homogenizar conceptos y terminología, el objetivo principal de esta Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional (2014-2023) es ayudar a las autoridades sanitarias a encontrar soluciones que propicien una visión más amplia respecto de la mejoría de la salud y la autonomía de los pacientes. Para ello se plantea prestar apoyo a los Estados, de forma que puedan aprovechar la posible contribución de la MTC a la salud, el bienestar y la atención de salud centrada en las

personas, y promover la utilización segura y eficaz de la MTC mediante la reglamentación de productos, prácticas y profesionales. Esto se podría alcanzar por medio del establecimiento de tres objetivos estratégicos: i) desarrollo de una base de conocimientos y formulación de políticas nacionales; ii) fortalecimiento de la seguridad, la calidad y la eficacia mediante una adecuada reglamentación; y iii) fomento de la cobertura sanitaria universal por medio de la integración de servicios de MTC y la autoatención de salud en los sistemas nacionales de salud.

Parece conveniente incluir en este apartado de conceptos otro término emergente en los últimos años, también relacionado con estas terapias: los *productos nutraceuticos*. La nutraceutica es un término pobremente definido pero que está siendo usado ampliamente por consumidores, productores y profesionales sanitarios para referirse a muy diferentes tipos de compuestos de origen natural entre los que se incluyen extractos de plantas, suplementos dietéticos, vitaminas y minerales, fitonutrientes, diversos productos con combinaciones de ingredientes funcionales e incluso alimentos integrales modificados<sup>5</sup>. Este término fue acuñado inicialmente a partir de “nutrición” y “farmacéutico” en 1989 por DeFelice, quien definió la nutraceutica como un alimento o parte de un alimento que proporciona beneficios médicos o para la salud, tanto en su mantenimiento como en su prevención<sup>6</sup>.

Las plantas medicinales constituyen un tema bien diferenciado de la nutraceutica (no son alimentos comestibles por sí mismos, ni complementan la dieta). Sin embargo, la definición y clasificación de los *medicamentos a base de hierbas* puede variar ampliamente de un país a otro. Así, dependiendo de las regulaciones que se aplican a los alimentos y medicamentos, una sola planta medicinal puede ser categorizada como un alimento, un alimento funcional, un suplemento dietético o un medicamento a base de plantas, según el ámbito. Esto introduce serias dificultades en la definición del concepto de medicamentos a base de hierbas de cara a los aspectos regulatorios, mientras que al mismo tiempo también puede confundir a pacientes y consumidores<sup>7</sup>.

### I.1.1 Medicamentos a base de plantas (Herbal Medicines)

Tradicionalmente se han utilizado las plantas medicinales para combatir muchas patologías de forma intuitiva. De hecho, su empleo con fines curativos es una práctica inmemorial<sup>8</sup>. Durante mucho tiempo los remedios naturales, y especialmente las plantas medicinales, fueron el principal e incluso el único recurso del que disponían los médicos. Esto hizo que se profundizara en el conocimiento de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales y que se ampliara su experiencia en el empleo de los productos que de ellas se extraen.

Actualmente las plantas medicinales se emplean como material que es transformado por síntesis química en compuestos activos, y también como extractos o preparaciones tradicionales. Aunque clásicamente se ha entendido que su uso es muy bien tolerado, no puede descartarse la aparición de efectos secundarios y posibles interacciones con otros tratamientos. Esto justifica que deba existir una legislación adecuada, puesto que está en juego la salud de las personas<sup>9</sup>.

Por ello, los medicamentos a base de plantas medicinales se encuentran hoy día regulados a través de una legislación específica, que ha debido tener en consideración las directrices marcadas por la Unión Europea sobre medicamentos. Lo que determina el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula *el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente*<sup>10</sup> en su trasposición de la Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 *por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas*<sup>11</sup>, la Directiva 2001/83/CE *por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano*<sup>12</sup>, es que sólo puedan denominarse como “medicamentos” aquellos productos a base de plantas que hayan superado los estándares de calidad, eficacia, seguridad e información que se exige a los medicamentos.

Las plantas medicinales tienen la condición de principio activo cuando pueden demostrar una indicación terapéutica, es entonces cuando son consideradas como un medicamento más.

### ***1.1.1.1 Legislación Española***

Según el artículo 8.a de la Ley 29/2006, de 26 de julio, *de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*<sup>13</sup>, **medicamento de uso humano** es “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”.

Cuando la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autoriza un medicamento establece sus indicaciones autorizadas, sus dosis, o su seguridad entre otras, y garantiza su uso en las condiciones establecidas. Un producto que no esté registrado como medicamento no puede, por tanto, presentarse como poseedor de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades, y en esto se diferencia de otros productos de consumo.

La Agencia Española del Medicamento, creada por la Ley 66/1997 de 30 de diciembre<sup>14</sup> como organismo público con carácter autónomo, posee personalidad jurídica diferenciada, plena capacidad de obrar, y está adscrita al Ministerio de Sanidad y Consumo (Secretaría General de Sanidad, por el RD 204/2010, de 26 de febrero)<sup>15</sup>. En lo relacionado con el medicamento veterinario, actúa bajo las directrices del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Así las funciones de la AEMPS, descritas en el artículo 50 de la Ley 66/1997<sup>14</sup>, son las siguientes:

- a) Conceder la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas y de otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, así como la revisión y adecuaciones oportunas en los ya comercializados.
- b) Participar en la planificación y evaluación de los medicamentos de uso humano que se autoricen por la Unión Europea a través de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
- c) Evaluar y autorizar los ensayos clínicos y los productos en fase de investigación

clínica.

- d) Autorizar los laboratorios farmacéuticos de medicamentos de uso humano.
- e) Planificar, evaluar y desarrollar el sistema español de farmacovigilancia.
- f) Desarrollar la actividad inspectora y de control de medicamentos de competencia estatal.
- g) La gestión de la Real Farmacopea Española.
- h) La instrucción de los procedimientos derivados de las infracciones relacionadas con medicamentos cuando corresponda a la Administración General del Estado.
- i) Las competencias relativas a estupefacientes y psicotropos que reglamentariamente se determinen.
- j) Cualesquiera otras que le sean atribuidas por normas legales o reglamentarias.

El Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, crea la Agencia estatal que pasa a denominarse “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y aprueba su estatuto<sup>16</sup>.

Por tanto las exigencias para la comercialización de plantas como medicamento, de forma similar al resto de los países de la Unión Europea, han quedado reguladas por la Ley 29/2006<sup>13</sup> y por el Real Decreto 1345/2007<sup>10</sup>, que se desarrollan a continuación.

- ***Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>13</sup>.***

Esta Ley contiene un capítulo, el V, dedicado por completo a la legislación de medicamentos especiales, entre los que se incluyen las plantas medicinales.

Así en el artículo 51, se regula el marco de comercialización de los productos a base de plantas medicinales. Este artículo es una transcripción literal del artículo 42 de la derogada Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento<sup>17</sup>.

El análisis de este artículo es el siguiente:

a) *Artículo 51.1.* Cualquier planta, mezcla de plantas o preparados obtenidos a partir de ellas por técnicas galénicas, **que se presente con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva**, se considerará como **medicamento**, pudiendo comercializarse por tanto como medicamento industrial, fórmula magistral o preparado oficial.

Tal y como se recoge anteriormente en el artículo 2.6 de esta Ley, la custodia, conservación y dispensación de estos medicamentos se reserva a las oficinas de farmacia o en su caso a los servicios de farmacia hospitalaria, a los centros de salud o a estructuras de atención primaria del Sistema Nacional de Salud.

b) *Artículo 51.2.* El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad tendrá la competencia para elaborar un **listado de plantas cuya venta libre al público estará restringida o prohibida debido a su toxicidad**.

Hasta el momento no se ha desarrollado este punto de forma efectiva, aunque inicialmente se llegó a publicar un listado de restricciones. De hecho, en 2004 se publicó la Orden SCO/190/2004, de 28 de enero, *por la que se establecía la lista de plantas cuya venta al público quedaba prohibida o restringida por razón de su toxicidad*<sup>18</sup>, que intentó desarrollar el artículo 42.2 de la Ley 25/1990<sup>17</sup>. La Orden incluía un total de 197 especies y géneros botánicos, de los que por razones de seguridad, su utilización quedaba restringida a la fabricación de medicamentos, cepas homeopáticas y a investigación (anexo I).

Por tanto, la venta libre de estas plantas al público quedaba prohibida (salvo con fines ornamentales, industriales o cosméticos). Sin embargo, esta Orden fue anulada por Sentencia a través de la Audiencia Nacional (Sala de lo Contencioso-Administrativo, Sección 4.ª) de 27 de junio de 2005<sup>19</sup>, y por tanto no ha llegado a ser de aplicación al mercado de plantas medicinales. Dicha Sentencia estimaba el recurso contencioso administrativo interpuesto por la representación de AFEPADI (Asociación Empresarial de Complementos Alimenticios y Productos Dietéticos en España) contra la Orden de la Ministra de Sanidad y Consumo de 28/01/2004, declarándose la nulidad de la misma por no ser ajustada al ordenamiento jurídico. Los motivos esenciales para

la resolución de dicho recurso fueron tres. El primero de ellos se refiere al carácter de reglamentación técnica que tenía la Orden impugnada, ya que no establecía una regulación de las especificaciones técnicas o características requeridas de dichas plantas prohibidas; en segundo lugar, que dicha Orden precisaba de la comunicación previa a la Comisión Europea; y por otro lado, que dicha Orden no constituía una transposición de Directiva Comunitaria alguna. Es decir, la comunicación de dicha Orden debía haber contenido datos relativos a las sustancias cuya comercialización se limitaba, así como los efectos esperados sobre la salud pública y el análisis de riesgo esperado. Por otro lado, tal y como se refleja en el recurso, no se demostraba la existencia de razones de urgencia que justificasen la adopción de dicha Orden sin la oportuna notificación a la Comisión Europea.

c) *Artículo 51.3.* Establece que se podrán **vender libremente** al público (por tanto dentro o fuera del canal farmacéutico) aquellas plantas medicinales que se ofrezcan **sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas**. Un aspecto incluido también en este punto es la prohibición expresa de la venta ambulante de estas plantas.

Por tanto, resumiendo este capítulo, se puede establecer que las plantas medicinales tendrán dos posibles consideraciones, no en función de la especie, sino en base a su utilización:

a) **Medicamento de plantas medicinales:** cuando presenten indicaciones terapéuticas, diagnósticas o preventivas. Al ser medicamentos deben cumplir la legislación que afecta a éstos, por lo que su comercialización sólo se puede llevar a cabo tras la autorización por la autoridad sanitaria competente —en este caso la AEMPS— una vez que se haya demostrado su eficacia, seguridad y calidad.

b) **Producto de plantas de venta libre:** cuando no hagan referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas. En este caso, estos productos podrán comercializarse como “complementos alimentarios”, o bajo cualquier otra denominación que el fabricante considere.

- **Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente<sup>10</sup>.**

En este Real Decreto se transpone la Directiva 2004/24/CE<sup>11</sup> que armoniza las legislaciones de los Estados Miembros en lo relativo a medicamentos a base de plantas.

En su capítulo I de disposiciones generales define los siguientes términos:

- **Medicamentos a base de plantas:** el medicamento que contenga exclusivamente como principios activos sustancias vegetales, preparados vegetales o combinaciones de éstos.
- **Medicamento tradicional a base de plantas (MTP):** el medicamento a base de plantas que cumpla las condiciones establecidas en el artículo 51 de este Real Decreto.
- **Sustancias vegetales:** las plantas, principalmente enteras, fragmentadas o cortadas, las partes de plantas, algas, hongos y líquenes no tratados, normalmente en forma seca pero también frescos. También se consideran sustancias vegetales determinados exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico. Las sustancias vegetales se definen precisamente por la parte de la planta utilizada y la denominación botánica de acuerdo con el sistema binomial que incluye género, especie, variedad y autor.
- **Preparados vegetales:** los que se obtienen sometiendo las sustancias vegetales a tratamientos como extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación. Se incluyen las sustancias vegetales trituradas o pulverizadas, las tinturas, los extractos, los aceites esenciales, los zumos exprimidos y los exudados tratados.

Dentro del capítulo II, de autorización de medicamentos, en su sección 4ª (medicamentos tradicionales a base de plantas), recoge en los artículos del 50 al 54, los puntos de la Directiva Europea 2004/24/CE<sup>11</sup> relacionados con la definición de medicamento tradicional a base de plantas y las condiciones de registro.

Así, el artículo 50 indica que sin perjuicio de lo establecido en el artículo 51.3 de la Ley 29/2006 de 26 de julio<sup>13</sup>, los medicamentos tradicionales a base de plantas no podrán comercializarse sin la **previa inscripción en el registro de medicamentos tradicionales a base de plantas** creado por la AEMPS.

En el artículo 51 se establecen los criterios que deben cumplir los medicamentos tradicionales a base de plantas para registrarse por el **procedimiento simplificado**, que son los siguientes:

- a) Que los medicamentos tengan indicaciones apropiadas exclusivamente para medicamentos tradicionales a base de plantas que, por su composición y finalidad, estén destinados y concebidos para su utilización sin el control de un médico a efectos de diagnóstico, prescripción o seguimiento de un tratamiento.
- b) Que se administren siempre de acuerdo con una dosis o posología determinada.
- c) Que se trate de preparados para uso por **vía oral, externo** o por inhalación.
- d) Que haya transcurrido el periodo de **uso tradicional**, consistente en un periodo mínimo de **treinta años**, de los cuales al menos **quince** se haya utilizado en la **Unión Europea**.
- e) Que la información sobre uso tradicional sea suficiente; en particular que el producto demuestre no ser nocivo en las condiciones de uso establecidas, y que la acción farmacológica o la eficacia del medicamento a base de plantas se pueda deducir de la experiencia en la utilización tradicional.

Estos medicamentos podrán contener vitaminas o minerales cuya seguridad esté bien documentada, y en estos casos la acción de las vitaminas y minerales ha de ser secundaria con respecto a las sustancias activas vegetales en lo referente a las indicaciones específicas autorizadas.

De tal manera, un fabricante que quiera solicitar la autorización de un medicamento tradicional a base de plantas deberá aportar una solicitud acompañada de la siguiente información (artículo 52):

- a) Datos del fabricante (nombre, sede social y CIF).

- b) Nombre del medicamento.
- c) Composición cualitativa y cuantitativa.
- d) Evaluación de riesgos medioambientales.
- e) Descripción del modo de fabricación.
- f) y g) Datos técnicos del medicamento (indicaciones, posología, contraindicaciones, precauciones, reacciones adversas, forma farmacéutica, forma y vía de administración y período de validez previsto).
- h) Medidas de conservación del medicamento.
- i) Métodos de control utilizados por el fabricante.
- j) Acreditación de la autorización del fabricante para fabricar medicamentos.
- k) Resultados de pruebas físico-químicas, biológicas y microbiológicas.
- l) Ficha técnica del medicamento, junto con prospecto y maqueta del envase y del etiquetado.
- m) Documentación sobre autorizaciones o denegaciones en otros Estados Miembros de la Comunidad Europea o en tercer país.
- n) Información bibliográfica que permita deducir la eficacia y seguridad del medicamento basándose en la larga tradición de su empleo.
- ñ) Referencias bibliográficas o informes de expertos que aseguren el empleo tradicional de la planta durante al menos 30 años, de los que al menos 15 años habrán sido en la Comunidad Europea.

Los tres últimos puntos no serán necesarios si existe publicada una Monografía europea elaborada por el Comité de Medicamentos de Plantas Medicinales de la EMA, aspecto que se abordará más adelante.

Por otro lado, el etiquetado, prospecto y publicidad destinada al público, contendrá una declaración sobre que el producto es un medicamento tradicional a

base de plantas para una indicación o indicaciones específicas, y que está basado exclusivamente en su uso de larga tradición. Por ello, en el embalaje exterior deben aparecer las siglas **MTP** (medicamentos tradicionales a base de plantas) y en los apartados correspondientes a la indicación, tanto en el etiquetado como en el prospecto, debe incluirse la siguiente leyenda: **“Basado exclusivamente en su uso tradicional”**. Indicando además que el usuario deberá consultar a un médico o a un profesional sanitario cualificado si persisten los síntomas durante el uso del medicamento o si se producen reacciones adversas no mencionadas en el prospecto.

Este Real Decreto 1345/2007<sup>10</sup> **deroga definitivamente a la Orden Ministerial de 1973 por la que se establecía un registro especial para los preparados de especies vegetales medicinales<sup>20</sup>**, de forma que los **medicamentos tradicionales a base de plantas sustituyen a los antiguos medicamentos de plantas con Registro Especial**. En la disposición transitoria séptima se daba un “plazo de convivencia” de ambas presentaciones hasta el día 30 de abril de 2011, fecha a partir de la cual los medicamentos autorizados en base a la O.M. de 1973 deberían adaptarse a este Real Decreto, solicitando su autorización como medicamento tradicional. En caso contrario, quedaba prohibida su comercialización como medicamento, si bien podía continuar comercializándose el producto, siempre y cuando no tenga consideración de medicamento ni haga referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas. El Anexo de esta O.M. de 1973 sobre Registros Especiales incluía una lista de 107 especies vegetales medicinales (nombradas por su nombre común) a las que se añadieron posteriormente otras hasta completar 160, en junio y julio de 1976 (Anexo II).

Los medicamentos tradicionales a base de plantas tienen varias características diferenciadoras con respecto a los antiguos Registros Especiales:

a) Su código nacional es superior a 6.500.000, al igual que cualquier otro medicamento.

b) En sus indicaciones de la ficha técnica y el prospecto se recoge expresamente que la eficacia del medicamento para la indicación aprobada se basa exclusivamente en el uso tradicional.

Actualmente, en la AEMPS se han autorizado más de 60 presentaciones diferentes de medicamentos tradicionales a base de plantas. En la tabla siguiente se recoge el resumen de la situación actual:

Tabla 1.- Nomenclatura y situación de las plantas medicinales a partir del RD 1345/2007<sup>10</sup>

Situación antes del RD 1345/2007 <sup>10</sup>	Situación tras el RD 1345/2007 <sup>10</sup>
Medicamento de plantas	Medicamento de plantas
Medicamento con Registro Especial de planta medicinal	<b>Medicamento tradicional a base de plantas</b>
Productos de plantas de venta libre	Productos de plantas de venta libre

Es decir, los medicamentos con Registro Especial de plantas medicinales han tenido dos posibles vías en función del grado de cumplimiento de las exigencias del RD 1345/2007<sup>10</sup>. Así, en caso de no cumplirlas para su calificación como MTP, quedarán como productos de plantas de venta libre.

#### 1.1.1.2 Legislación Europea

- **Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas<sup>11</sup>, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano<sup>12</sup>.**

Uno de los mayores problemas que se ha encontrado la industria farmacéutica a la hora de poder comercializar los productos de plantas medicinales como medicamentos ha sido cumplir la exigencia de garantías de eficacia, seguridad y calidad que se les requiere a éstos. Entre las causas que dificultan el registro como medicamentos se destaca la necesidad de presentar ensayos clínicos, difícilmente realizables para las plantas por sus características propias, así como por el elevado coste que supone para pequeñas empresas.

Con las plantas medicinales es difícil la realización de ensayos clínicos debido a las dificultades metodológicas de este diseño y a las variaciones en la composición cuantitativa y cualitativa, que oscilan en función de una serie de factores difícilmente controlables, como los climáticos (temperatura, pluviosidad) o los edáficos (composición química del sustrato que se haya cultivado la planta). Incluso sus características pueden modificarse una vez que se recolecta la planta, debido a distintos factores como las condiciones de conservación, e incluso los procedimientos de fabricación del medicamento. De hecho, se pueden encontrar dos plantas de la misma especie botánica que presenten grandes variaciones en su composición cualitativa y cuantitativa.

En la práctica es muy difícil conocer con exactitud la composición completa de una planta medicinal, y normalmente sólo se estandariza un único principio activo o, en el mejor de los casos, una serie de principios activos con propiedades similares (flavonoides, antraquinonas, saponinas, taninos, etc.), expresando el contenido total en base al principio activo más representativo, y asumiendo que el resto de los componentes considerados como activos actuará de forma similar, lo cual no tiene por qué ser del todo cierto. Además, quedan por monitorizar otros componentes a los que se considera inertes, si bien podrían presentar cierta actividad.

Por tanto, a pesar de que la utilización de plantas medicinales ha sido amplísima, los inconvenientes para la realización de una investigación clínica rigurosa, junto a esta gran heterogeneidad y dificultad de estandarización de las plantas, han limitado de forma importante su registro como medicamentos.

En relación con todo lo previo, y con el objetivo de facilitar y gestionar la autorización de forma rápida y sencilla de los medicamentos con plantas medicinales de uso tradicional, se publicó la mencionada Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004<sup>11</sup>, que modifica a la Directiva 2001/83/CE, *en la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano*<sup>12</sup>.

Esta Directiva concreta las definiciones y requisitos relativos a las plantas medicinales. Estos criterios ya han sido plasmados en el apartado de legislación

española, que los traspuso literalmente, y que se presentan de forma abreviada en la siguiente tabla:

Tabla 2.- Nomenclatura y situación de las plantas medicinales según Directiva 2004/24/CE<sup>11</sup>

<b>Medicamentos a base de plantas:</b>	- una o varias sustancias o preparados vegetales, o su combinación.
<b>Medicamentos tradicionales a base de plantas, que cumpla:</b>	- Indicación que no requiera control médico. - Uso oral, externo o por inhalación. -Utilización durante 30 años (mínimo 15 en la Unión Europea). -Ausencia de efectos nocivos.

Por otro lado, ya desde la Directiva 2001/83/CE<sup>12</sup> se exigía que las solicitudes para la autorización de comercialización de un medicamento fuesen acompañadas de una serie de datos y documentos relativos, entre otras cosas, a los resultados de las pruebas fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas, así como de las pruebas farmacológicas y toxicológicas y de los ensayos clínicos que se hubiesen llevado a cabo sobre el producto para demostrar su calidad, seguridad y eficacia. Sin embargo, existen una serie de circunstancias que pueden eximir al solicitante de la presentación de estos documentos. Así, el artículo 10 de esta Directiva establece que el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de las pruebas toxicológicas y farmacológicas o los de las pruebas clínicas, si puede demostrar:

a) bien que el medicamento es esencialmente similar a un medicamento autorizado en el Estado Miembro para el que se curse la solicitud y que el titular de la autorización de comercialización del medicamento original consiente en que, para el estudio de la solicitud de que se trate, se haga uso de la documentación toxicológica, farmacológica y/o clínica que obra en el expediente del medicamento original.

b) bien que el o los componentes del medicamento tienen un uso médico claramente establecido y presentan una eficacia reconocida, así como un nivel aceptable de seguridad, mediante una bibliografía científica detallada.

c) bien que el medicamento es esencialmente similar a algún otro medicamento autorizado en la Unión Europea, según las disposiciones comunitarias vigentes, desde hace seis años como mínimo y comercializado en un Estado Miembro.

No obstante, en aquellos casos en los que el medicamento esté destinado a un uso terapéutico diferente o deba administrarse por vías distintas o con dosificación diferente con respecto a los otros medicamentos comercializados, deberán suministrarse los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y/o clínicas apropiadas. Y en cuanto a los nuevos medicamentos que contengan componentes conocidos, que no hayan sido combinados todavía con fines terapéuticos, deberán facilitarse los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas relativas a la combinación, sin necesidad de facilitar la documentación relativa a cada componente individual.

Además, existe un importante número de medicamentos que cuentan con una larga tradición, pero que no reúnen los requisitos de un uso farmacológico experimentado de reconocida eficacia y de un nivel aceptable de seguridad, por lo cual no se les puede conceder la autorización de comercialización. Para mantener estos productos en el mercado los Estados Miembros han aplicado procedimientos y disposiciones que diferían entre sí. Hecho que podría repercutir sobre la protección de la salud pública ya que no siempre se ofrecerían las necesarias garantías de calidad, seguridad y eficacia.

En relación con esto, y centrándonos en las plantas medicinales, la principal novedad que aporta la Directiva 2004/24/CE<sup>11</sup> es establecer un procedimiento de regulación simplificado para los medicamentos tradicionales a base de plantas, de modo que podemos encontrar dos escenarios diferentes. La primera posibilidad es la de aquellos componentes de un medicamento que tienen un “uso farmacológico experimentado de reconocida eficacia y un nivel aceptable de seguridad”. Si el solicitante de autorización puede demostrarlo mediante referencias detalladas de la literatura científica, tal y como consta en la otra Directiva 2001/83/CE<sup>12</sup>, “no estará obligado a facilitar los resultados de las pruebas preclínicas ni de los ensayos clínicos” (lo que se corresponde con la denominación de medicamentos a base de plantas). La

segunda posibilidad es la de aquellos medicamentos cuya eficacia se puede deducir de su utilización y experiencia acumulada durante largo tiempo, pero que **no** disponen de literatura científica que lo demuestre. Ahora, para este segundo caso, se establece el denominado *procedimiento simplificado de registro*. Para estos productos, constituidos por principios activos bien conocidos, no se exige la realización de estudios clínicos ni preclínicos destinados a demostrar eficacia y seguridad (lo que se correspondería con los medicamentos tradicionales a base de plantas). No obstante, existe la posibilidad de que las Autoridades Competentes soliciten información adicional, siempre que lo consideren necesario.

Así, derivado de esta Directiva, se establece una nueva clasificación para los productos de plantas medicinales, entre los que se distinguen dos categorías (Vlietinck, 2009)<sup>21</sup> (tabla 3):

- a) Productos de plantas medicinales de **uso bien establecido**, basado en datos bibliográficos y/o estudios clínicos.
- b) Productos de plantas medicinales de **uso tradicional**, con referencias de uso y experiencia a largo plazo.

Tabla 3 . -Market access of herbal medicinal products in the EU<sup>21</sup>

Herbal medicinal product	EU legislation
<b>Marketing authorization (MA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ full application</li> <li>➤ bibliographic application</li> </ul>	Dir 2001/83/EC <sup>12</sup> amended by Dir 2004/27/EC <sup>11</sup>
<b>Well-established HMP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ mixed application</li> </ul>	
<b>Registration application (RA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ simplified application</li> </ul> <b>Traditional Herbal Medicinal Product (THMP)</b>	amended by Dir 2004/24/EC <sup>11</sup>

Las indicaciones para los productos de plantas medicinales de **uso bien establecido** serán las clásicas indicaciones clínicas que requieren un diagnóstico médico. Mientras que para los productos de plantas medicinales de **uso tradicional**

según recomienda la Directiva 2004/24/CE<sup>11</sup> estarán limitadas a aquellas que puedan ser automedicadas, no requiriendo intervención médica (Calapai, 2008)<sup>22</sup>.

A raíz de esta Directiva Europea, se crea en el seno de la Agencia Europea (EMA) un Comité de Medicamentos a Base de Plantas (Committee on Herbal Medicinal Products “HMPC”) para la evaluación de estos medicamentos (Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo<sup>23</sup>). El HMPC cumple funciones relativas al registro simplificado y a la autorización de medicamentos. Además, elabora Monografías comunitarias sobre plantas medicinales, que son de utilidad para el registro, y la autorización de los medicamentos a base de plantas, así como una Lista comunitaria de sustancias vegetales que cumplan ciertos criterios, como contar con uso farmacológico durante un cierto tiempo y, por tanto, no ser considerados nocivos en condiciones normales de uso.

Cada Estado Miembro nombra, para un período de tres años renovables, un miembro titular y un suplente para el HMPC. Éstos se eligen en razón de sus cualificaciones y experiencia en la evaluación de los medicamentos a base de plantas y representan a sus autoridades nacionales competentes. Los miembros de dicho Comité pueden estar acompañados por expertos en campos científicos o técnicos específicos.

Para fomentar una mayor armonización, los Estados Miembros deberían reconocer los registros de medicamentos tradicionales a base de plantas concedidos en otro Estado Miembro, basados en una Monografía comunitaria o bien que se encuentren incluidos en la Lista comunitaria.

Esta Directiva 2004/24/CE<sup>11</sup> permite que los productos a base de plantas que no son medicamentos y que cumplen con los criterios de la legislación alimentaria se rijan por la legislación alimentaria en la Comunidad.

Si bien eficacia y seguridad van ligadas al uso tradicional, la calidad es una exigencia completamente independiente. Por lo tanto, no hay exenciones con respecto a las pruebas fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas necesarias. Por este motivo, todos los productos deben cumplir los requisitos de calidad indicados en la

**Farmacopea Europea** (que se constituye de obligado cumplimiento), o bien los relativos a la Farmacopea de un Estado Miembro determinado.

Una Farmacopea es un compendio de especificaciones normalizadas que definen la calidad de los preparados farmacéuticos, sus componentes e incluso sus envases.

Aunque en la Farmacopea Europea predominan las sustancias sintéticas, los productos de origen natural, sobre todo plantas medicinales, siguen formando una parte esencial en la medicina actual: algunos se utilizan prácticamente tal cual, tras desecación o concentración (drogas vegetales, extractos, aceites esenciales, etc.) y otros constituyen la materia prima para aislar moléculas muy activas como la digoxina derivada de la digital, la morfina derivada de la adormidera, la quinina de la quina, etc. Desde el principio, la Farmacopea Europea ha consagrado parte de sus estudios a las drogas vegetales y sus derivados y pone particular atención en la definición de los criterios de calidad. Sin embargo, por el momento, solo un reducido número de plantas medicinales se encuentran recogidas en esta Farmacopea.

La libre circulación de medicamentos en Europa, ya sea a nivel de sanidad pública o de intercambios internacionales, requiere la unificación de las normas relativas a la fabricación y al control de calidad de los productos farmacéuticos. Esto lleva consigo la normalización de las Farmacopeas nacionales.

#### *1.1.1.3. Monografías*

### **Comisión E**

La Comisión E de la Farmacopea Alemana (German Commission E), compuesta por un panel de expertos multidisciplinar, fue creada en 1978 por el Ministerio de Sanidad con la finalidad de revisar toda la información disponible sobre las plantas medicinales que formaban el amplio arsenal fitoterapéutico de uso en Alemania, país de larga tradición en el uso de las plantas medicinales. Fruto de esta labor ha sido la publicación desde 1984 de alrededor de 400 monografías sobre más de 300 plantas y algunas asociaciones. En cada monografía se recoge principalmente la composición

conocida de la droga vegetal, la acción farmacológica e indicaciones atribuibles, la posología y los datos de seguridad pertinentes, amén de una valoración positiva o negativa respecto a su uso.

De estas monografías, alrededor de un 30% han resultado ser valoraciones negativas por considerarse insuficientemente probada la eficacia o la seguridad de la correspondiente droga vegetal (o asociación)<sup>24</sup>.

### **ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*)**

En 1989, tomó el relevo la ESCOP, constituida por la reunión de sociedades científicas relacionadas con las plantas medicinales y su uso fitoterápico en diferentes países. Actualmente cuenta con 20 miembros entre los que se encuentra la Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT). Esta Comisión es ahora reconocida por la EMA, que recibe formalmente monografías ESCOP como base para los expedientes básicos sobre los medicamentos a base de plantas. La financiación inicial para esta actividad fue proporcionada por la Comisión Europea.

Durante la década de 1990 se publicaron 60 monografías. Todas se han actualizado y ampliado para el primer volumen de la segunda edición, publicada en 2003, que incluye unas 20 monografías más. El texto constituye una revisión de la información científica sobre los usos terapéuticos de las hierbas medicinales, incluidas las indicaciones, posología, contraindicaciones, interacciones y efectos secundarios, junto con resúmenes de los datos farmacológicos, clínicos y toxicológicos. Se hace referencia ampliamente a la literatura científica, habiéndose revisado casi 5.000 citas completas. El Suplemento añade 27 nuevas monografías y otras actualizaciones de 8 monografías.

Esta obra se encuentra actualmente en dos tomos, uno editado en 2003 (2ª edición) con 80 monografías y un suplemento editado en 2009 con 35 monografías más<sup>25</sup>.

## **OMS (Organización Mundial de la Salud)**

Son también destacables las monografías de la OMS publicadas en 4 volúmenes (1999, 2002, 2007, 2009). El de 1999, contenía 28 monografías, en 2002 se incluyeron 30 monografías más, en 2007 se presentaron 31 monografías y en 2009 se sumaron 28 más. Un total de 118 monografías que se encuentran disponibles en el sitio web de la OMS<sup>26</sup>.

Cada monografía consta de dos partes, la primera de las cuales proporciona información para fines de control de calidad, incluyendo las características botánicas, pruebas de identidad, requisitos de pureza, ensayos químicos y los principales componentes químicos. La segunda parte, basándose en una extensa revisión de la investigación científica, describe las aplicaciones clínicas del material de la planta con detallada información sobre dosificación, contraindicaciones, advertencias, precauciones y reacciones adversas.

Las monografías de la OMS tienen por objeto proporcionar información científica sobre la seguridad, eficacia y control de calidad de plantas medicinales ampliamente utilizadas, así como ofrecer modelos de guía a los Estados Miembros para el desarrollo de sus propias monografías y facilitar el intercambio de información entre éstos.

## **Monografías Comunitarias (Grupo HMPC de la EMA)**

Por último, el grupo de trabajo sobre medicamentos a base de plantas (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) creado por iniciativa del Parlamento Europeo, la Comisión Europea y la EMA, viene elaborando desde 2004 las llamadas Monografías Comunitarias. Estas son de particular relevancia para el registro y autorización de los Medicamentos Tradicionales a base de Plantas (MTP).

Una Monografía Comunitaria comprende los comentarios de la opinión científica sobre un determinado medicamento a base de plantas, basado en la evaluación de datos científicos disponibles (*uso bien establecido*) o bien del uso histórico de ese producto en la Comunidad Europea (*uso tradicional*). Se incluyen datos referentes a formas farmacéuticas, indicaciones terapéuticas, posología y forma

de administración, contraindicaciones, precauciones de uso especiales, interacciones, uso en embarazo y lactancia, efectos en la conducción o manejo de maquinaria, efectos indeseables, sobredosis y datos preclínicos de seguridad.

Cada preparación a base de hierbas se evalúa individualmente con la información disponible. Como resultado, algunas preparaciones aparecerán en la sección de monografías de uso bien establecido y otros estarán en la sección de monografías de uso tradicional. Algunas preparaciones no pueden ser finalmente incluidas si los datos son insuficientes.

Cuando el HMPC realiza un proyecto de Monografía comunitaria, se abre una consulta pública por un período de tres meses. Los comentarios recibidos son evaluados y discutidos, y la versión final de la monografía se publica en la web. Hasta la fecha se han publicado 122 monografías (Anexo III). Estas monografías deberán ser tenidas en cuenta a la hora de examinar una solicitud relacionada con un producto MTP, tanto por la UE como por cada uno de los Estados Miembros.

Sin embargo, estas monografías no son jurídicamente vinculantes. Es decir, una Monografía Comunitaria debe ser tenida en cuenta por las autoridades competentes al examinar una solicitud de registro para uso tradicional pero éstas pueden tener una posición diferente en una determinada recomendación o declaración que figure en la monografía, por lo que podrá requerir al solicitante que facilite información adicional para la evaluación nacional de ese producto, sobre todo en lo que se refiere a seguridad y uso tradicional.

Por otro lado, el HMPC también es responsable de la creación de una «Lista Comunitaria de sustancias vegetales, preparados y combinaciones de los mismos para su utilización en medicamentos tradicionales a base de plantas».

La Lista se está desarrollando gradualmente a través de entradas de información relativas a las sustancias o preparados a base de plantas. Y a diferencia de las monografías, es jurídicamente vinculante a los solicitantes y a las autoridades competentes en los Estados Miembros. Así, si el solicitante demuestra que la

propuesta del producto y las indicaciones relacionadas cumplen con la información que figura en la Lista, no estará obligado a presentar datos adicionales de seguridad y uso tradicional del medicamento.

Esta Lista recoge con respecto a cada sustancia vegetal la indicación, la dosis y la posología especificadas, así como la vía de administración y cualquier otra información necesaria para un uso seguro de la sustancia vegetal como medicamento tradicional.

La primera planta objeto de inscripción en la Lista Comunitaria ha sido el hinojo, mediante Decisión de la Comisión de 21 de noviembre de 2008, publicada en el Diario Oficial de la Unión Europea de fecha 6/12/2008<sup>29</sup>. Se incluyeron dos variedades: *Foeniculum Vulgare* Miller Subsp. *Vulgare* Var. *Vulgare*, Fructus y *Foeniculum Vulgare* Miller Subsp. *Vulgare* Var. *Dulce* (Miller) Thellung, Fructus. Hasta la fecha, la lista comunitaria incluye nueve monografías más (tabla 4).

Tabla 4.- Plantas incluidas en la Lista Comunitaria<sup>29</sup>

Latin name of the genus	Latin name of herbal substance	Botanical name of plant	English common name of herbal substance
<b><i>Foeniculum (Hinojo)</i></b>	Foeniculi amari fructus	Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. Vulgare	Bitter Fennel
<b><i>Foeniculum (Hinojo)</i></b>	Foeniculi dulcis fructus	Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. dulce (Miller) Thellung.	Sweet Fennel
<b><i>Calendula</i></b>	Calendulae flos	Calendula officinalis L.	Calendula Flower
<b><i>Echinacea</i></b>	Echinaceae purpureae herba	Echinacea purpurea (L.) Moench	Purple Coneflower Herb
<b><i>Eleutherococcus (Eleuterococo o ginseng siberiano)</i></b>	Eleutherococci radix	Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.) Maxim.	Eleutherococcus
<b><i>Hamamelis</i></b>	Hamamelidis folium et cortex aut ramunculus destillatum	Hamamelis virginiana L.	Hamamelis Distillate
<b><i>Mentha (Menta)</i></b>	Menthae piperitae aetheroleum	Mentha x piperita L.	Peppermint oil
<b><i>Pimpinella (Anís, Anís verde o matalahúva)</i></b>	Anisi fructus	Pimpinella anisum L.	Aniseed
<b><i>Thymus (Tomillo)</i></b>	Thymi aetheroleum	Thymus vulgaris L.; Thymus zygis Loefl. ex L.	Thyme oil
<b><i>Vitis (Vid)</i></b>	Vitis viniferae folium	Vitis vinifera L.	Grapevine Leaf

## I.1.2 Plantas como complementos alimenticios y otros (infusiones y té)

### I.1.2.1. Legislación Europea y Nacional sobre complementos alimenticios

Los productos a base de plantas pueden también ser clasificados como alimentos, y comercializarse como tales, siempre que no cumplan la definición de medicamento y que se ajusten a la legislación alimentaria aplicable. Concretamente, los productos a base de plantas comercializados en forma de complementos alimenticios tienen que cumplir la **Directiva 2002/46/CE, sobre complementos alimenticios**<sup>30</sup>, y el **Reglamento (CE) nº 1924/2006, sobre las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos**<sup>31</sup>.

Esta Directiva considera que debido al creciente número de productos comercializados en calidad de alimentos, que contienen fuentes concentradas de nutrientes y que se presentan con la finalidad de complementar la ingesta de tales nutrientes en la dieta normal, es preciso adoptar normas a escala comunitaria aplicables a dichos productos. Además, indica que existe una amplia gama de nutrientes y otros elementos que pueden estar presentes en estos complementos alimenticios, incluyendo las vitaminas, minerales, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, fibras, y además diversas plantas y extractos de hierbas. Hay una gran variedad de estos complementos en el Catálogo de Productos para la Salud, incluyendo plantas y mezcla de plantas con otros nutrientes como por ejemplo productos que combinan *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, própolis y vitamina C. Hay otras mezclas con valerianas y con ginseng.

La presente Directiva establece normas específicas para las vitaminas y los minerales utilizados como ingredientes de complementos alimenticios. Y una vez que se disponga de datos científicos adecuados al respecto, se irán adoptando normas específicas relativas a otros nutrientes e ingredientes utilizados como complementos alimenticios, entre los que se encuentran las plantas y elementos vegetales. Hasta la adopción de dichas normas comunitarias específicas, podrán aplicarse las normas nacionales.

Según el artículo 2, se entiende por:

a) “complementos alimenticios”: los productos alimenticios cuyo fin es complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada; comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias.

b) “nutrientes”: las sustancias siguientes: vitaminas y minerales.

Además, establece las cantidades máximas de vitaminas y minerales presentes en los complementos alimenticios por dosis diaria de consumo recomendada por el fabricante, teniendo en cuenta los siguientes factores:

a) los niveles máximos de seguridad de vitaminas y minerales, tal como se hayan establecido mediante la evaluación científica del riesgo a partir de datos científicos reconocidos, teniendo en cuenta, según proceda, los diferentes grados de sensibilidad de las distintas categorías de consumidores;

b) la ingesta de vitaminas y minerales a partir de otras fuentes de alimentación.

Y para garantizar que estos complementos alimenticios contengan cantidades suficientes de vitaminas y minerales, se establecen unas cantidades mínimas por dosis diaria de consumo recomendada por el fabricante.

Por otro lado, en la etiqueta, presentación y publicidad no puede atribuirse a los complementos alimenticios la propiedad de prevenir, tratar o curar una enfermedad humana, ni referirse en absoluto a dichas propiedades. En el etiquetado debe figurar obligatoriamente la denominación de las categorías de nutrientes o sustancias que caractericen el producto, o una indicación relativa a la naturaleza de dichos nutrientes o sustancias.

En España el **Real Decreto 1487/2009**, de 26 de septiembre, relativo a los *complementos alimenticios*<sup>32</sup> es el que se ajusta plenamente a las prescripciones de dicha Directiva 2002/46/CE.

### 1.1.2.2. Legislación Nacional sobre infusiones y téis

Existe una *reglamentación técnico-sanitaria para la elaboración, circulación y comercio de especies vegetales para infusiones de uso en alimentación*, que se rige por el Real Decreto 3176/83, de 16 de noviembre, del Ministerio de la Presidencia<sup>33</sup>. En este Real Decreto se definen los siguientes términos:

- Especies vegetales para infusiones de uso en alimentación: aquellas especies vegetales o sus partes que debido a su aroma y sabor, características de la especie a la que pertenecen, se utilizan por su acción fisiológica u organoléptica.

- Infusión: producto líquido obtenido por la acción del agua, a temperatura de ebullición, sobre la especie vegetal, con el objeto de extraer las sustancias solubles de la misma.

- Extracto soluble: producto soluble en agua, obtenido por evaporación parcial o total de la infusión de la especie vegetal correspondiente.

Las especies vegetales para infusiones de uso en alimentación, contempladas en esta Reglamentación son, con especificación de la parte a utilizar, las que se reflejan en la siguiente tabla.

Tabla 5.- Especies vegetales para infusiones de uso en alimentación<sup>33</sup>

Anís estrellado - <i>Illicium verum</i> , fruto	Anís verde - <i>Pimpinella anisum</i> , fruto
Azahar - <i>Citrus aurantium</i> , flor	Escaramujo - <i>Rosa canina</i> , fruto
Eucalipto - <i>Eucalyptus globulus</i> , hoja	Hibisco - <i>Hibiscus sabdariffa</i> , flor
Hierbaluisa - <i>Lippia citriodora</i> , hoja	Hinojo - <i>Foeniculum vulgare</i> , fruto
Malva - <i>Malva sylvestris</i> , hoja y flor	Manzanilla - <i>Matricaria chamomilla</i> , planta y flor
Manzanilla amarga - <i>Anthemis nobilis</i> , cabezuelas floridas	Manzanilla de Mahon - <i>Santolina chamaecyparissus</i> , cabezuelas floridas
Mejorana - <i>Origanum majorana</i> , planta	Melisa - <i>Melissa officinalis</i> , planta y hojas

Menta - <i>Mentha piperita</i> , planta y hojas	Menta poleo - <i>Mentha pulegium</i> , hojas
Romero - <i>Rosmarinus officinalis</i> , hoja	Salvia - <i>Salvia officinalis</i> , hoja
Saúco - <i>Sambucus nigra</i> , flor	Tila - <i>Tilia argenteum y officinalis</i> , flor y bráctea
Tomillo - <i>Thymus vulgaris</i> , planta y hojas	Verbena - <i>Verbena officinalis</i> , planta y hojas
Zarzaparrilla - <i>Smilax officinalis</i> , raíz	

Para cualquier especie vegetal no incluida en la anterior lista, se debe solicitar un informe previo de los Servicios correspondientes del Ministerio de Sanidad, quien determinará la inclusión o no de la misma en esta Reglamentación, previo informe de la Comisión Interministerial para la Ordenación Alimentaria.

En esta legislación que está aún vigente, no se incluye el té por contar con legislación propia: Real Decreto 1354/1983, de 27 de abril, *por el que se aprueba la reglamentación técnico sanitaria para la circulación y comercialización de Té y derivados*<sup>34</sup>. Se define té como las hojas jóvenes y las yemas, sanas y limpias, de las distintas especies del género botánico «*Thea*», en buen estado de conservación, convenientemente preparadas para el consumo humano, y poseyendo el aroma y gusto característicos de su variedad y zona de producción.

### I.1.3. Regulación de productos herbales (suplementos dietéticos) en Estados Unidos

En Estados Unidos, a pesar de diversos intentos de regularizar los productos herbales con exigencias similares a las de los medicamentos, finalmente se siguen considerando estos productos como **suplementos dietéticos**.

Los enfoques reglamentarios actuales para la evaluación de la seguridad de los suplementos dietéticos en los Estados Unidos son producto de varias piezas clave de la legislación que abarcan todo el siglo XX, y que culminó con la aprobación de La **Ley de Salud y Educación de Suplementos Dietéticos** (*Federal Dietary Supplement and Health Education Act "DSHEA"*)<sup>35</sup> en 1994.

Esta Ley DSHEA realizó la primera definición completa de los suplementos dietéticos como jurídicamente equivalentes a los alimentos, clasificando por tanto a las hierbas como suplementos de la dieta y no como medicamentos. De este modo, no estarían sujetos a los mismos controles, regulaciones, ni estándares de fabricación y empaquetado que los medicamentos. También reconoció que se había demostrado que los suplementos dietéticos son útiles para la prevención de enfermedades crónicas y, por consiguiente, ayudaban a limitar los costos de atención de salud a largo plazo.

Esta Ley define los suplementos dietéticos como productos previstos para suplementar la dieta, y que comprenden o contienen uno o más de los siguientes ingredientes dietéticos: una vitamina, mineral, hierba u otro producto botánico, aminoácido, sustancia dietética para consumo humano para suplementar la dieta aumentando la ingesta dietética, o concentrado, metabolito, constituyente, extracto o una combinación de cualquiera de los ingredientes mencionados arriba.

Habitualmente los suplementos dietéticos son productos previstos para la ingestión oral en forma de pastillas, cápsulas, polvos, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina, o líquidos; y son rotulados específicamente como tales.

La ley estipula que un suplemento dietético es un alimento que no necesita aprobación de la FDA antes de la comercialización, y como se ha visto se incluyen las hierbas y otros productos botánicos. Se permite una afirmación en la etiqueta de un suplemento dietético, si en la misma se sostiene que produce un beneficio relacionado con una carencia nutricional clásica, si se describe la función del ingrediente nutricional o alimentario, o si se caracteriza el mecanismo de acción documentado para mantener una función.

Según la FDA es función del Centro para la Seguridad Alimentaria y la Nutrición Aplicada (CFSAN) la responsabilidad de supervisión de los nuevos suplementos, y quién establece el cumplimiento de las normas de “Buenas Prácticas de Manufactura” (“BMP” “cGMP”, *current good manufacturing practice*<sup>36</sup>). Con ello se intenta asegurar que los suplementos dietéticos se procesen siempre de la misma manera y cumplan con las normas de calidad pertinentes. También se establece que el fabricante es responsable de asegurar la exactitud cualitativa, la seguridad, y la cantidad del

ingrediente/s declarado en la etiqueta. Sin embargo, no se requieren análisis químicos precisos como base para la identificación y cuantificación de estos ingredientes. Por otro lado es importante hacer constar en la etiqueta la siguiente advertencia: "Este producto no está destinado a diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad".

Por ejemplo, un producto de *equinácea* (que se utiliza a menudo para tratar o prevenir el resfriado común) puede indicar que "refuerza el cuerpo con las defensas naturales". Otro caso es la hierba de San Juan, en cuya etiqueta puede indicarse que "realza el estado de ánimo", pero no puede declararse como tratamiento para la depresión. En el Anexo IV se presenta una lista de los suplementos herbales más comúnmente usados<sup>37</sup>.

Así, la información que debe contener el envase de los suplementos dietéticos incluye la declaración de identidad (nombre del suplemento dietético), declaración de la cantidad neta del contenido (cantidad de suplemento dietético), rotulación de información nutricional, lista de ingredientes, y el nombre y dirección comercial del fabricante, envasador o distribuidor.

Además, deben ser identificados mediante el uso del término *dietary supplement*, salvo que se quiera eliminar la palabra *dietary* y reemplazarla por el nombre del o de los ingredientes dietéticos en el producto (por ejemplo: suplemento de calcio).

Sin embargo, a pesar de esta estructura normativa no siempre se garantiza la consistencia y seguridad de los productos a base de hierbas. De hecho, puede ser difícil conocer con certeza su contenido exacto. Así como tener garantías de su seguridad ya que, como se ha mencionado, no se exigen las pruebas clínicas necesarias para su demostración, previas a la comercialización. De hecho, los suplementos previos a 1994 son asumidos como seguros, mientras que la seguridad de los comercializados después de esta fecha es responsabilidad de los fabricantes. Sin embargo si la FDA detectara que un producto es peligroso, puede tomar medidas contra el fabricante o distribuidor y emitir una advertencia o incluso exigir que se retire el producto del mercado<sup>35</sup>.

Las responsabilidades claves que esta normativa impone a los fabricantes y a la FDA se resumen en la Tabla siguiente:

Tabla 6.- Regulación de los suplementos dietéticos en Estados Unidos<sup>38</sup>

<b>Responsabilidades en el Entorno Regulatorio para los Suplementos Dietéticos en los Estados Unidos</b>		
<b>REGULACIÓN</b>	<b>FABRICANTES</b>	<b>FDA</b>
<b>DSHEA (1994)</b>	<p>Identificar los ingredientes del producto y el fabricante en la etiqueta</p> <p>Indicar un aviso legal sobre los productos que no fueron evaluados en seguridad y eficacia por la FDA, y que no pretenden diagnosticar, tratar, curar o prevenir una enfermedad</p>	<p>Definir suplementos como vitaminas, minerales, hierbas, aminoácidos (y cualquier concentrado, metabolito, extracto de los mismos)</p> <p>Investigar las denuncias de toxicidad atribuibles después de su comercialización.</p> <p>Llevar a cabo la revisión de los datos de seguridad de los nuevos ingredientes, previa a su comercialización</p>
<b>cGMP (2007)</b>	<p>Deben adherirse a las normas de identificación, pureza, fuerza, composición, y a la pureza definitiva del suplemento dietético</p> <p>Debe evaluar la identidad, pureza, fuerza, y la composición de los suplementos dietéticos</p>	<p>Los suplementos que contengan contaminantes o que no contengan ingredientes etiquetados se consideran adulterados o mal etiquetados</p>

#### **I.1.4. Regulación de plantas medicinales en Latino-América**

Los países adoptan legislaciones diferentes sobre plantas medicinales y los productos derivados de las mismas.

No existe una terminología común entre los países, como tampoco hay una definición armonizada de lo que es un medicamento fitoterápico. Los diversos términos empleados son: *producto herbal acabado*, *remedio herbal*, *medicamentos naturales*, *medicamentos herbolarios*. Además, existen otros como: *fitomedicamentos*, *medicamento herbario*, *remedio herbolario*, etc.

El uso de una nomenclatura diferente, aunque a veces equivalente, hace necesario que los países trabajen en la armonización de los términos y definiciones, lo que ayudaría al desarrollo de políticas coherentes y menos diferentes entre países.

La OMS realiza recomendaciones para facilitar la implementación de las correspondientes legislaciones, a través de la elaboración y divulgación de trabajos técnico-científicos.

La regulación existente en cada país para las plantas medicinales es la que se describe en la siguiente tabla:

Tabla 7.- Legislación de plantas medicinales en Latino-América

PAIS	DENOMINACIÓN	REGULACIÓN	AGENCIA NACIONAL
<b>ARGENTINA</b>	MEDICAMENTOS HERBARIOS	Resolución Nº 1817/2013 <sup>39</sup>	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (Decreto nº 1490/92) <sup>40</sup>
<b>BOLIVIA</b>	MEDICAMENTOS NATURALES Y TRADICIONALES	Resolución Ministerial Nº 0013/2001 <sup>41</sup>	Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED) <sup>42</sup>
<b>BRASIL</b>	MEDICAMENTO FITOTERÁPICO PRODUCTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO	Resolución Nº 26/2014 <sup>43</sup>	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) (Ley Nº 9782/1999) <sup>44</sup> Comité de Plantas Medicinales (Diciembre 2008) <sup>45</sup>
<b>COLOMBIA</b>	PRODUCTOS FITOTERAPEÚTICOS	Resolución Nº 2009025533/ 2009 <sup>46</sup>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) <sup>47</sup> . Instituto Humboldt (referencia en la temática de Plantas Medicinales)
<b>CUBA</b>	MEDICAMENTOS HERBARIOS	Plan Nacional de Investigaciones en Plantas Medicinales (1991) <sup>48</sup>	Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) (Resolución Ministerial No. 173) <sup>49</sup>
<b>CHILE</b>	FITOFÁRMACO  MEDICAMENTOS HERBARIOS TRADICIONALES	Decreto Supremo Nº 3/2010 <sup>50</sup> Resolución Ministerial Nº 522/2007 y Nº 190/2008 (Listado de Medicamentos Herbarios de uso Tradicional) <sup>51</sup>	Instituto de Salud Pública (ISP) Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) <sup>52</sup>
<b>ECUADOR</b>	PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL: 1. TRADICIONAL 2. OFICIAL O	Registro Oficial Nº 308/2014 <sup>53</sup>	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) (2012) <sup>54</sup>

DEMOSTRADO			
<b>MÉXICO</b>	MEDICAMENTO HERBOLARIO REMEDIO HERBOLARIO	Decreto de 1997 en su Capítulo VI de Medicamentos herbolarios <sup>55</sup>	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (2001) <sup>56</sup>
<b>PERÚ</b>	MEDICAMENTOS HERBARIOS PLANTAS MEDICINALES DE USO TRADICIONAL	Ley N° 29459 de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (2009) <sup>57</sup>	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) <sup>58</sup>
<b>URUGUAY</b>	ESPECIALIDAD VEGETAL	Ordenanza N° 4454/1957 <sup>59</sup>	Ministerio de Salud Pública (MSP) <sup>60</sup>
<b>VENEZUELA</b>	PRODUCTOS NATURALES DE ORIGEN VEGETAL	Resolución N° 1.329/1995 <sup>61</sup>	Servicio Autónomo de Controlaría Sanitaria (SACS) <sup>62</sup> (2006) Comisión Asesora de Productos Naturales

Respecto a los **Suplementos Dietéticos**, tanto la normativa como su denominación y clasificación difieren también entre los países. Se resume en la siguiente tabla:

Tabla 8.- Legislación de suplementos dietéticos en Latino-América

PAIS	MARCO REGULATORIO	DENOMINACIÓN	CLASIFICACIÓN
<b>Argentina</b>	Disposición 1637/2001 <sup>63</sup> Resolución Conjunta 12 y 222/03 <sup>64</sup>	Suplementos alimentarios	ALIMENTOS DE RÉGIMEN O DIETÉTICOS
<b>Bolivia</b>	Resolución Ministerial N° 0216 de Normas farmacológicas <sup>65</sup> (2000)	Suplemento dietético	MEDICAMENTOS DIETÉTICOS DE VENTA LIBRE
<b>Brasil</b>	Código Brasileiro de Alimentos (CBA) por Decreto-Lei n° 209/ 67 <sup>66</sup> Reglamento técnico para fixação de identidade e qualidade de suplementos vitamínicos e ou de minerais (1998) <sup>67</sup>	Suplementos de vitaminas y minerales	ALIMENTO
<b>Colombia</b>	Decreto N° 3863 (2008) <sup>68</sup>	Suplemento dietario	PRODUCTO CON NUTRIENTES
<b>Cuba</b>	Norma cubana NC 38-00-01 :83 SNSA Principios generales de los alimentos <sup>69</sup>	Suplemento dietético	ALIMENTO
<b>Chile</b>	Decreto N° 977/96 (D.OF. 13.05.97) <sup>70</sup>	Suplementos alimentarios	ALIMENTO

<b>Ecuador</b>	Reglamentos de Alimentos (Decreto ejecutivo 4114, 1988) <sup>71</sup>	Suplementos alimenticios	ALIMENTO
<b>México</b>	Ley General de Salud (artículos 215, 216) <sup>72</sup>	Suplementos alimenticios	ALIMENTO
<b>Perú</b>	Ley de promoción de complementos nutricionales para el desarrollo alternativo N° 27821 (2001) <sup>73</sup>	Complementos y Suplementos nutricionales	- ALIMENTOS - PRODUCTOS CON NUTRIENTES
<b>Uruguay</b>	Decreto N° 521/84 relativo al Reglamento de la Ley 15.443 <sup>74</sup>	Suplementos alimentarios	ALIMENTOS DE USO MEDICINAL
<b>Venezuela</b>	Norma venezolana complementos alimenticio de vitaminas y minerales (COVENIN 10:12-001) <sup>75</sup>	Complementos alimenticios	ALIMENTO

## I.2. HEPATOTOXICIDAD

La hepatotoxicidad o daño hepático inducido por fármacos, en sus siglas inglesas, DILI (Drug-Induced Liver Injury) se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos<sup>76</sup>. El término reacción medicamentosa adversa se designa a la aparición de efectos indeseables no intencionales que se producen con dosis farmacológicas utilizadas con fines profilácticos y terapéuticos<sup>77</sup>. Las reacciones medicamentosas adversas que afectan al hígado son más difíciles de definir, por lo que dicho concepto ha sido establecido por reuniones de consenso e incluye al menos una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos: 1) Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) más de dos veces el límite superior de la normalidad (LSN); 2) Aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite superior de la normalidad; 3) Aumento de alanino aminotransferasa, fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite superior de la normalidad<sup>78</sup>.

Pero, debido a la baja incidencia de episodios de DILI, la utilización de estos parámetros da lugar a un gran número de falsos positivos, especialmente con el aumento de la incidencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y el incremento de

la frecuencia de análisis de sangre realizados de rutina. La utilización de un umbral bajo para definir DILI puede llevar a investigaciones innecesarias y, en algunas ocasiones, a una retirada inapropiada de alguna medicación útil. Sin embargo, elevar el punto de corte de la ALT a 8 ó 10 x LSN no mejora la especificidad del test. Así, el Internacional Drug-Induced Liver Disease Consortium (IDILIC), en su reunión de expertos, publicó una serie de recomendaciones para considerar que en un episodio clínico como DILI se debe tener uno de los siguientes parámetros analíticos (Aithal et al, 2011)<sup>79</sup>:

- 1.- ALT  $\geq$  5 x LSN
- 2.- Fosfatasa alcalina (FA)  $\geq$  2 x LSN (cuando no hay una causa ósea para la elevación de la FA)
- 3.- ALT  $\geq$  3 x LSN asociada a bilirrubina  $>$  2 x LSN

Hay que tener en cuenta las siguientes salvedades:

-Si el paciente ha tenido un daño hepático previo y una bioquímica hepática anormal antes de empezar el tratamiento con el fármaco implicado, el LSN se reemplaza por el valor medio obtenido previo a la exposición al agente.

-Elevación de la bilirrubina sola o de la gammaglutamil transferasa sólo (GGT) no es DILI.

- La aspartato amino transferasa (AST) puede ser usada en lugar de la ALT, sólo cuando ésta última no está disponible y si no hay patología muscular que pueda justificar el aumento de AST.

- Estos umbrales no son aplicables a DILI crónico (p.e. fibrosis hepática o hiperplasia nodular regenerativa asociada a metrotexato).

-Algunas formas de daño hepático, especialmente, la toxicidad mitocondrial (p.e. hepatotoxicidad por valproato) puede no llegar a estos umbrales y, sin embargo,

causar daño hepático clínicamente significativo. Estos casos deberían ser evaluados en una base individual y agruparlo de forma separada.

Los avances científicos y tecnológicos conllevan la mejoría del diagnóstico y tratamiento de muchas patologías, pero también están aumentando la incidencia de enfermedades yatrogénicas. Dado que el hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de nutrientes, fármacos y otros xenobióticos potencialmente tóxicos que deben atravesarlo antes de alcanzar el torrente sanguíneo y otros tejidos, este hecho lo hace particularmente susceptible a los fenómenos de toxicidad química. Es más, el número de sustancias ajenas al organismo con actividad biológica capaces de inducir enfermedad hepática es muy amplio, habiendo sido incriminados en la actualidad más de 1100 fármacos en episodios de hepatotoxicidad –excluyendo drogas de abuso y remedios de herboristería<sup>80,81</sup>.

Aunque las reacciones adversas hepáticas se consideren relativamente raras en el conjunto de las reacciones adversas (4-10%), tienen una especial trascendencia clínica debido a su potencial gravedad (hasta un 5% de mortalidad según las series)<sup>82-85</sup>. El análisis de un gran número de pacientes con sospecha de DILI en grupos independientes han validado estas observaciones, mostrando un 11.7% de mortalidad/trasplante hepático en pacientes con DILI hepatocelular e ictericia en el Registro Español DILI<sup>86</sup> y un 12.7% en la base de datos retrospectiva del Comité Asesor de Reacciones Adversas a Fármacos de Suecia<sup>87,88</sup>.

Es más, la hepatotoxicidad representa un problema sanitario de primer orden en aumento en las últimas décadas, dado que es una de las principales causas de muerte secundaria a medicamentos y supone la principal causa de retirada, suspensión de comercialización y restricción de las indicaciones de productos farmacológicos del mercado farmacéutico en Europa y en Estados Unidos<sup>89,81,90</sup>. Un ejemplo reciente de la importancia de las reacciones adversas hepáticas es el caso de la troglitazona, antidiabético oral nuevo que tuvo que ser retirado del mercado a los tres años de su comercialización debido a casos de lesión hepática severa con resultado de trasplante hepático e incluso muerte en algunos pacientes<sup>91</sup>. Otros ejemplos de fármacos retirados recientemente del mercado por su potencial hepatotóxico son la ebrotidina,

la tolcapona, la nefazodona, el tetrabamato, la nimesulida, el trovafloxacin y el sitaxentan (Thelin<sup>®</sup>, medicamento huérfano autorizado en Europa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar)<sup>92</sup>.

### I.2.1. Epidemiología

El desconocimiento de la incidencia real de esta patología es debido a varias causas<sup>93,81,85</sup>. En primer lugar, la mayoría de los datos disponibles hoy día son de naturaleza retrospectiva y derivan de las observaciones de casos aislados o de series publicadas en la literatura, de la comunicación espontánea de incidencias a las agencias estatales de farmacovigilancia y alguna información adicional obtenida de programas de vigilancia postcomercialización o de monitorización de poblaciones específicas. En segundo lugar, existe una infranotificación de casos por parte del personal sanitario en probable relación con el bajo índice de sospecha; y finalmente hay que tener en cuenta que al no disponer de marcadores específicos de hepatotoxicidad, obtener un diagnóstico etiológico de certeza puede llegar a ser sumamente difícil. Todo lo expuesto explica que la notificación de casos de DILI no supere en la práctica el 10% de las que realmente acontecen.

El estudio prospectivo más reciente sobre la incidencia de DILI realizado en Islandia, recoge una tasa de incidencia anual de 19.1 (Intervalo de Confianza 95%: 15.4 –23.3) casos de DILI por cien mil habitantes<sup>94</sup>.

En España, los últimos datos obtenidos fueron los de Ibáñez y colaboradores, de un estudio prospectivo en Cataluña, cuyo resultado obtuvo una incidencia de 7,4 casos de enfermedad hepática aguda severa secundaria a fármacos por millón habitantes y año, con una mortalidad de 0,8 por millón y año<sup>95</sup>. La incidencia calculada por nuestro grupo en Málaga fue mayor; resultando una incidencia anual cruda del  $34,2 \pm 10,7$  casos por millón siendo la incidencia de enfermedad hepática grave del  $16,6 \pm 6,7$  casos por millón de habitantes y año<sup>86</sup>.

La frecuencia con la que un agente medicinal induce toxicidad hepática es también desconocido en la práctica, ya que aunque para ciertos medicamentos pueda

calcularse con relativa precisión el número de casos de daño hepático (numerador), es imposible determinar el total de sujetos expuestos (denominador).

En los países occidentales, la mayoría de los casos se asocian con antibióticos, hierbas y suplementos dietéticos (HDS), fármacos cardiovasculares y del sistema nervioso<sup>96</sup>. Los fármacos implicados difieren entre estudios de España y Latinoamérica, en gran parte, por las diferencias en los agentes aprobados y los hábitos de prescripción<sup>98</sup>. En España los grupos terapéuticos más frecuentes son los antibióticos (37%) seguidos de fármacos del sistema nervioso (14%) y HDS con un 6 %. Mientras en Latinoamérica los HDS ocupan la tercera posición con un 11% (Tabla 9). En países asiáticos como Singapur<sup>99</sup> y Korea<sup>100</sup> las hierbas y suplementos dietéticos, más que la medicación convencional, son, a menudo, la causa más común de DILI. Hierbas y suplementos dietéticos actualmente representan hasta el 16% de casos de DILI en países Occidentales<sup>96</sup>.

Tabla 9.-. Estudios prospectivos en diferentes países (Actualización de los datos de Navarro et al)<sup>97</sup>

ESTUDIOS PROSPECTIVOS						
	SPANISH DILI REGISTRY	SLATINDILI	US DILIN	ISLANDIA	KOREA	SINGAPUR
<b>Años</b>	1994-2015	2012-2015	2004-2013	2010-2011	2005-2007	2004-2006
<b>Tipo de registro</b>	Nacional (43 centros)	Multinacional (10 centros)	Nacional (5 centros)	Estudio basado en la población	Nacional (17 centros)	Un solo centro
<b>Casos DILI</b>	906	199	899	96	371	31
<b>Fármacos más frecuentes, n (%)</b>	Antibióticos 333 (37) Sistema Nervioso 131 (14) Sistema Cardiovascular 98 (11) Sistema Musculo- esquelético 97 (11) Antineoplásicos 69 (8)	Antibióticos 48 (24) Sistema Musculo- esquelético 36 (18) <b>HDS 22 (11)</b> Sistema Genitourinario y hormonas sexuales 18 (9) Sistema Nervioso 18 (9)	Antimicrobiano 408 (45) <b>HDS 145 (16)</b> Sistema Cardiovascular 88 (10) Sistema Nervioso Central 82 (9) Antineoplásicos 49 (5)	Antibióticos 36 (37) <b>HDS 15 (16)</b> Inmunosupresores 10 (10) Psicotrópicos 7 (7) AINEs 6 (6)	Medicamentos Herbales 107 (27,5) Suplementos dietéticos 51 (13,7) Hierbas medicinales o plantas 35 (9,4) Remedios tradicionales 32 (8,6)	Medicina tradicional China CAM 17 (55) Malay CAM 5 (16) Medicamento AntiTB 2 (16)
<b>HDS, n (%)</b>	<b>52 (6)</b>	<b>22 (11)</b>	<b>145 (16)</b>	<b>15 (16)</b>	<b>271 (73)</b>	<b>22 (71)</b>

## **I.2.2 Etiopatogenia**

Existen dos tipos de hepatotoxicidad: intrínseca e idiosincrásica. El DILI intrínseco o dosis dependiente, es predecible y reproducible y ocurre con una minoría de fármacos. Mientras algunas de estas hepatotoxinas actúan directamente sobre el hepatocito, otras lo hacen a través de un compuesto tóxico generado durante su metabolismo cuyo ejemplo más característico es el paracetamol. El DILI idiosincrásico en cambio, ocurre de modo impredecible, y no es reproducible en animales de experimentación. Esta última a su vez se divide en idiosincrasia metabólica e inmunoalérgica<sup>85</sup>.

El mecanismo propuesto para el daño hepático idiosincrásico aún no está bien esclarecido, debido a que no se puede reproducir en un modelo animal. El fármaco administrado pasa a través de la circulación sanguínea al hígado y allí es metabolizado, tras la fase I (reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis) puede ser excretado, pero también puede pasar a la fase II (reacciones de conjugación) donde se pueden generar metabolitos más solubles facilitando de esta forma su excreción o metabolitos reactivos, éstos se pueden unir covalentemente a proteínas, formando aductos que pueden llevar a daño celular (estrés oxidativo, daño mitocondrial, acumulación de ácidos biliares). Hay mecanismos de adaptación que evitan que el daño progrese, y si el daño celular continúa puede afectarse el órgano (efecto sistémico). La falta de detoxificación de algunos principios activos puede dar lugar a su acumulación, y estos aductos con las proteínas hepáticas dan lugar al desarrollo de daño hepático inducido por fármacos. La lesión citotóxica culmina en la muerte celular por necrosis o apoptosis. La necrosis puede ser consecuencia directa de la peroxidación de los lípidos de membrana o secundario al estrés oxidativo que se genera durante el metabolismo de las toxinas. De forma simultánea y no excluyente, puede predominar un mecanismo inmunoalérgico, probablemente derivado de la formación de aductos fármaco-proteína que actúan como neoantígenos.

## **I.2.3 Factores de riesgo**

Se cree que la susceptibilidad al DILI idiosincrático es el resultado de la interrelación entre factores tales como: el potencial tóxico de la droga; factores de

riesgo ambientales como la edad, el sexo, los factores metabólicos y hormonales, el consumo de alcohol, el uso concomitante de otros medicamentos y la presencia de determinadas enfermedades subyacentes y factores genéticos propios del huésped que determinan una disposición y metabolismo de la droga, susceptibilidad tisular a la toxicidad y adaptación<sup>101</sup>.

### ***1.2.3.1 Factores relacionados con el fármaco***

Los factores relacionados con el fármaco son aquellos ligados directamente a las propiedades químicas de la preparación farmacéutica y son cruciales, probablemente, sólo en los casos de medicaciones seleccionadas. Este concepto incluye estructuras químicas que son reconocidas como que incrementan la posibilidad de generar metabolitos reactivos o producir efectos tóxicos directos.

Por ejemplo, ebrotidina (un antagonista del receptor H<sub>2</sub> retirado del mercado en España por hepatotoxicidad grave) y famotidina tienen el mismo anillo tiazol pero las formas difieren en un anillo 4-bromo-benzeno que podría explicar el potencial hepatotóxico del primero<sup>102</sup>.

### ***1.2.3.2 Factores de riesgo genéticos***

La variabilidad genética es posiblemente el factor de riesgo más importante en hepatotoxicidad dado que el polimorfismo genético tiene una fuerte influencia en el metabolismo de los medicamentos y sustancias ajenas al organismo<sup>103,104</sup>. Los factores genéticos determinan no sólo la actividad de las vías de metabolización de fármacos y otras sustancias xenobióticas, sino también la efectividad de los factores protectores del huésped como los antioxidantes y la regulación de la respuesta inmunológica.

Recientemente se han publicado estudios amplios del genoma de asociación de DILI causados por compuestos individuales. Varios consorcios (DILI network, DILIGEN, Registro Español de Hepatotoxicidad y SAE Consortium) están recogiendo DNA de pacientes con DILI bien caracterizado y algunas observaciones están empezando a emerger de estos trabajos<sup>105-107</sup>.

### ***1.2.3.3 Factores de riesgo ambientales***

#### **A. Edad y Sexo**

Clásicamente, tanto la edad avanzada como el sexo femenino parecían relacionarse con un incremento en el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad inducida por fármacos (DILI). En un estudio llevado a cabo en 603 pacientes con DILI incluidos en el Registro Español de Hepatopatías, se diferenciaron claramente dos picos de edad en la presentación de toxicidad hepática, uno en el intervalo de 40-49 años y otro en el de 60-69 años. El análisis de esta amplia cohorte de casos concluyó que ni la edad avanzada ni el sexo femenino podrían considerarse como factores de riesgo en la susceptibilidad a desarrollar DILI. No obstante, es importante señalar que en la edad avanzada aparece un deterioro del metabolismo hepático con una disminución del aclaramiento renal, cambios en el flujo sanguíneo hepático, disminución de la respuesta inmune así como una amplia exposición a múltiples fármacos de manera concomitante. Así, en este mismo estudio se observó como la edad avanzada aparecía como factor determinante en el desarrollo de daño hepático de tipo colestásico con un predominio del sexo masculino, mientras que el daño hepatocelular era más frecuente en el sexo femenino y en individuos jóvenes, que suelen presentar un incremento de la respuesta inmunoalérgica<sup>108</sup>.

#### **B. Alcohol**

El consumo de alcohol afecta al hígado mediante alteraciones metabólicas asociadas a su oxidación. Cambios en los estados de oxidación-reducción (redox) producidos por la vía del alcohol deshidrogenasa hepática afectan al metabolismo de los lípidos, carbohidratos y proteínas.

#### **C. Medicación concomitante**

El uso de varios fármacos que, prescritos de manera independiente pueden ser inocuos, utilizados de manera conjunta pueden interferir unos con otros en relación al potencial hepatotóxico a través del CYP o del sistema de transporte hepático mediante inhibición o competición por el sustrato<sup>109</sup>.

Un estudio poblacional de casos-control demostró que la combinación de dos o más fármacos con potencial hepatotóxico aumentaba el riesgo de hepatotoxicidad por un factor de 6<sup>110</sup>.

#### **D. Enfermedades asociadas**

La presencia de determinadas enfermedades asociadas puede aumentar el riesgo de DILI por algunos medicamentos. Por ejemplo, los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son más susceptibles al efecto tóxico del timetroprim-sulfametoxazol y las sulfonamidas.

También parece ser un factor de riesgo de DILI el metrotexato en la hepatopatía alcohólica, el tratamiento con antirretrovirales y antituberculosos en pacientes VIH coinfectados con los virus de hepatitis B y/o C, el ibuprofeno en los pacientes con hepatitis crónica C o el mayor riesgo de desarrollar una enfermedad veno-oclusiva hepática secundaria al tratamiento utilizado en estos mismos pacientes<sup>111-117</sup>.

Por último, conviene tener en cuenta que un episodio de hepatotoxicidad será de mayor gravedad en un paciente con enfermedad hepática de base, fundamentalmente cuando existe una disminución de la reserva funcional hepática<sup>118</sup>.

#### **E. Tabaco**

El tabaco constituye un factor de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad<sup>119,120</sup>. Los aditivos químicos que éste contiene presentan actividad tóxica, genotóxica y cancerígena.

#### **I.2.4 Tipo de Daño Hepático: Criterios bioquímicos**

El daño hepático puede clasificarse en diferentes tipos sobre la base de criterios de laboratorio (Benichou, 1990)<sup>78</sup>:

1. La lesión hepatocelular (citólítica, citotóxica) se caracteriza por un incremento aislado de ALT mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad mayor o igual a 5.

2. La lesión colestásica se manifiesta por un incremento aislado de FA mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre ALT/FA menor o igual a 2.

3. La lesión hepatocelular/colestásica mixta se asocia al aumento de ALT y FA mayor del doble del límite superior de la normalidad y una relación entre ALT/FA entre 2 y 5.

Previamente, un episodio de DILI de tipo hepatocelular se definía como agudo cuando resolvía antes de 3 meses y crónico cuando las anormalidades bioquímicas persistían más allá de tres meses. En el tipo de lesión colestásica y mixta se definió como agudo cuando el daño normalizaba antes de 6 meses y crónico cuando la duración era mayor.

Por otro lado el US DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network) considera como crónica la persistencia de niveles elevados de AST, ALT, ALP o bilirrubina total (BT), evidencia histológicas o radiológicas de daño hepático que persiste seis meses o más después del inicio del episodio de DILI, independientemente del tipo de daño <sup>121</sup>.

En un trabajo muy reciente del Grupo Español de Hepatopatías Asociadas a Medicamentos se ha observado que en ambos grupos de lesión hepática la mayoría de los casos se resuelven antes del año y los que no lo hacen, el daño persiste durante años de seguimiento. Estos hallazgos sugieren que se debería establecer un nuevo punto de corte en la definición de agudo y crónico, los casos, con independencia del tipo de daño, que se resuelven antes de un año se considerarían agudos y los que no se resuelven en este periodo se considerarían crónicos<sup>122</sup>. La persistencia del daño hepático puede ser debida a una exposición prolongada al producto responsable o bien a la secuela de un daño agudo.

## 1.2.5 Manifestaciones Clínico-Patológicas

### 1.2.5.1 Nivel de Gravedad en DILI

DILIN ha establecido un sistema de cinco puntos para clasificar la gravedad basada en síntomas, ictericia, necesidad de hospitalización, signos de fallo hepático y muerte o necesidad de trasplante hepático (Aithal et al, 2011)<sup>79</sup>.

-**Leve**: elevación de ALT y/o fosfatasa alcalina pero con bilirrubina total  $< 2 \times$  LSN.

-**Moderado**: elevación de ALT y/o fosfatasa alcalina y bilirrubina  $\geq 2 \times$  LSN o síntomas hepáticos.

-**Grave**: elevación de ALT y/o fosfatasa alcalina y bilirrubina total  $\geq 2 \times$  LSN y, al menos, uno de los siguientes:

\*Ratio Internacional Normalizado (INR)  $\geq 1.5$

\*Ascitis y/o encefalopatía, duración de la enfermedad < 26 semanas, y ausencia de cirrosis subyacente.

\*Fallo de otro órgano debido al episodio de DILI (por ejemplo renal o pulmonar)

-**Fatal**: muerte o trasplante por el episodio de DILI.

Este sistema necesita ser evaluado de manera prospectiva usando medidas más objetivas de gravedad de DILI.

Los casos también son denominados por la ausencia o presencia de síntomas (A= asintomáticos, S= sintomáticos). Los síntomas incluyen astenia, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, debilidad, ictericia, rash, anorexia, pérdida de peso que en opinión del investigador sean debidos al DILI.

### ***1.2.5.2 Fenotipos de DILI***

Clínicamente, el DILI puede asemejarse a casi cualquier forma de enfermedad hepática aguda o crónica. El patrón se usa a menudo para evaluar la probabilidad de que una droga específica sea responsable. En muchos casos el fármaco causa una clínica reconocible<sup>123</sup>. Por ejemplo, los esteroides anabolizantes normalmente inducen una colestasis leve, las sulfonamidas dan lugar a hepatitis inmunoalérgica de forma abrupta con un corto periodo de incubación, y la isoniazida da lugar a una clínica de hepatitis aguda viral de 1 a 6 meses tras iniciar el tratamiento. Algunos medicamentos pueden producir un DILI con un fenotipo determinado aunque tengan una pequeña similitud estructural o en el mecanismo de acción.

La caracterización fenotípica del DILI merece una mejor definición y estandarización de los criterios diagnósticos. Los fenotipos que pueden ser definidos incluyen colestasis leve (andrógenos), hepatitis aguda colestásica (sulfonilureas), necrosis hepática aguda (acetaminofen y halotano), síndrome hepatitis aguda viral like (isoniazida y flutamida), hepatitis inmunoalérgica (sulfonamidas, penicilinas, macrólidos, anticonvulsivantes aromáticos), típica hepatitis colestásica por drogas (amoxicilina-clavulánico), hepatitis autoinmune like (minociclina, nitrofurantoina, metildopa), síndrome de obstrucción sinusoidal (busulfan, melfalan), esteatosis microvesicular con acidosis láctica y fallo hepático (aspirina, tetraciclinas, antivirales análogos de nucleósidos), hígado graso (amiodarona, ácido valproico, metrotexato),

hepatitis crónica (metildopa, hidralacina), síndrome de desaparición de ductus biliares (fenotiazidas, amoxicilina, ibuprofeno)<sup>123</sup>.

### I.2.6 Diagnóstico de Hepatotoxicidad

Es de vital importancia el diagnóstico correcto y temprano de las reacciones adversas hepáticas tanto para prevenir la evolución a formas más graves o su cronificación como para evitar la recurrencia del evento<sup>124</sup>. Es más, un diagnóstico erróneo de DILI puede impedir o retrasar el diagnóstico etiológico correcto y por consiguiente también su tratamiento. Las principales razones que explican la dificultad diagnóstica en este tipo de patología se enumeran en la tabla 10<sup>125</sup>.

La hepatotoxicidad no solo es una enfermedad infradiagnosticada debido en gran parte al bajo nivel de sospecha existente, sino también mal diagnosticada ya que un estudio reciente demostró que casi un 50% de los casos de reacciones adversas hepáticas remitidas a un comité de farmacovigilancia no estaban realmente relacionados con el fármaco incriminado, lo cual demuestra la subjetividad de dicha valoración<sup>126,127,128,129</sup>. Además, dado que los ensayos clínicos pre-comercialización no incluyen suficiente número de pacientes para la detección de fármacos con potencial hepatotóxico, el diagnóstico precoz y correcto de DILI puede hacer que el tiempo entre la introducción de un medicamento en el mercado y su retirada se acorte, con la evidente reducción del riesgo de exposición para el resto de la población. Por lo tanto, es fundamental la sospecha clínica inicial de DILI ante cualquier cuadro de disfunción hepática así como su posterior estudio y confirmación diagnóstica<sup>130</sup>.

Tabla 10.- Principales dificultades en el diagnóstico de hepatotoxicidad<sup>125</sup>

- Características clínicas inespecíficas.
- Ausencia de parámetros específicos.
- Enfermedad hepática crónica previa.
- La enfermedad para la que se prescribe el fármaco sospechoso también puede producir alteraciones hepáticas.
- Toma de varios fármacos hepatotóxicos (ejemplo: combinación de fármacos antituberculosos y antirretrovirales).

- Compuestos que se consideran seguros como los productos de herboristería.
- Dificultad en el análisis de los medicamentos ingeridos por automedicación, compuestos ilegales, olvido o medicamentos comprados por la red.
- Hepatitis fulminante o subfulminante que no deja tiempo de evolución cronológica y no permite una valoración de los fármacos ingeridos.

La disponibilidad de marcadores moleculares de toxicidad hepática aplicables en la práctica clínica parece aún lejana. Es más, las técnicas de laboratorio disponibles hoy día para el diagnóstico de DILI son escasas y sólo son útiles en casos específicos y en su mayoría en el ámbito de la investigación.

#### ***1.2.6.1 Historia clínica, sospecha de hepatotoxicidad***

El primer paso para el diagnóstico de DILI tras la sospecha clínica, es la realización de una anamnesis general y farmacológica minuciosa que tenga en cuenta todos los productos de prescripción o de libre dispensación consumidos en los meses previos, no olvidando los analgésicos como el paracetamol, los productos de herboristería, así como las drogas de abuso. No hay reglas claras para la imputación de un determinado fármaco en la aparición de un episodio de hepatotoxicidad cuando existen varios medicamentos sospechosos tomados de forma simultánea. En estos casos se debe prestar especial atención a los introducidos en los últimos 3 meses, fundamentalmente en el último prescrito o en el de mayor potencial hepatotóxico. También es importante apuntar la presencia de factores de riesgo y si han existido reacciones tóxicas a medicamentos en el pasado.

#### ***1.2.6.2 Relación cronológica***

Dentro de la historia farmacológica es importante hacer hincapié en la relación temporal entre la exposición al agente sospechoso y la aparición de la lesión hepática y la mejoría o desaparición de la misma tras su suspensión. En primer lugar y de forma obvia se debe determinar si el tratamiento se instauró antes de la aparición del síndrome clínico. Este punto es en ocasiones difícil dado que con frecuencia el cuadro comienza con síntomas generales inespecíficos no identificados, de hecho el agente

sospechoso puede haber sido prescrito para el tratamiento de dichos síntomas iniciales<sup>131</sup>.

El tiempo de inicio o de latencia del DILI se mide típicamente desde el primer día de la ingesta del agente sospechoso al día del inicio de los síntomas o anomalías en los tests de laboratorio, lo que aparezca en primer lugar<sup>123</sup>. La latencia puede ser difícil de definir porque el tiempo de inicio de la medicación puede no estar claro o los síntomas iniciales ser vagos y poco recordados o los tests de laboratorio obtenidos en un tiempo arbitrario quizás días o semanas del comienzo del daño. El tiempo de inicio también puede ser difícil de evaluar porque la medicación se suspendiera y posteriormente se reiniciara o porque fuese dada en varios ciclos o en varias dosis. Sin embargo, el tiempo de inicio, aunque no sea preciso, es importante para hacer el diagnóstico<sup>132,133</sup>.

El período de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición del síndrome hepático es variable, siendo más frecuente que ocurra entre una semana y tres meses tras la introducción del fármaco (5-90 días) en los casos de hepatotoxicidad idiosincrática y de horas tras la sobredosis de hepatotoxinas intrínsecas<sup>78,81</sup>. Un periodo mayor de 3 meses es menos habitual pudiendo darse en el caso de fármacos que producen una hepatotoxicidad por acumulación gradual de metabolitos tóxicos. A la inversa, un período de latencia muy corto (1 o 2 días) es compatible siempre que el paciente se haya "sensibilizado" por una exposición previa al compuesto en los casos de hepatotoxicidad inmunoalérgica. Por último, un hecho inusual pero que desafía el proceso de imputación de un fármaco, es la aparición del síndrome hepático varias semanas tras la interrupción de un curso terapéutico como puede ocurrir con el antibiótico amoxicilina/ácido clavulánico, el trovafloxacino o la midecamicina<sup>134-137</sup>.

### ***1.2.6.3 Potencial hepatotóxico del compuesto***

Aunque prácticamente cualquier fármaco comercializado ha sido involucrado en algún caso de hepatotoxicidad, la capacidad de producir lesión hepática no es la misma para todos<sup>138</sup>. Por ejemplo, medicamentos como la digoxina, la teofilina, insulina y la estreptomina se han venido utilizando durante décadas sin aparecer datos de DILI. Por el contrario, sustancias como la isoniazida, el diclofenaco o la

amoxicilina-clavulánico han sido los compuestos más frecuentemente implicados en enfermedad hepática secundaria a medicamentos en las últimas décadas<sup>86</sup>.

La información acerca de la probabilidad de causar lesión hepática es escasa o ambigua para la mayoría de los compuestos, así en la ficha técnica del producto son corrientes frases poco útiles como “pueden producir un incremento transitorio de las transaminasas” o “puede causar hepatitis en raras ocasiones”. Con el fin de conocer y recabar información sobre el potencial hepatotóxico de un medicamento en concreto, se puede recurrir a las bases de datos de fármacos hepatotóxicos como “LiverTox” (<http://LiverTox.nih.gov/>)<sup>139</sup>.

Los medicamentos con potencial hepatotóxico pueden tener características específicas propias o “firma” en cuanto a la temporalidad, tipo de lesión y las manifestaciones clínicas que producen, por lo tanto, aunque existe gran variabilidad interindividual, el conocimiento de estos datos es importante a la hora de la evaluación de casos de lesión hepática inducida por medicamentos<sup>127,140</sup>. Por otro lado, también debe tenerse en cuenta que existen excepciones a dicha regla como ocurre por ejemplo con amoxicilina-clavulánico cuyo patrón más característico es el colestásico aunque también se han descrito casos de lesión hepatocelular e insuficiencia hepática aguda<sup>136</sup>. Esto demuestra lo abierta y alerta que debe estar la mente del profesional clínico a la hora de evaluar pacientes con sospecha de hepatotoxicidad.

#### ***1.2.6.4 Exclusión de causas alternativas de lesión hepática***

La carencia de especificidad clínica y de laboratorio de las reacciones hepatotóxicas obliga a excluir otras causas de daño hepático. Así, dicha evaluación debería incluir la exclusión de ingesta alcohólica, la realización de pruebas serológicas de los virus hepatotropos A, B, C y D, y también E en los lugares de alta prevalencia, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr (IgM anti-VHA, IgM anti-HBc, Anti-VHC, PCR VHC, IgM CMV y EBV), serología bacteriana (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria*, *Coxiella*) en los casos en los que haya síntomas de infección bacteriana, la determinación de marcadores de autoinmunidad (Anticuerpos antinucleares-ANA, anticuerpos anti mitocondriales-AMA, Anticuerpos anti-músculo liso AML y anticuerpos antimicrosomas del hígado y riñón de tipo I o Anti-LKM1) y marcadores

metabólicos (ceruloplasmina, índice de saturación de transferrina, alfa-1-antitripsina)<sup>131,78,93</sup>. Conviene señalar que la presencia de autoanticuerpos y especialmente ante títulos altos de anti-músculo liso, no descarta el diagnóstico de hepatotoxicidad dado que existen reacciones que se acompañan de alteraciones serológicas de autoinmunidad. En estos casos estaría indicada la realización de una biopsia hepática para realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

También son importantes elementos de la historia clínica para el diagnóstico de exclusión, si se ha producido previamente un fallo cardiaco, hipotensión, hipertermia o hipoxia, lo que puede causar hepatitis isquémica y daño hepatocelular, o complicaciones como sepsis o nutrición parenteral que pueden dar lugar a daño hepático colestásico<sup>123</sup>.

Por último, las pruebas de imagen como la ultrasonografía, la colangiografía, la resonancia magnética, el TAC de abdomen y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica ayudan a descartar lesiones neoplásicas, vasculares y patología de la vía biliar, de las cuales la más utilizada es la ecografía abdominal por su menor coste y riesgo.

La realización de exploraciones o estudios adicionales dependerá del ámbito clínico y de la presencia de síntomas particulares.

#### ***1.2.6.5 Manifestaciones de hipersensibilidad***

La presencia de manifestaciones extrahepáticas como lesiones cutáneas (exantema, síndrome de Lyell o síndrome de Stevens-Johnson), fiebre, manifestaciones hematológicas (eosinofilia, granulocitopenia, trombopenia o anemia hemolítica) y afectación de otros órganos (riñón y páncreas), son fuertemente sugestivas de hipersensibilidad a fármacos<sup>141,142,85</sup>. Sin embargo, dado que estos signos ocurren en una minoría de casos (37% de los casos del Registro Español de hepatotoxicidad), su sensibilidad es muy baja<sup>86</sup>, pero son un criterio positivo para DILI.

#### ***1.2.6.6 Curso del daño hepático tras el cese de la droga***

El curso del daño hepático tras la interrupción de la medicación sospechosa, hierba o suplemento dietético se considera el “dechallenge” y es un elemento importante en la evaluación de la probabilidad de DILI. Si una medicación causa daño

hepático, su retirada debería seguirse de una mejoría clínica. Sin embargo, el daño hepático puede empeorar durante unos días o semanas tras la suspensión del fármaco. Así, la velocidad de la mejoría es variable. Una creencia general es que la mejoría es más lenta cuando el daño es colestásico o mixto que cuando es hepatocelular<sup>143,145</sup>.

La mejoría tras el cese de la droga no es siempre una indicación fiable de causalidad, el daño hepático puede, simplemente, haber llegado a su máxima intensidad cuando se suspende la medicación y la mejoría haber sido coincidencia. Finalmente, los pacientes que desarrollan daño hepático crónico debido a DILI o fallo hepático agudo pueden mejorar mínimamente sin dejar la medicación, por un mecanismo de adaptación<sup>124,145,146</sup>.

#### ***1.2.6.7 Respuesta a la readministración, reexposición o “rechallenge”***

El “rechallenge” se define como la reexposición intencional o inadvertida de un fármaco y se considera positiva cuando se duplica la ALT, en el caso de daño hepatocelular, o la FA o bilirrubina total en el caso de daño mixto o colestásico cuando se introduce el fármaco sospechoso. La reexposición positiva (“rechallenge”) al agente sospechoso con la consiguiente recidiva del daño hepático es considerado como el gold standard en la evaluación de DILI. Una reexposición positiva consiste en la recurrencia del daño hepático, normalmente con un periodo de latencia más corto y una mayor gravedad<sup>143,144</sup>. La recidiva clínica del cuadro es especialmente probable cuando el episodio índice se asoció con manifestaciones de hipersensibilidad. En raras ocasiones, la reexposición no da lugar a una recurrencia del daño, posiblemente por diferencias en la dosis, en la medicación concomitante o en los factores de riesgo en el momento de la reexposición.

Por razones éticas obvias, resulta inaceptable realizar la readministración de un fármaco sospechoso de producir DILI de forma no accidental debido al riesgo de precipitar un cuadro hepático grave. La única indicación de su realización sería en los casos de imputación poco probable en los que no haya medicamentos alternativos para el tratamiento de enfermedades graves.

### **1.2.6.8 Hallazgos anatomopatológicos y características clínicas y analíticas**

El daño hepático se clasifica en hepatocelular, colestásico o mixto basado en hallazgos de laboratorio y/o histológicos. Estas clasificaciones pueden ayudar en el diagnóstico. Los síntomas de DILI son muy variables y pueden incluir los síntomas de cualquier daño hepático agudo como astenia, náuseas, dolor abdominal, fiebre, coluria, ictericia y prurito. El tipo de síntomas y el patrón al inicio de los síntomas puede ayudarnos a distinguir hepatocelular de colestásico<sup>123</sup>. Los síntomas de hipersensibilidad pueden ayudar en el diagnóstico de DILI. La aparición de rash, fiebre, edema facial y linfadenopatía con eosinofilia o linfocitosis atípica son rasgos tempranos e importantes que, cuando están presentes, apuntan a la hipersensibilidad como causa del daño. El diagnóstico de DILI normalmente se hace por anomalías bioquímicas en los tests de laboratorio (ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total). Estos valores también se usan para determinar el patrón de daño hepático mediante el cálculo de la ratio (R) como se ha explicado previamente. Cuando están elevadas basalmente, estos valores basales son los que deben usarse como límite superior de la normalidad para la realización de cálculos.

Un punto importante en el cálculo de la R es qué valor usar durante el curso de la enfermedad. En la mayoría de publicaciones la R se calcula usando los resultados de laboratorio iniciales (preferiblemente del mismo día). Durante el episodio de DILI a menudo se produce un cambio en el patrón, de forma que los casos que se evalúan tarde tienen mayor probabilidad de ser colestásicos o mixtos.

La histología hepática se considera el gold standard para definir el patrón de daño, sin embargo, no siempre está disponible. El patrón de daño hepático lo define la bioquímica, la biopsia puede apoyar los resultados pero no sustituye la clasificación derivada de los criterios bioquímicos<sup>79</sup>.

### **1.2.7. Métodos de Evaluación de Causalidad**

El factor crítico en el diagnóstico de una reacción adversa es el establecimiento de una relación causal entre el fármaco sospechoso y el evento clínico analizado. La valoración de causalidad de los efectos adversos basada en la impresión diagnóstica del clínico presenta variaciones y diferencias de opinión considerables, lo cual deriva en una baja reproducibilidad y validez en los resultados<sup>147</sup>. Para obviar este problema y

en un intento de asignar un valor cuantitativo uniforme a la imputabilidad de un agente en una reacción, en las últimas décadas se han desarrollado más de 20 métodos para la evaluación de causalidad de los efectos adversos secundarios a fármacos<sup>148</sup>.

Estos métodos son útiles, pero ninguno completamente satisfactorio. Estos métodos se pueden dividir en tres categorías: el juicio clínico de expertos en la materia, escalas diagnósticos y los sistemas de aproximación probabilística (basada en el teorema de Bayes).

### ***1.2.7.1. Escalas Diagnósticas***

#### ***1.2.7.1.1. Métodos de evaluación de causalidad específicos para hepatotoxicidad***

El primer método desarrollado específicamente para la valoración de casos de hepatotoxicidad fue el esquema diagnóstico de Striker en 1992, seguido de la escala de CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/ Roussel Uclaf Causality assessment Method) en 1993 y la escala de María y Victorino en 1997<sup>133,149-151</sup>.

#### **A. Escala diagnóstica de CIOMS/RUCAM**

La escala que ha mostrado ser más eficaz hasta el momento en la valoración de reacciones adversas hepáticas es la de CIOMS/RUCAM, fruto del consenso de un grupo internacional de expertos (Tabla V: anexo)<sup>78,133</sup>. Dicha escala proporciona un sistema de puntuación estandarizado, en el cual los límites y contenidos de la mayoría de los criterios fueron decididos por expertos en la materia sobre la base de características específicas de órgano.

La escala de CIOMS/RUCAM pondera según un baremo predeterminado de siete variables.

El paso inicial en la evaluación de RUCAM es definir si el daño hepático es “hepatocelular”, “mixto” o “colestásico”. Estos términos se refieren al patrón (ratio) determinado por la elevación de enzimas séricas y no a signos clínicos o a hallazgos de la biopsia hepática. Una vez conocida la R, se pueden calcular los 7 items del RUCAM<sup>152</sup>: la relación temporal entre el consumo del fármaco y la aparición de la

lesión hepática, el efecto de la supresión del tratamiento sobre el perfil hepático, la ausencia o presencia de factores de riesgo, la exclusión de causas alternativas de lesión hepática, la existencia de tratamientos concomitantes, el conocimiento del potencial hepatotóxico del agente bajo investigación (prospecto farmacológico o publicaciones en la literatura) y el efecto producido por la readministración del medicamento<sup>153</sup>. La suma de las puntuaciones conlleva a un resultado final que se traduce en las siguientes categorías de probabilidad: altamente probable o definitivo (>8), probable (6-8), posible (3-5), improbable (1-2) o excluido ( $\leq 0$ ). Una característica interesante de este método de valoración es la distinción y diferente valoración cronológica entre los diferentes tipos de lesión hepática (hepatocelular, colestásico o mixto), debido a que las alteraciones colestásicas y mixtas pueden producirse tras un periodo de latencia más largo, incluso tras la interrupción del tratamiento y su recuperación puede ser más lenta. Además proporciona un listado de las causas alternativas que deben ser excluidas para el diagnóstico de DILI y diferentes puntuaciones dependiendo de la importancia de las que hayan sido valoradas.

## **B. Opinión de expertos en la evaluación de causalidad**

La opinión de expertos es ampliamente considerado como el gold standard para el diagnóstico, sin embargo, no hay criterios establecidos de lo que constituye un experto, ni de cómo ellos deberían recoger la información cuando hacen un diagnóstico clínico de reacción adversa a medicamentos tales como DILI<sup>149</sup>. El grupo de estudio DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network) ha intentado estandarizar la opinión de expertos para la evaluación de causalidad<sup>154,155</sup>. Las tendencias individuales son minimizadas al contar con tres hepatólogos revisores, datos de laboratorio y clínicos recogidos prospectivamente y reflejados en una narrativa. Las valoraciones son discutidas ampliamente para llegar a un consenso. Si no se llega a un acuerdo, el caso se discute en un comité y se da un score final por mayoría de votos<sup>123</sup>.

La fuerza del proceso de opinión experta del DILIN es la disponibilidad de un investigador que realice una historia y una exploración física y supervise la recogida de datos. También, una evaluación prospectiva de causas alternativas de daño hepático y datos seriados de laboratorio durante, al menos, 6 meses de seguimiento. La

evaluación durante 6 meses ofrece la posibilidad de determinar si otra etiología puede haber sido responsable del daño hepático y si se produce “rechallenge”<sup>123</sup>.

### ***1.2.7.2 Situaciones especiales en evaluación de causalidad***

Las hierbas y suplementos dietéticos representan una importante causa de DILI en Asia y, más recientemente, en Occidente. Hay un especial desafío en la evaluación de causalidad cuando se usan esos productos. Muchos consumidores toman diversas formulaciones simultáneamente y no informan de su uso. Además, la fiabilidad de la identificación de los nombres y de los ingredientes activos en estos productos es un problema y en ocasiones resulta imposible. El potencial de contaminación o adulteración de estos productos, que no están regulados, con esteroides anabolizantes y otras drogas añade complejidad<sup>99</sup>. Finalmente, hay un déficit de regulación y datos científicos del potencial hepatotóxico de estos productos que, como se ha visto, no requieren tests de eficacia y seguridad antes de salir al mercado en muchos países.

En el apartado de información previa del producto la escala de CIOMS es particularmente insegura en productos cuya información no es fácilmente accesible o en su ficha técnica no hay información detallada particularmente de las reacciones hepáticas o éstas no están bien descritas. Los productos de herboristería y suplementos dietéticos carecen, en general, de esta información y de información sobre los ingredientes activos.

Recientemente, el grupo de estudio del Drug-Induced Liver Injury Network de USA ha desarrollado y validado una escala cualitativa de evaluación de causalidad en el supuesto de uso de productos de herboristería o medicina alternativa denominada HDS-CAT (Herbal and Dietary Supplement Causality Assessment Tool)<sup>156</sup>, para facilitar y estandarizar el complejo proceso de establecimiento de causalidad con estos preparados. Los resultados preliminares han sido comunicados al Congreso Europeo de Estudio del Hígado (Barcelona 2012). Los ítems que se evalúan son: multiplicidad de ingredientes consumidos, fármacos implicados, diagnósticos alternativos, y la literatura publicada sobre el producto o alguno de sus ingredientes.

### I. 3. DAÑO HEPÁTICO PRODUCIDO POR HIERBAS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

En la mayoría de los países, las hierbas medicinales y productos relacionados son introducidos en el mercado sin ningún tipo de seguridad obligatoria o evaluación toxicológica. Estos productos a base de hierbas están disponibles para los consumidores en la mayoría de los casos sin receta, y el daño potencial en el producto apenas se reconoce<sup>158</sup>. Además, el ritmo creciente por el interés y uso de las hierbas medicinales se está expandiendo a nivel mundial. Así, en países como China el uso de hierbas medicinales representa aproximadamente el 40% de todos los servicios de salud prestados durante la última década, mientras que el porcentaje de la población que ha utilizado las hierbas medicinales al menos en una ocasión en Australia, Canadá, E.E.U.U., Bélgica y Francia se estima en 48%, 70%, 42%, 38%, y 75%, respectivamente<sup>159,2</sup>. A pesar de la percepción positiva de los pacientes sobre el uso de las hierbas medicinales y la supuesta satisfacción con sus resultados terapéuticos, junto a una posible decepción con la medicina alopática convencional o medicamentos ortodoxos en términos de eficacia y/o seguridad<sup>160,161</sup>, la seguridad de las hierbas medicinales sigue siendo un tema de gran preocupación.

La idea generalizada de que los productos a base de hierbas son muy seguros y carentes de efectos adversos no sólo es falsa, sino también engañosa. Se ha demostrado que son capaces de producir un amplio abanico de reacciones adversas, algunas de las cuales pueden dar lugar a lesiones graves, enfermedades potencialmente mortales, e incluso la muerte. Entre los problemas clínicos asociados a estos productos se encuentran las interacciones con medicamentos y, cómo no, el daño hepático. Se han comunicado muchas interacciones de relevancia clínica, entre las que destacan las que se producen por la hierba de San Juan (*hipérico*) con ciclosporina, lo que deriva en riesgo de rechazo a trasplante (por inducción CYP3A4), o como por ejemplo un mayor riesgo de hemorragia con anticoagulantes y aspirina en caso de interferencia por *ginkgo biloba*, o de mayor sedación si los pacientes que toman benzodiacepinas reciben también *kava*<sup>162</sup>.

La epidemiología de la lesión hepática debida a hierbas y a suplementos dietéticos (HDS) es en gran parte desconocida, y probablemente influenciada por el tipo de producto, el ámbito geográfico y la aceptación cultural. La verdadera prevalencia e incidencia de la hepatotoxicidad por HDS no puede estimarse debido a la falta de un denominador disponible, es decir, el número de personas que consumen dichos productos en una población. El hacer estimaciones precisas sobre la base de las ventas se ve obstaculizado por los múltiples lugares en los que se pueden adquirir HDS, como pueden ser tiendas de alimentos, herboristerías, a través de internet, e incluso en gimnasios.

Por otro lado, la información disponible sobre lesión hepática debida a HDS proviene fundamentalmente de la publicación de casos o series de casos. En este sentido, en los últimos años han supuesto una imprescindible fuente de datos los diferentes registros de hepatotoxicidad. Los registros nacionales e internacionales, tales como el de Estados Unidos DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network), el registro en España DILI y el Latinoamericano SLATINDILI (Spanish-Latin American DILI Network) han llegado a detectar que hasta el 16%, el 6% y el 8%, respectivamente, de los casos de lesiones hepáticas analizados fueron debidos a HDS<sup>96,163,164</sup>.

La variabilidad tanto en el tipo de daño, como en el mecanismo y en la sustancia causante es muy amplia. Algunos productos contienen compuestos tóxicos que son capaces de reaccionar con macromoléculas celulares, incluyendo el ADN, causando toxicidad celular, y/o genotoxicidad<sup>165</sup>. En otros casos, bajo el paraguas de la denominación de suplemento dietético, se encuentran compuestos que contienen esteroides anabolizantes androgénicos (EAA) destinados al bodybuilding, que han evadido la regulación y pueden ser adquiridos por canales de venta ilegales<sup>166</sup>.



# II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **II. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO, HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

### **II.1. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

El daño hepático inducido por fármacos (DILI) idiosincrásico es una entidad clínica poco frecuente, pero que conlleva una morbilidad y mortalidad significativa. Su repercusión sociosanitaria es importante, especialmente en los casos de fallo hepático fulminante.

Los Registros de casos suponen la fuente de datos más eficiente hasta el momento. El Registro Español de Hepatotoxicidad (desde 1994) y la iniciativa SLATINDILI (Spanish-Latin American DILI Network) (desde 2011), son dos de los registros de DILI con mayor actividad actualmente.

Por otro lado, el consumo de plantas medicinales es un hábito muy extendido, si bien con mucha variabilidad geográfica y cultural. A la falsa creencia popular de su naturaleza segura, se suma la facilidad de acceso a su consumo, motivos por los que en los últimos años se ha percibido un incremento de reacciones adversas debidas a estos productos, incluyendo casos graves de toxicidad hepática, algunos de ellos fatales.

Dentro de la denominación de productos naturales, además de plantas medicinales, se incluyen otra serie de sustancias y suplementos dietéticos, lo que dificulta de algún modo la caracterización y composición de muchos preparados, a los que habría que sumar el consumo de esteroides anabolizantes. Estamos por tanto ante una amalgama de productos y denominaciones que convendría clarificar, así como revisar la legislación al respecto y las diferencias entre países.

Teniendo en cuenta la experiencia acumulada con los dos Registros mencionados, y el interés emergente por la toxicidad derivada de hierbas y suplementos dietéticos, nos propusimos realizar un análisis enfocado a las características diferenciales ente ésta y la producida por medicamentos convencionales, así como caracterizar su perfil y comparar los datos con otros registros.

## **II.2. HIPÓTESIS**

Se trata de un estudio observacional con direccionalidad fundamentalmente retrospectiva, pero también parcialmente prospectiva, derivado de datos pertenecientes a dos Registros de DILI, en el que no se establecen hipótesis en términos cuantitativos. No obstante, como punto de partida planteamos que los casos de hepatotoxicidad por plantas medicinales pueden tener un fenotipo clínico diferente.

## **II.3. OBJETIVOS**

### **II.3.1 Objetivo Principal**

- Determinar las características diferenciales del daño hepático producido por hierbas y suplementos dietéticos frente a los medicamentos convencionales y esteroides anabolizantes según los datos derivados del análisis de los Registros de Hepatotoxicidad Español y SLATINDILI.

### **II.3.2 Objetivos secundarios**

- Estudiar la influencia de la edad y el sexo en los casos de DILI, y si el patrón se muestra diferente en los casos producidos por plantas medicinales.
- Comparar la evolución clínica y patrón de daño entre los casos de DILI por hierbas y suplementos frente a medicamentos convencionales y esteroides anabolizantes.
- Comparar asimismo parámetros bioquímicos como el perfil hepático.
- Comparar la evolución y desenlace también en los tres grupos de sustancias.

- Realizar un análisis conjunto de ambos Registros, además de un análisis comparado entre los dos.
- Describir cuáles son las plantas y suplementos dietéticos involucrados en los casos de DILI, determinar su perfil de daño y motivo de consumo.
- Realizar una revisión bibliográfica de las plantas y productos relacionados con casos de DILI en la casuística internacional.



# III. MATERIAL Y MÉTODOS





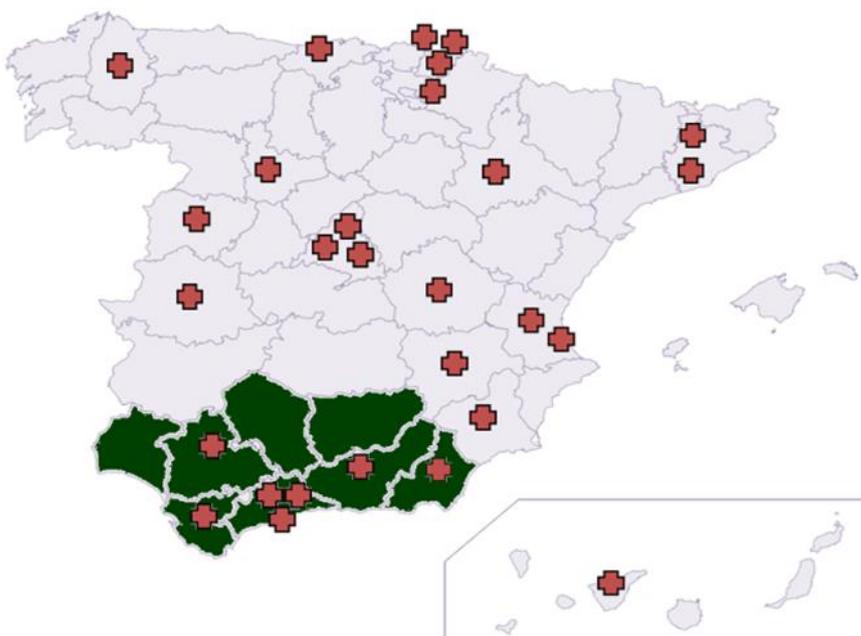
UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### III.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se basó en un análisis retrospectivo y parcialmente prospectivo de una cohorte de pacientes pertenecientes a distintos centros de ámbito nacional con hepatopatía de naturaleza tóxica medicamentosa seleccionados del Registro Nacional de Hepatotoxicidad, creado por la Unidad de Hepatología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Málaga en colaboración con el Servicio de Farmacología Clínica de este mismo hospital y coordinado por Raúl J. Andrade Bellido y M<sup>a</sup> Isabel Lucena González. A dicho registro son remitidos casos de lesión hepática por fármacos y otras sustancias, incluidas las plantas medicinales, desde diferentes unidades de Hepatología y Farmacología de hospitales de todo el territorio nacional, creando así una red colaborativa multicéntrica en la que actualmente están participando 30 unidades clínicas (Spanish DILI Registry). Está en funcionamiento desde Abril del año 1994 y hasta el momento actual lleva incluido 908 casos en su base de datos. Además, en este estudio también se incluyeron los 218 casos recogidos por el Registro Latinoamericano (SLATINDILI Network), iniciado en el año 2011.

Figura 1.- Unidades Clínicas colaboradoras en territorio nacional



A todos los pacientes se les realizó una historia detallada con el objetivo de obtener datos relacionados con antecedentes de enfermedad hepática o del tracto biliar, adicción a drogas, remedios herbales o medicación “encubierta” (automedicación), abuso de alcohol, transfusión de hemoderivados o cirugía en los seis meses previos al comienzo de la lesión hepática (Figura 2).

Figura 2.- Funcionamiento del Registro Español



A modo de esquema se resumen a continuación los pasos a seguir para incluir a un paciente con sospecha de hepatotoxicidad en la base de datos del registro.

Para cada paciente con sospecha de lesión hepática se cumplimentó un protocolo estructurado de recogida de datos, diseñado por los servicios hospitalarios anteriormente referidos, que consiste en un cuestionario con diferentes apartados e incluye:

a) Variables de laboratorio durante la reacción (episodio índice), y tras la resolución. En aquellos casos en los que fue posible, se incluyeron datos histológicos para establecer una clasificación.

b) Relación temporal entre el comienzo de la toma del fármaco y el inicio de la lesión hepática.

c) Relación temporal entre la suspensión del fármaco y la mejoría o resolución de la disfunción hepática.

d) Serología y bioquímica específica para excluir causas alternativas como la hepatitis viral, enfermedades autoinmunes y alteraciones metabólicas hepáticas con los apropiados test de imagen para descartar alguna posible enfermedad de la vía biliar.

e) Presencia de factores de riesgo conocidos como hepatotóxicos (alcohol o embarazo).

f) Presencia de signos clínicos que sugieran un mecanismo inmunoalérgico (presencia de rash, eosinofilia).

g) La evolución-duración del daño hepático.

Todos los casos de hepatotoxicidad fueron reevaluados consecutivamente por tres expertos. Esta evolución incluía que la secuencia cronológica entre la administración del fármaco y la aparición de las reacciones adversas fueran adecuadas para poder implicar a dicho tóxico, la exclusión de cualquier posible causa alternativa como origen del cuadro clínico, la mejoría o no tras el cese de la administración del

fármaco y la reaparición de la lesión tras la reexposición, que por motivos éticos no ocurrió a excepción de los casos accidentales.

Para nuestro análisis se seleccionaron todos los casos incluidos en la base de datos de ambos registros (Spanish DILI Registry y SLATINDILI Network) y con seguimiento en cada Unidad de Hepatología o de Farmacología Clínica del centro nacional correspondiente y cuya evaluación de causalidad se estimó como definida o probable por la escala de CIOMS<sup>133</sup> (Council for International Organizations of Medical Sciences).

Las alteraciones del perfil hepático objetivadas durante el seguimiento fueron clasificadas como lesión hepática conforme a los criterios establecidos por el Internacional Drug-Induced Liver Injury Consortium (IDILIC), en una reunión de expertos. Inicialmente se aplicaron los criterios de Benichou<sup>78</sup>, que consistían: (*ALT > 2 xULN, conjugated bilirubin > 2 xULN or combined elevations in AST, ALP and total bilirubin provided one of them is above 2 xULN*).

A partir de 2011 se recomendó que para considerar un episodio clínico como DILI debía tener, al menos, una de las siguientes alteraciones analíticas (Aithal et al, 2011)<sup>79</sup>:

- 1.- Alanino-aminotransferasa (ALT)  $\geq 5 \times$  LSN
- 2.- Fosfatasa alcalina (FA)  $\geq 2 \times$  LSN (cuando no hay una causa ósea para la elevación de la FA)
- 3.- Bilirrubina  $> 2 \times$  LSN asociada con elevación de ALT  $\geq 3 \times$  LSN

Actualmente, para determinar el patrón de daño hepático se realiza el cálculo de la ratio: **R= (ALT/LSN) / (FA/LSN)**

1. La lesión **hepatocelular** (citólítica, citotóxica) se caracteriza por un incremento aislado de ALT mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad mayor de 5.
2. La lesión **colestásica** se manifiesta por un incremento aislado de FA mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre ALT/FA menor de 2.

3. La lesión hepatocelular/colestásica **mixta** se asocia al aumento de ALT y FA mayor del doble del límite superior de la normalidad y una relación entre ALT/FA entre 2 y 5.

El test bioquímico empleado para la realización de tipo de daño fue la primera analítica disponible en el momento en el que se sospecha el daño hepático tóxico. Alternativamente, el daño hepático fue determinado en base a los hallazgos de la biopsia hepática cuando fuera posible su realización.

Los datos se obtuvieron conforme a un protocolo con criterios uniformes e internacionalmente aceptados para el establecimiento de causalidad y de clasificación de las lesiones hepatotóxicas. Dicho protocolo presentado más adelante, consiste en un cuestionario estructurado que incluye variables demográficas y clínicas del paciente, factores de riesgo, características relacionadas con el tratamiento imputado en la reacción adversa y la enfermedad de base para la que se indica, enfermedades y tratamientos concomitantes, curso evolutivo del episodio y hallazgos complementarios incluyendo la exclusión de otras causas de hepatopatía.

Los protocolos son remitidos al centro coordinador situado en el Hospital Universitario Virgen de La Victoria y la Facultad de Medicina de Málaga. Tras ser recibidos, los casos son nuevamente evaluados por expertos para valorar la idoneidad de los mismos y comprobar que la información obtenida es suficiente. Los criterios de evaluación incluyen: una secuencia temporal adecuada desde la administración del fármaco hasta el inicio de los síntomas; un curso clínico no coincidente con los efectos de otra enfermedad concomitante; comprobar la ausencia de otro fármaco o terapia no farmacológica que pudieran ser responsables del cuadro; la mejoría clínica y bioquímica tras la retirada del compuesto imputado en la reacción y la existencia de casos previos de hepatotoxicidad secundaria a ese fármaco. Posteriormente se aplica la escala de causalidad de CIOMS/RUCAM y se incluyen en el registro los episodios que resultan reacciones definidas, posibles y probables. Finalmente, estos casos son introducidos en un programa informático específico de entrada de datos en Acces (figura 2).

Según la cronología, los casos se consideran fiablemente relacionados con hepatotoxicidad si la sintomatología o las alteraciones de laboratorio ocurren dentro

de los 15 días desde la suspensión del fármaco en el daño hepatocelular o dentro de los 30 días en casos de daño colestásico/mixto. En principio no se requiere de un tiempo específico de exposición para establecer la responsabilidad a un agente determinado, el fármaco sospechoso podría haber sido administrado durante más de tres meses. Si se registra una exposición a varios fármacos, se considera más probablemente relacionado el último introducido o el de mayor potencial hepatotóxico. En este último caso y en situaciones donde se consume una combinación de fármacos de forma simultánea la reacción es imputada a todos los fármacos sospechosos. En el centro de coordinación las combinaciones de fármacos se reevalúan en relación al potencial de interacción farmacocinético y de interacciones dinámicas.

La exclusión de causas alternativas se realiza mediante la valoración de la ausencia de infecciones virales recientes tanto por virus hepatotropos (virus de la hepatitis A, B y C), como por otros virus como el de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el herpes virus, marcadores de autoinmunidad (ANA, AMA, Anti-LKM1, AML), marcadores metabólicos (ceruloplasmina, índice de saturación de transferrina, alfa-1-antitripsina) y la realización de pruebas de imagen para descartar lesiones neoplásicas, vasculares y patología de la vía biliar (Ecografía, TAC, colangio-resonancia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica). También se valora si han existido episodios isquémicos, de bajo gasto cardíaco o hipotensión previos a la aparición de la lesión hepática.

Los casos en los que existe falta de información o dudas en cuanto a alguna de las características del episodio, se contacta con el centro hospitalario originario con el fin de aclarar dichas dudas. Si esto no es posible o no se obtiene información complementaria, se excluye el paciente del registro.

La búsqueda de la existencia o no de casos previos descritos se realiza mediante la revisión de la ficha técnica del medicamento (consultada en CIMA) y la información disponible en *LiverTox*<sup>139</sup>, con el fin de comprobar si se recogen advertencias sobre tal eventualidad. Además se realiza una búsqueda bibliográfica por

Internet mediante la utilización de *Medline-Pubmed* para comprobar si existen casos previos publicados en la literatura.

Se intenta así mismo establecer el mecanismo de lesión clasificando las reacciones idiosincrásicas en mecanismo inmunoalérgico o metabólico según estén presentes o no datos clínicos de hipersensibilidad como fiebre, rash, eosinofilia o linfopenia, artralgias, o hallazgos histológicos compatibles como granulomas o eosinófilos en la biopsia hepática.

Se define como grave un episodio de hepatotoxicidad cuando origina hospitalización prolongada, incapacidad permanente o muerte, o cuando presenta al menos uno de los siguientes datos: ictericia, encefalopatía o actividad de protrombina <50%. La evolución fatal se refiere a los casos que derivan en trasplante hepático o en la muerte del paciente. La evolución crónica es definida como la persistencia de las alteraciones analíticas más allá de 3 meses para el daño de tipo hepatocelular y 6 meses para el daño colestásico/mixto. La readministración positiva viene definida por un incremento del doble del límite superior de la normalidad de los valores de ALT (lesión hepatocelular) y FA (lesión colestásica) tras la re-exposición al fármaco.

La biopsia hepática se realiza en los casos en los que el diagnóstico de hepatotoxicidad no es seguro con el fin de descartar otras causas de enfermedad hepática o con fines pronósticos (valorar la presencia de lesiones residuales o crónicas que determinen la evolución del paciente). En ésta los hallazgos patológicos se codifican en 9 diagnósticos básicos para intentar aumentar la uniformidad entre los distintos centros. Los resultados histológicos se consideran compatibles con el diagnóstico de hepatotoxicidad si presentan necrosis centrolobulillar, lesiones mixtas, presencia de eosinófilos o granulomas y esteatosis microvesicular.

La catalogación de los compuestos imputados en los grupos farmacológicos correspondientes se realiza siguiendo las directrices de la Clasificación Anatómico-Química-Terapéutica (ATC). El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

UNIDAD DE HEPATOLOGIA  
SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO  
Y FARMACOLOGIA CLINICA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO. MALAGA  
Teléfono : 952 131572, 951 032 058  
FAX : 952.13.15.68  
E-mail :andrade@uma.es,lucena@uma.es

**PROTOCOLO DE ESTUDIO DE HEPATOPATIAS ASOCIADA A  
MEDICAMENTOS**

---

Nº Historia Clínica .....

Nombre, Apellidos \_\_\_\_\_

Edad (años) .....

Sexo: 1. Hombre 2. Mujer .....

Peso (kg) .....

Talla (cm) .....

Etnia (especificar):1. Español, 2.ingles, 3.centroeuropeo, 4.asiatico,5.Arabe 5.Africa 6. America Norte, 7. Latinoamerica (especificar etnia)

Procedencia: 1. Hospital 2. Asistencia Primaria .....

Localidad: .....

**MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S) DE CAUSAR LA REACCION (principio activo)**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA (nombre comercial)**

Posología (mg/h) .....

Dosis diaria total (mg) .....

Intervalo (h) .....

Vía administración: 1. Oral 2. I.V. 3. I.M. 4. Sublingual 5. Rectal 6. Aerosol 7. Otros .....

Indicación que motivó su prescripción

Fechas del tratamiento desde: (día / mes/ año) .....

hasta: (día/ mes/ año) .....

Duración del tratamiento (días) .....



Dentro de este periodo ¿Cuándo apareció la reacción?) .....  
 ¿Desapareció la reacción al suspender la medicación?

1.Si 2.No 3.No procede .....

¿Reapareció al reemprender el medicamento?

1.Si 2.No 3. No procede .....

Tiempo de resolución de la reacción (días) [normaliza Br T, ALT, AST, FA]

Enfermedad hepática de base 1.si 2.no Especificar.....

Corresponde a un segundo episodio de DILI

1.si 2.no Especificar fármaco 1<sup>er</sup> episodio.....

**DESCRIPCION DE LA(S) REACCION(ES) ADVERSA(S)**

(incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio) y signos/síntomas extrahepáticos. Fecha inicio .....

Tensión arterial

Frecuencia cardiaca

Fiebre: 1. Si 2. No 3. No datos Ictericia: 1. Si 2. No 3. No datos Rash: 1. Si 2. No 3. No datos Eosinofilia : 1. Si 2. No 3. No datos Artralgia: 1. Si 2. No 3. No datos

Linfopenia (< 1000/ml ó 1,0 x 10e3 /µL ): 1. Si 2. No 3. No datos

**MEDICAMENTOS CONCOMITANTES PRESCRITOS O POR AUTOMEDICACION (EXCLUYENDO LOS USADOS PARA TRATAR LA REACCION ADVERSA)**

Preparado	Dosis diaria	Vía	Indicación	Duración
_____	_____	_____	_____	desde ..... hasta .....
_____	_____	_____	_____	desde ..... hasta .....
_____	_____	_____	_____	desde ..... hasta .....
_____	_____	_____	_____	desde ..... hasta .....
_____	_____	_____	_____	desde ..... hasta .....

**DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (alergias, embarazo...)**

TABACO cigarrillos/día:

Alergias Conocidas: 1. SI 2.NO

Diabetes 1. SI 2.NO



Hipertensión 1. SI 2.NO

Síndrome Metabólico 1. SI 2.NO

Otras enfermedades asociadas

Diagnóstico de síndrome metabólico (SM) según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (Federación Mundial de Diabetes. Consenso Mundial. Alemania 2005; 999:151-83.)

Debe existir obesidad abdominal definida por circunferencia de cintura superior a 94 cm en varones y superior a 80 cm en mujeres de origen europeo (y valores específicos según el grupo étnico) y al menos 2 de los siguientes criterios:

hipertrigliceridemia (>150 mg/dl), cHDL bajo (<40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres), HTA (>130/85 mmHg) y glucemia en ayunas elevada (>100 mg/dl).

**PRUEBAS DIAGNOSTICAS, Fecha (opcionales ECG TAC, colangiografía, etc..).**

**BIOPSIA, Fecha** (si se ha realizado, descripción y fecha de su realización)

(Clasificación anatomopatológica: Código..... ver tabla adjunta al final)

**DESENLACE DE LA REACCION (señale lo que proceda)**

- Resolución espontánea .....
- Requirió tratamiento .....
- Persistencia de la reacción adversa .....
- Necesidad de hospitalización .....
- Fecha ingreso ..... fecha alta .....
- Necesidad de prolongar hospitalización previa .....
- Incapacidad permanente o significativa .....
- Recuperación .....
- La vida del paciente ha estado en peligro .....
- Fallecimiento .....

Otros datos de interés sobre el desenlace

Médico notificador .....

Fecha ..... Firma .....

Teléfono contacto ..... Fax .....

	ANTES TRAT(fecha)	INICIAL (Fecha)	EVOLUCION	EVOLUCION	Evolucion (Fecha)
<b>DATOS BIOQUIMICOS</b>					
Glucosa (mg/dL)					
Urea (mg/dL)					
Creatinina (mg/dL)					
Proteínas totales (gr/dL)					
Albúmina (gr/dL)					
alfa-1 (gr/dL)					
alfa-2 (gr/dL)					
Beta (gr/dL)					
Gammaglobulinas (g/dL)					
<b>Bilirrubina total</b>					
Bilirrubina directa (mg/dL)					
<b>AST (UI/L)(rango )</b>					
<b>ALT (UI/L)(rango )</b>					
<b>GGT (UI/L)(rango )</b>					
F.Alcalina (UI/L) (rango )					
Triglicéridos (mg/dL)					
COLESTEROL (mg/dL)					
HDL-Colesterol (mg/dL)					
LDL-Colesterol (mg/dL)					
Hierro (µg/dL)					
Transferrina (mg/dL)					
Cobre / Ceruloplasmina					
Inmunoglobulina M (g/L)					
Inmunoglobulina G (g/L)					
Inmunoglobulina A (g/L)					
Insulina (microU/ml)					
Hemoglobina glicosilada					
Índice HOMA					
<b>HEMOGRAMA</b>					
Hematies (xmillón/mcL)					
Hemoglobina (gr/dL)					
Hematocrito (%)					
VCM (fL)					
Plaquetas (xmillón/mcL)					
Actividad protrombina					
Leucocitos (xmil/mcL)					
PMN (%)					
Linfocitos (%)					
Monocitos (%)					
Eosinófilos (%)					
Basófilos (%)					

	INICIALES (Fecha)	EVOLUCION (Fecha)	ALTA(Fecha)
<b>MARCADORES</b>			
IgM anti HVA			
HBsAg			
Anti HBs			
Anti HBc IgM			
Anti HCV			
PCR HVC			
Anti HEV IgM			
Anti HEV IgM (PCR)			
CMV Ig M			
PCR CMV			
Epstein Barr virus Ig M			
Otros			
<b>AUTOANTICUERPOS FECHA</b>			
ANA			
AML			
AMA			
Anti LKM-1			
Anticuerpo soluble hepático/hígado-páncreas (SLA, LP)			

**INGESTA ALCOHOL**

BEBIDA, TIPO:.....

CANTIDAD (conversión del volumen de bebida en gramos) Cahalan, 1981.....

- caña cerveza ... (200 cc) = 5.12 gr. alcohol
- tubo cerveza ... (300 cc) = 7.7 gr. "
- quinto cerveza... (200 cc) = 5.12 gr. "
- tercio cerveza... (330 cc) = 8.5 gr. "
- vaso de vino.... (200 cc) = 14.4 gr. "
- vasito de vino... (100 cc) = 7.2 gr. "
- copa de licor.... (45 cc) = 12.6 gr. "

DURACION (meses) .....

**EXCLUSIÓN DE OTRAS CAUSAS**

- \* Infecciones víricas
  - Hepatitis A, B, C, E (endémica en áreas de México)
  - SIDA
  - Mononucleosis infecciosa
  - Otros
- \* Infecciones bacterianas
  - Sepsis
- \* Parasitosis
- \* Leishmaniasis, Paludismo, Fiebre amarilla, Dengue hemorrágico, Esquistosomiasis, Fiebre Q
- \* Enfermedades hepáticas
  - Antecedentes hepatitis tóxica
  - Enfermedades sistémicas que alteran función hepática:
    - .Enf. inflamatoria intestinal
    - .Artritis reumatoide
    - .Otras enfermedades autoinmunes: SLE y poliarteritis nodosa .Linfoma
    - .Insuficiencia cardiaca
    - .Disfunción tiroidea
    - .Traumatismo severo con múltiples transfusiones
    - .Hipotensión aguda.
  - Otras enfermedades hepáticas, infiltrado difuso por neoplasia, granulomatoso.
- \* Antecedentes de intervenciones quirúrgicas
  - Anestiasias
- \* Antecedentes de exploraciones radiológicas: pielografía, angiografía, otras.

- \* Enfermedades neoplásicas (Hodgkin)
- \* Embarazo
- \* Tatuajes
- Transfusiones
- Productos herboristería y/o medicina alternativa
  
- \* Tóxicos
  - Tóxicos laborales (paraquat, colas, etc.).
  - Hábitos alcohólicos
  - Drogadicción

Tabla: Clasificación anatomopatológica de las descripciones de las biopsias hepáticas en pacientes con una sospecha de hepatotoxicidad por medicamentos.

CODIGO	DESCRIPCION
1	NECROSIS HEPATOCELULAR
11	NECROSIS FOCAL
12	NECROSIS EN PUENTE
13	NECROSIS ZONAL
14	NECROSIS MASIVA
2	ESTEATOSIS HEPÁTICA
21	CAMBIOS ESTEATÓNICOS AGUDOS
22	ESTEATOHEPATITIS
3	REACCIÓN GRANULOMATOSA
4	COLESTASIS AGUDA
41	COLESTASIS SIN HEPATITIS
42	COLESTASIS CON HEPATITIS
43	COLESTASIS CON LESIÓN DE DUCTUS
5	COLESTASIS CRÓNICA
51	COLESTASIS PROLONGADA
52	DUCTOPENIA ("VANISHING BILE DUCT SYNDROME")
53	COLANGITIS ESCLEROSANTE
6	HEPATITIS CRÓNICA
61	HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA
62	FIBROSIS Y CIRROSIS HEPATICA
7	ALTERACIONES VASCULARES
71	DILATACIÓN SINUSOIDAL Y PELIOSIS
72	HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRROTICA
73	OBSTRUCCIÓN AL FLUJO VENOSO HEPÁTICO (Budd-Chiari,
74	OTROS
8	TUMORES HEPÁTICOS
81	ADENOMA HEPATOCELULAR
82	CARCINOMA HEPATOCELULAR
83	OTROS CARCINOMAS
84	ANGIOSARCOMA
9	CAMBIOS INESPECÍFICOS

### III. 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis estadístico de las variables de estudio se utilizaron las siguientes herramientas estadísticas:

- **Técnicas de Estadísticas Descriptiva:** Herramienta empleada para la descripción, el análisis y la representación de grupos de datos con el propósito de tener una versión más precisa y conjunta de las observaciones mediante la distribución de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y los estadísticos de tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas.
- **Técnicas de Estadísticas Inferencial:** Herramienta basada en el cálculo de probabilidades para extraer conclusiones sobre un mecanismo aleatorio a partir de una manifestación suya, es decir, permite obtener información aplicable a toda la población a partir del estudio de una muestra mediante la estimación y el contraste de hipótesis. Los datos se analizaron usando las tablas de contingencia y el test de la Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para contrastar independencia entre variables cualitativas o categóricas.

La prueba de la Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) se basa en la comparación de las frecuencias observadas frente a las frecuencias esperadas si ambas variables fueran independientes.

Para la comparación múltiple de las variables cuantitativas se usó el Análisis de la varianza (ANOVA) en caso de asumir una distribución normal de los datos.

En todos los casos se consideró con significación estadística una  $p < 0.05$ .

La base de datos en la que se ha recopilado y analizado la información ha sido creada usando el gestor de base de datos Access integrado en Office 2003 Microsoft.

El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS STATISTICS v. 22 (con licencia para la Universidad de Málaga).

# IV. RESULTADOS





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **IV.- RESULTADOS**

Durante el período de tiempo comprendido entre 1994 y 2015, el Registro Nacional de Hepatopatías asociadas a medicamentos (Spanish DILI Registry) recibió un total de 908 episodios de daño hepático de carácter tóxico-medicamentoso, de los que se excluyeron los casos producidos por paracetamol con intención suicida por mecanismo intrínseco, así como los pacientes que hubiesen tenido una reexposición y/o segundo episodio DILI, analizándose finalmente 856 casos. El Registro Latinoamericano (SLATINDILI Network), iniciado en 2011, ha recogido 218 episodios DILI, que tras dichas exclusiones quedó en 199 casos. En total se han evaluado 1155 pacientes.

Las Unidades Clínicas Colaboradoras en ambos Registros y su participación quedan reflejadas en las Tablas 11 y 12, ordenados de manera decreciente según el número de pacientes enviados al Centro Coordinador, el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. En este estudio participaron un total de 30 Centros del territorio nacional y 10 países Latinoamericanos, aunque actualmente el número de centros implicados en esta red colaborativa multicéntrica es aún mayor y sigue ampliándose.

Tablas 11 y 12.- Centros de ámbito nacional y latino que han remitido casos DILI

Centros colaboradores	Provincia	Nº Casos (N = 856)
H. Clínico Universitario Málaga	Málaga	166 (19.4%)
H. Torrecardenas	Almería	107 (12.5%)
H. Valme	Sevilla	45 (5.3%)
H. Virgen de la Macarena	Sevilla	40 (4.7%)
H. Costa del Sol	Málaga	36 (4.2%)
H. Central de Asturias	Oviedo	33 (3.9%)
H. Clínico San Cecilio	Granada	31 (3.6%)
H. Germans Trias i Pujol	Barcelona	28 (3.3%)
H. Sant Pau	Barcelona	28 (3.3%)
H. Morales Meseguer	Murcia	27 (3.1%)
H. Clínic	Barcelona	24 (2.8%)
H. De Mendaro	Guipúzcoa	22 (2.6%)
H. Basurto	Bilbao	22 (2.6%)

H. Puerto Real	Cádiz	22 (2.6%)
H. Virgen de las Nieves	Granada	20 (0.2%)
H. Regional de Málaga	Málaga	16 (1.9%)
H. Xeral-Calde Lugo	Lugo	15 (1.8%)
Complejo Hospitalario de Albacete	Albacete	14 (1.6%)
H. 12 de Octubre	Madrid	13 (1.5%)
H. Virgen del Rocío	Sevilla	13 (1.5%)
H. Puerta del Mar	Cádiz	12 (1.4%)
H. Huercal-Overa	Almería	11 (1.3%)
H. Reina Sofía	Córdoba	8 (0.9%)
H. La Fe	Valencia	7 (0.8%)
H. Márques de Valdecilla	Santander	7 (0.8%)
H. Sagunto	Valencia	7 (0.8%)
H. Alto Guadalquivir	Jaén	6 (0.7%)
H. Ciudad de Jaén	Jaén	6 (0.7%)
H. Juan Ramón Jiménez	Huelva	6 (0.7%)
H. Comarcal de la Axarquía	Málaga	5 (0.6%)
H. Ntra Sra de Aránzazu	San Sebastián	5 (0.6%)
H. De Osuna	Sevilla	4 (0.5%)
H. De la Princesa	Madrid	4 (0.5%)
H. La Laguna	Tenerife	4 (0.5%)
H. De Ronda	Málaga	3 (0.4%)
H. del Mar (IMIM)	Barcelona	3 (0.4%)
H. Del Tajo (Aranjuez)	Madrid	3 (0.4%)
H. Clínico de Valladolid	Valladolid	3 (0.1%)
H. De Laredo	Santander	2 (0.2%)
H. De Mondragón	Guipúzcoa	2 (0.2%)
H. Miguel Servet	Zaragoza	2 (0.2%)
H. Parc Taulí	Barcelona	2 (0.2%)
H. Puerta de Hierro	Madrid	2 (0.2%)
H. Zaragoza	Zaragoza	2 (0.2%)
H. La Línea	Cádiz	2 (0.2%)
H. Quirón Marbella	Málaga	2 (0.2%)
H. Arnau de Vilanova	Valencia	2 (0.2%)
H. Galdakao	Vizcaya	1 (0.1%)
H. Universitario de Donostia	San Sebastián	1 (0.1%)
Fundación Hospital Alcorcón	Madrid	1 (0.1%)
H. Comarcal de Antequera	Málaga	1 (0.1%)
H. General de Valencia	Valencia	1 (0.1%)
H. Infanta Cristina	Badajoz	1 (0.1%)
H. San Agustín	Asturias	1 (0.1%)
H. Clínica Inmaculada Concepción	Granada	1 (0.1%)
H. de Alcorcón	Madrid	1 (0.1%)
H. San Pedro de Alcántara (Cáceres)	Badajoz	1 (0.1%)
H. Universitario Canarias	Tenerife	1 (0.1%)

Centros colaboradores	Provincia	Nº Casos (N=199)
H. Provincial del Centenario	Buenos Aires	94 (47.2%)
Clínica de Gastroenterología. H de Clínicas, Montevideo	Montevideo	63 (32%)
Facultad de medicina Pontificia Universidad Católica de Chile	Chile	15 (7.5 %)
H. General de México	México	10 (5%)
H. de Clínicas, Asunción	Paraguay	7 (3.5%)
H. Universitario de Maracaibo	Venezuela	5 (2.5%)
H. de Especialidades Eugenio Espejo	Quito	3 (1.5%)
H. de Brasil	Brasil	1 (0.5%)
H. Rebagliati	Perú	1 (0,5%)

#### IV. 1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE DILI ENTRE LOS GRUPOS DE HIERBAS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS, MEDICAMENTOS Y ESTEROIDES ANABOLIZANTES

En el siguiente apartado se presentan los resultados del análisis descriptivo y bivariable de los casos de hepatotoxicidad incluidos tanto en el Registro Español (Spanish DILI Registry), como en el Latinoamericano (SLATINDILI Network). Se expresan en forma de tablas comparando los datos de los casos atribuibles a hierbas medicinales (HDS) frente a los atribuibles a medicamentos convencionales (MC) y a los esteroides anabolizantes (EAA). Estos resultados se presentan agrupados según las características demográficas, clínicas, aparición de síntomas-duración del tratamiento, parámetros bioquímicos, tipo de daño hepático, gravedad del daño y evolución-desenlace del episodio.

#### IV. 1.1 Registro Español de Hepatotoxicidad

El número total de casos es 856, de los cuales el 94% se deben a medicamentos convencionales, 32 casos a hierbas u otros suplementos dietéticos, y 20 a esteroides anabolizantes.

El daño hepático por hierbas ocurre con más frecuencia en personas más jóvenes en comparación con los medicamentos convencionales; sin embargo, la edad es mayor con respecto a los casos debido a esteroides anabolizantes que, por otro lado, solo se observaron en varones. El peso medio y el índice de masa corporal se distribuyeron sin diferencias significativas entre los tres grupos (Tabla 11).

Tabla 13.- Distribución de las características demográficas de los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA (N: 856)

	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
<b>N (%)</b>	<b>32 (4)</b>	<b>804 (94)</b>	<b>20 (2)</b>	
<b>Edad media años (rango)</b>	48 (18-78)	55 (11-90)	31 (20-49)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mujeres, n (%)</b>	20 (63)	396 (49)	0	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Peso (kg), media (rango)</b>	72 (52-93)	70 (40-116)	78 (57-100)	0.09
<b>IMC (Kg/m2), media (rango)</b>	26 (20-40)	26 (15-42)	24 (19-32)	0.2

\* HDS vs EAA  $p < 0.001$  ( $\chi^2$ )

Figuras 3, 4 y 5.- Histograma de distribución de la edad en los tres grupos de casos de DILI (HDS, MC y EAA)

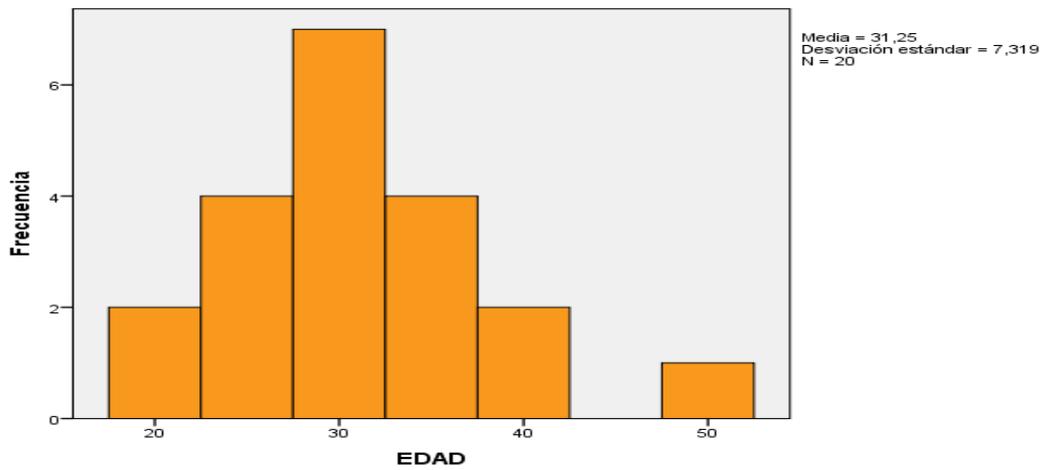
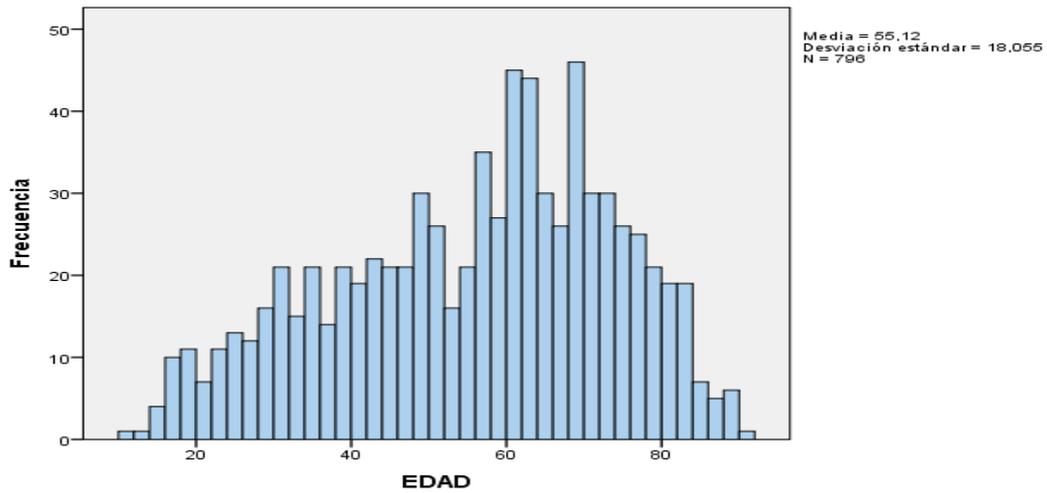
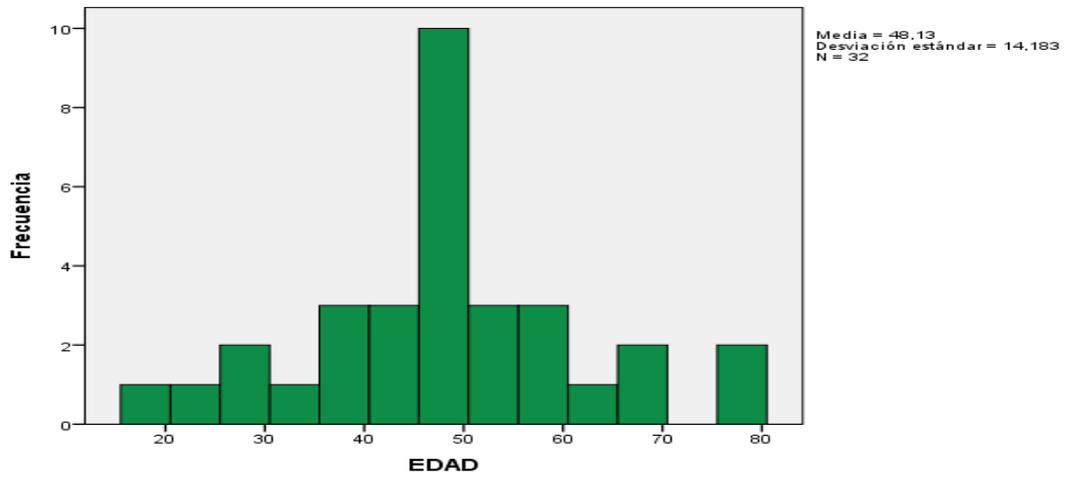


Figura 6.- Diagrama de cajas sobre la distribución de la edad en los tres grupos de casos de DILI (HDS, MC, EAA)

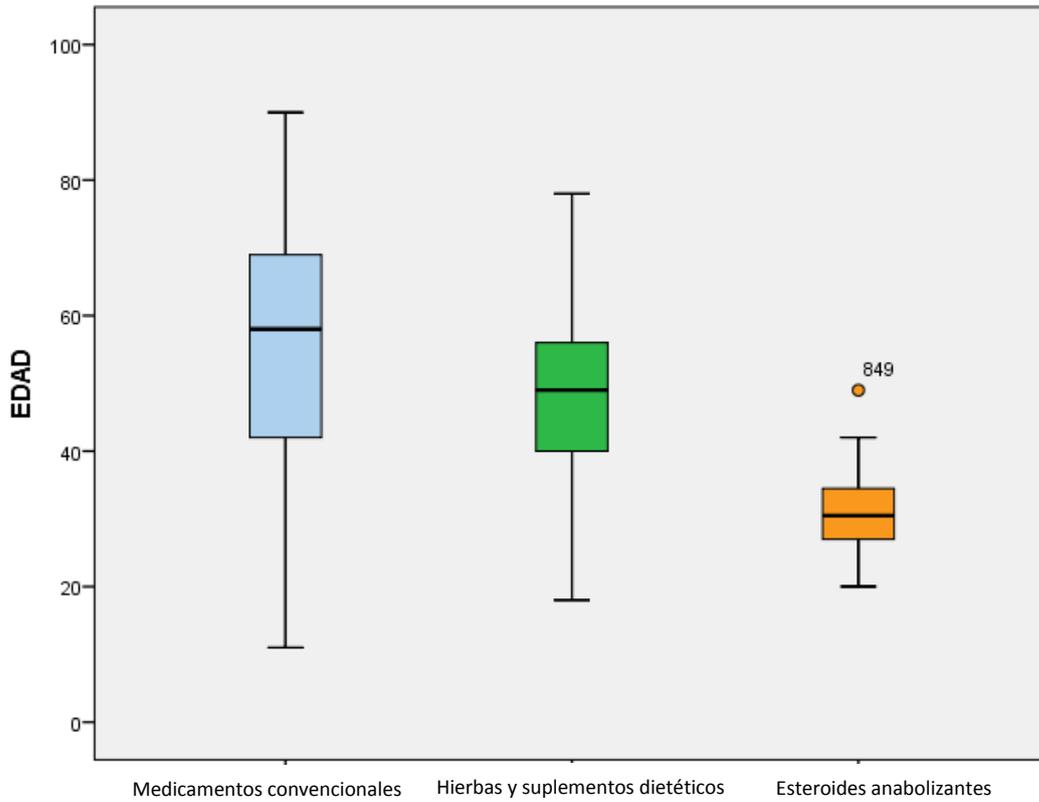
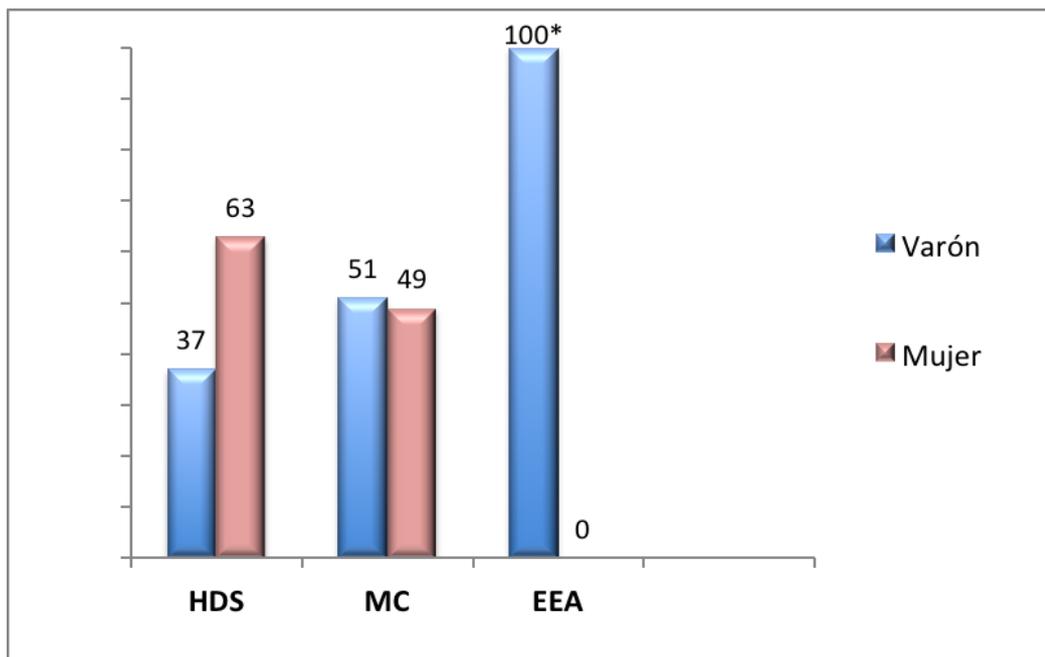


Figura 7.- Distribución del sexo en los tres grupos de DILI (HDS, MC, EEA)



\* HDS vs EEA  $p < 0.001$  ( $\chi^2$ )

En cuanto a la presentación clínica, aunque no alcanza significación estadística, destaca el elevado porcentaje de ictericia en los episodios por anabolizantes, así como una mayor hospitalización. En cuanto a la presencia de otras enfermedades, se observa mayor comorbilidad en los casos de DILI por medicamentos. El resto de características clínicas se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 14.- Distribución de las características clínicas de los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

Síntomas, n (%)	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor p
<b>Ictericia</b>	25 (78)	534 (67)	19 (95)	0.02
<b>Rash</b>	4 (13)	54 (7)	1 (5)	0.5
<b>Linfopenia</b>	5 (17)	161 (24)	3 (16)	0.5
<b>Eosinofilia</b>	3 (9)	183 (24)	2 (10)	0.06
<b>Características Hipersensibilidad</b>	9 (28)	304 (51)	8 (40)	0.5
<b>Autoinmunidad, n (%)</b>	7 (27)	148 (23)	1 (5)	0.2
<b>Alguna comorbilidad médica (%)</b>	25 (78)	679 (84)	4 (20)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Diabetes, n (%)</b>	2 (6)	100 (12)	0	0.1
<b>Hospitalización, n (%)</b>	19 (63)	412 (58)	16 (84)	0.06

\* HDS vs EAA  $p < 0.001$  ( $\chi^2$ )

En las siguientes variables relacionadas con el tiempo, observamos un amplio rango de valores, pudiendo oscilar desde 0 a más de 2000 días, lo que limita la comparación de los tres grupos. Los fármacos con mayor duración de uso fueron levonorgestrel y estrógenos (2313 días), orlistat (1827 días) e ibuprofeno (1826 días) y en los casos por hierbas destacaron Copaltra (540 días), *Equisetum arvense* (191 días) y *Cassia angustifolia* (161 días). En el caso de DILI por anabolizantes la presentación de los síntomas tuvo lugar transcurridos al menos 7 días.

Tabla 15.- Distribución de la duración del tratamiento y tiempo de aparición de síntomas en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
<b>Tiempo de aparición (días), media (rango)/ mediana</b>	55 (0-365) 29	77 (0-2313) 23	63 (7-300) 47	0.8
<b>Duración del tratamiento (días), media (rango)/ mediana</b>	71 (1-540) 47	85 (1-2313) 25	60 (16-274) 47	0.8

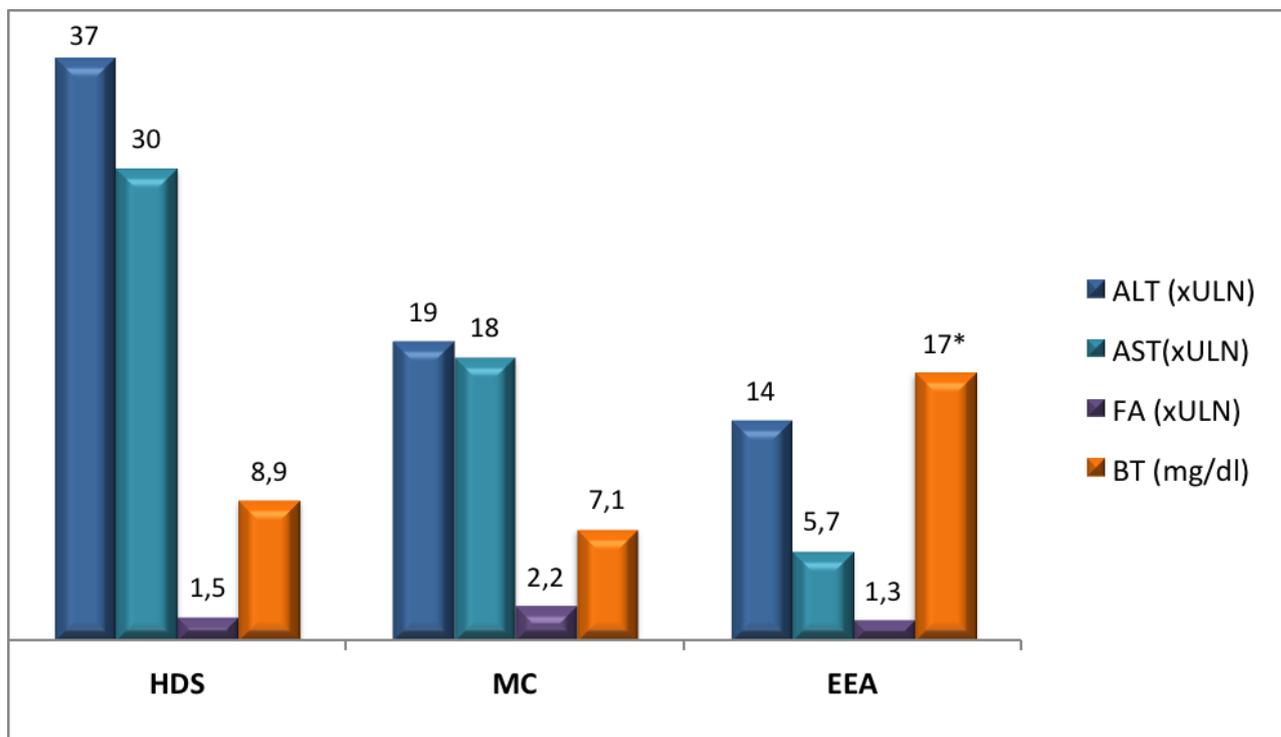
En relación con los parámetros bioquímicos, las transaminasas alcanzaron valores más altos en los casos por hierbas, mientras que la bilirrubina fue significativamente más elevada en los casos por anabolizantes.

Tabla 16.- Distribución de los parámetros bioquímicos del perfil hepático al inicio del episodio entre los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

Enzimas Hepáticas al inicio	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
ALT (xULN), media (rango)	37 (0.6-84)	19 (0.5-203)	14 (1-142)	<b>&lt;0.001</b>
AST (xULN), media (rango)	30 (1.3-76)	18 (0.2-675)	5.7 (0.6-53)	0.1
FA (xULN), media (rango)	1.5 (0.4-8.5)	2.2 (0.2-22)	1.3 (0.1-2.3)	<b>0.049</b>
BT (mg/dl), media (rango)	8.9 (0.4-24)	7.1 (0.2-46)	17 (1.8- 33)	<b>&lt;0.001*</b>

\*HDS vs EAA  $p < 0.001$  (ANOVA)

Figura 8.- Distribución de los parámetros bioquímicos del perfil hepático en los tres grupos (HDS, MC y EEA)



\* HDS vs EEA  $p < 0.001$  (ANOVA)

El tipo de daño hepático mayoritario fue el hepatocelular en todos los casos, destacando un mayor porcentaje entre los casos atribuidos a hierbas y otros suplementos dietéticos.

Tabla 17.- Distribución del tipo de daño hepático en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EEA

Patrón clínico al inicio, n (%)	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor $p$
				<b>0.005</b>
<b>Hepatocelular</b>	30 (94)	493 (63)	12 (60)	
<b>Colestásico-Mixto</b>	2 (6)	291 (37)	8 (40)	

En cuanto a la gravedad del daño hepatotóxico, de forma global la presentación más frecuente fue moderada. Y alrededor de un 10% de los episodios fueron casos graves. En el grupo de los esteroides anabolizantes no hubo ningún caso de trasplante

hepático (THO) ni de fallecimiento. Sin embargo, entre los casos producidos por hierbas hubo dos pacientes con fallo hepático fulminante (FHF), uno de ellos pudo trasplantarse (*Chelidonium majus*) y otro fue un éxito (Trim-fast®). Los medicamentos convencionales que con mayor frecuencia se asociaron a trasplante y/o fallecimiento fueron amoxicilina-clavulánico (un THO y dos fallecimientos), la asociación de antituberculosos (rifampicina + isoniazida + pirazinamida) (dos THO y tres fallecimientos), flutamida (un THO y dos fallecimientos) y orlistat (dos THO).

Tabla 18.- Distribución de la gravedad del daño y desenlace (outcome) en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

Outcome, n (%)	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
<b>Gravedad</b>				0.07
<b>Leve</b>	7 (22)	247 (32)	1 (5)	
<b>Moderada</b>	22 (69)	445 (57)	17 (85)	
<b>Grave + Fatal</b>	3 (9)	88 (11)	2 (10)	
<b>Trasplante Hepático (FHF)</b>	1 (3)	14 (2)	0	0.7
<b>Fallecimiento (FHF)</b>	1 (3)	19 (2)	0	0.8

Encontramos una gran dispersión de valores entre los días que tardan en resolver el cuadro (muy elevados los relacionados con atorvastatina y ebrotidina); no obstante, puede observarse como en los casos debidos a esteroides anabolizantes no hubo evoluciones a cronicidad, resolviéndose el episodio antes del año. Por otro lado, hubo mayor frecuencia de reexposiciones en el grupo de DILI por hierbas.

Tabla 19.- Distribución del tiempo de resolución y reexposición en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
<b>Tiempo de Resolución, días (rango)</b>	84 (48-427)	131 (5-3020)	71.8 (76- 218)	0.6
<b>Reexposición, n (%)</b>	3 (9)	47 (6)	0	0.4

#### IV. 1.2. Registro Latinoamericano (SLATINDILI Network)

El número total de casos es 199, de los cuales el 89% se deben a medicamentos convencionales, 15 casos a hierbas u otros suplementos dietéticos, y tan solo 7 a esteroides anabolizantes. Es de interés recordar que el recorrido de este registro comenzó en 2012.

El daño hepático en pacientes que tomaron hierbas y esteroides anabolizantes ocurrió en edades más jóvenes. No hubo ningún caso de hepatotoxicidad por esteroides en el sexo femenino. En cuanto al peso medio y al índice de masa corporal, se distribuyeron sin diferencias significativas entre los distintos grupos.

Tabla 20.- Distribución de las características demográficas de los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA (N: 199)

	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
<b>N (%)</b>	<b>15 (7.5)</b>	<b>177 (89)</b>	<b>7 (3.5)</b>	
<b>Edad media años (rango)</b>	42 (16-74)	53 (15-89)	34 (27-47)	<b>0.001*</b>
<b>Mujeres, n (%)</b>	8 (53)	108 (61)	0	<b>0.005**</b>
<b>Peso (kg), media (rango)</b>	74 (55-150)	71 (43-118)	82 (72-89)	0.5
<b>IMC (Kg/m2), media (rango)</b>	28 (21-59)	26 (16-59)	26 (23 -29)	0.6

\*HDS vs MC  $p=0.019$  (ANOVA); \*\*HDS vs EAA  $p=0.015$  ( $X^2$ )

Figuras 9, 10 y 11.- Distribución de la edad en los tres grupos de DILI (HDS, MC y EAA)

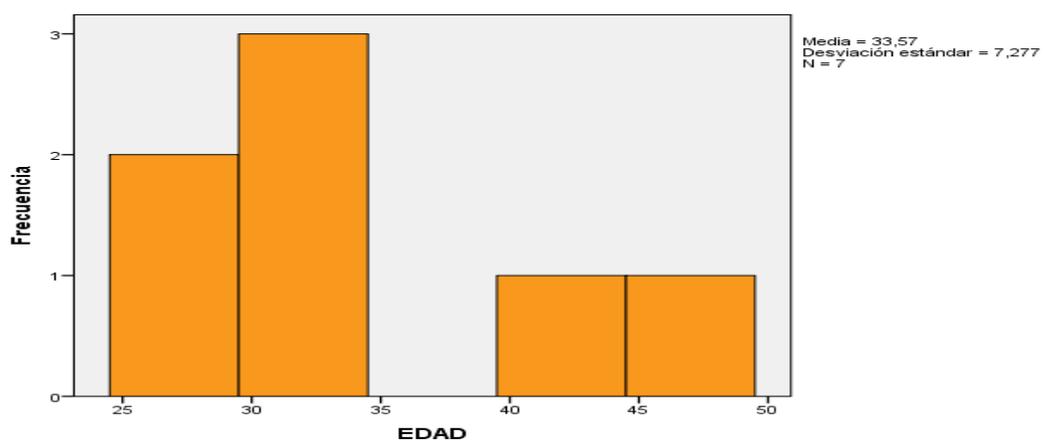
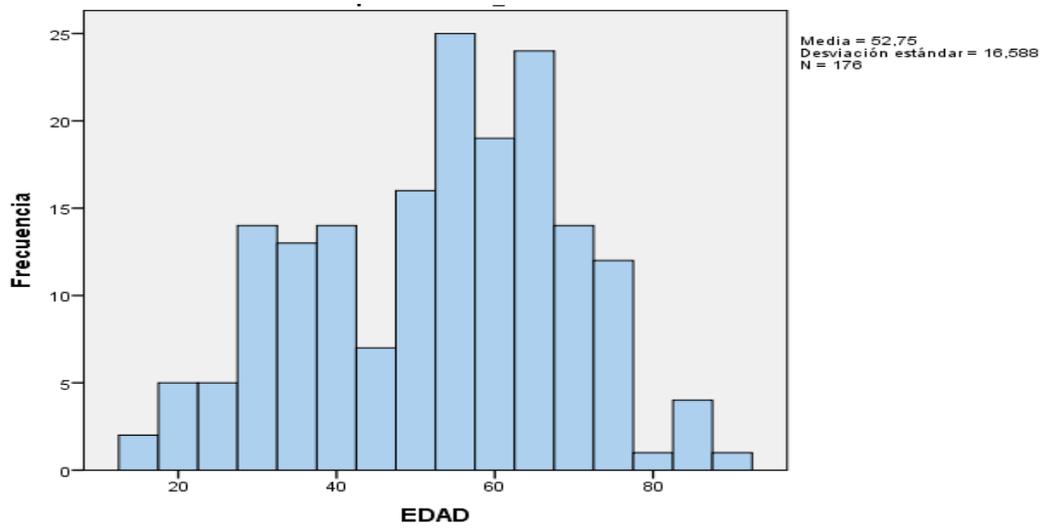
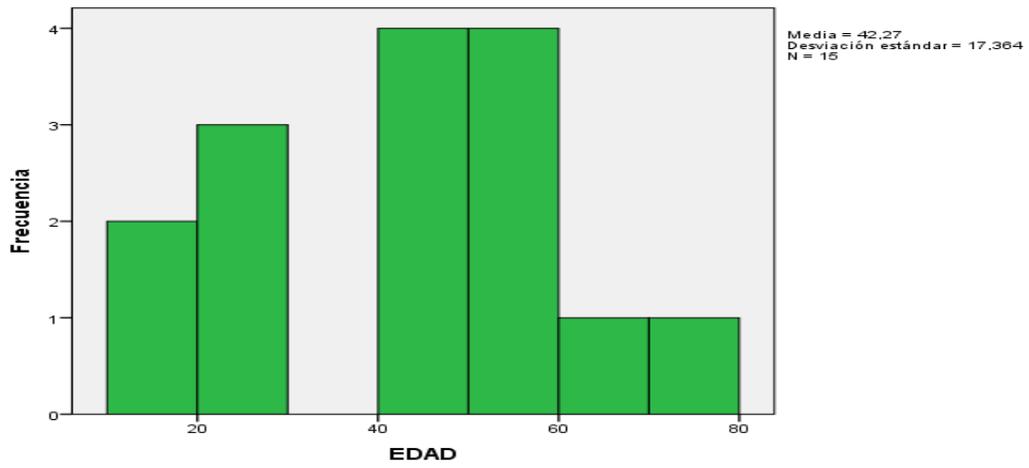


Figura 12.- Diagrama de cajas sobre la distribución de la edad en los tres grupos de casos de DILI (HDS, MC, EEA)

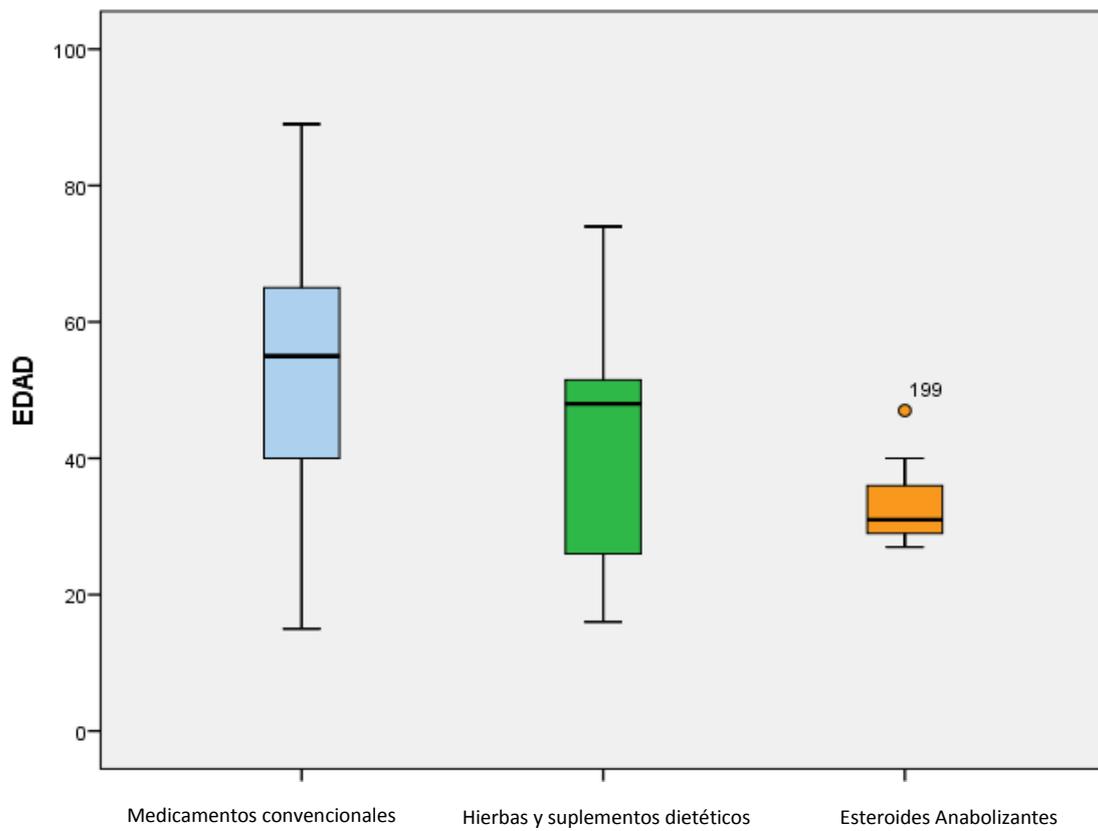
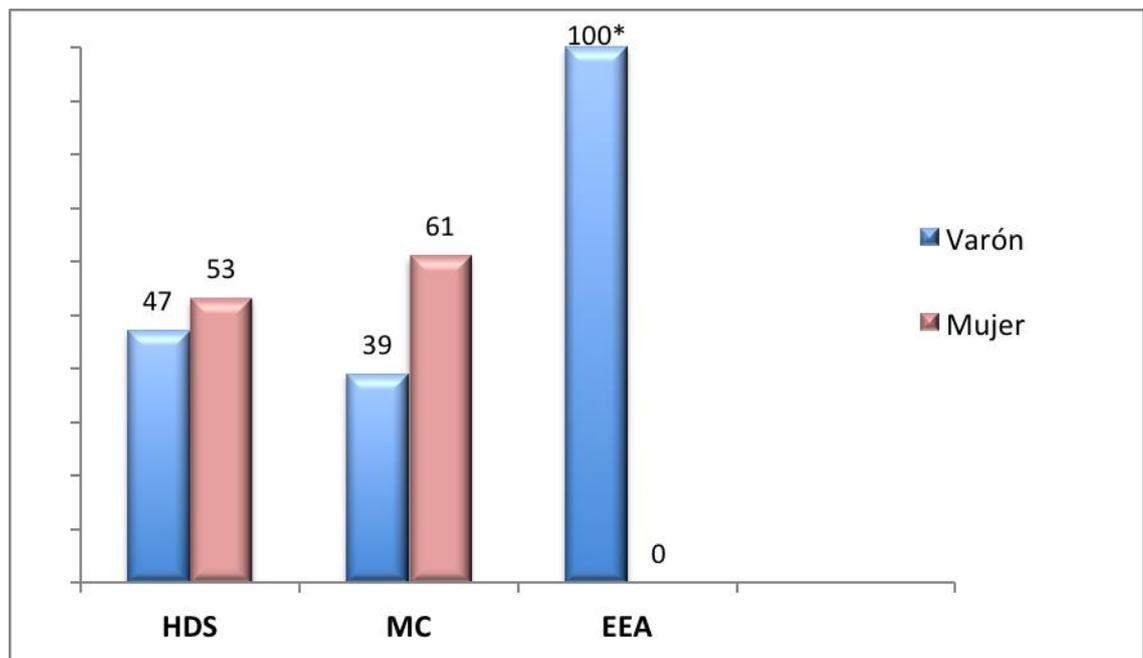


Figura 13.- Distribución del sexo en los tres grupos de DILI (HDS, MC, EEA)



\*HDS vs EEA  $p=0.015$  ( $\chi^2$ )

De forma similar a los resultados descritos del Registro Español, en la presentación clínica destaca el elevado porcentaje de ictericia en los episodios por anabolizantes, así como una mayor hospitalización. En cuanto a la presencia de otras enfermedades, se observa mayor comorbilidad en los casos de DILI por medicamentos.

Tabla 21.- Distribución de las características clínicas de los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

Síntomas, n (%)	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
Ictericia	9 (69)	115 (66)	7 (100)	0.2
Rash	2 (14)	21 (12)	1 (14)	0.9
Linfopenia	0	17 (11)	0	0.3
Eosinofilia	2 (14)	46 (28)	3 (60)	0.1
Características Hipersensibilidad	3 (20)	76 (43)	3 (43)	0.2
Autoinmunidad, n (%)	4 (29)	47 (30)	2 (29)	0.9
Alguna comorbilidad médica (%)	4 (27)	110 (62)	1 (14)	<b>0.002*</b>
Diabetes, n (%)	0	18 (10)	0	0.3
Hospitalización, n (%)	5 (33)	82 (46)	4 (57)	0.5

\* HDS vs MC  $p=0.007$  ( $\chi^2$ )

En este registro también observamos un amplio rango de valores, pudiendo oscilar desde 0 a más de 3000 días en el grupo de medicamentos convencionales. Los tratamientos más prolongados fueron mercaptopurina (3724 días) y los casos de nitrofurantoína (731-2709 días). En las hierbas destacaron los productos de Herbalife (338 días) y la hierba *Monascus purpureus* (153 días). Todos los casos de DILI por anabolizantes requirieron de varios días de tratamiento para su aparición.

Tabla 22.- Distribución de la duración del tratamiento y tiempo de aparición de síntomas en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
<b>Tiempo de aparición (días)</b>				
<b>media (rango)/ mediana</b>	41 (0-153) 25	123 (0-3724) 31	60 (18-62) 56	0.7
<b>Duración del tratamiento (días)</b>				
<b>media (rango)/ mediana</b>	58 (3-338) 28	133 (3-3724) 36	57(23-124) 50	0.7

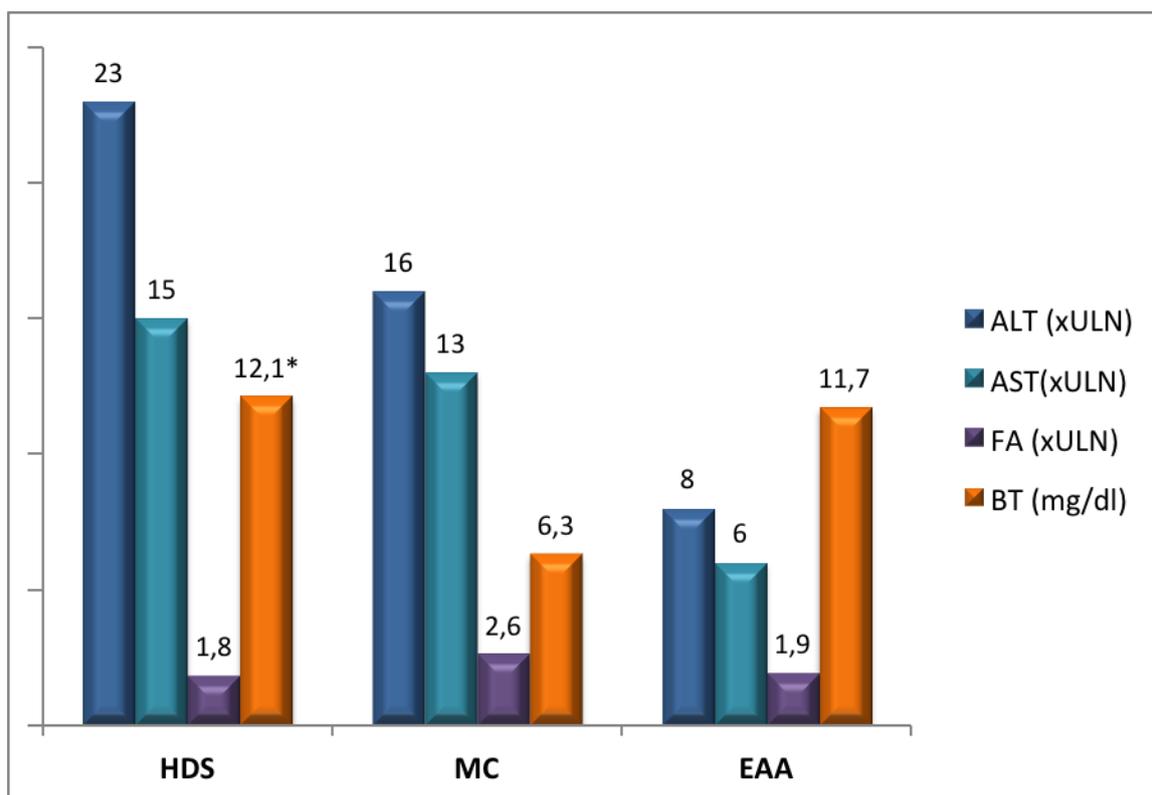
En relación con los parámetros bioquímicos, aunque no se alcanza una diferencia significativa, se observa una tendencia similar a los casos del Registro Español, con un aumento de transaminasas en los casos por hierbas. Y como diferencia, se obtuvieron picos mayores de bilirrubina total en estos casos.

Tabla 23.- Distribución de los parámetros bioquímicos del perfil hepático al inicio del episodio entre los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

Enzimas hepáticas al inicio	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
<b>ALT (xULN), media (rango)</b>	23 (1.3-82.4)	16 (0.3-200)	8 (1.9-17.9)	0.3
<b>AST (xULN), media (rango)</b>	15 (1.2-45.3)	13 (0.4-168.2)	6 (1.3-19.2)	0.6
<b>FA (xULN), media (rango)</b>	1.8 (0.8-4.1)	2.6 (0.26-13.7)	1.9 (0.5-3)	0.3
<b>BT (mg/dl), media (rango)</b>	12.1 (0.7-37)	6.3 (0.2-41)	11.7 (4-22)	<b>0.008*</b>

\* HDS vs MC  $p=0.007$  (ANOVA)

Figura 13.- Distribución de los parámetros bioquímicos del perfil hepático en los tres grupos



\* $p=0.007$  HDS vs MC (ANOVA)

El tipo de daño hepático predominante fue el hepatocelular para todos los grupos, si bien con respecto al Registro Español el porcentaje de casos colestásicos es más elevado, sobre todo en aquellos debido a hierbas y otros suplementos dietéticos (39% vs 6% en el Español).

Tabla 24.- Distribución del tipo de daño hepático en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

Patrón clínico al inicio, n (%)	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor $p$
				0.9
<b>Hepatocelular</b>	8 (62)	94 (54)	4 (57)	
<b>Colestásico-Mixto</b>	5 (39)	79 (46)	3 (43)	

Respecto a la gravedad, la mayor parte fueron nuevamente casos moderados. En este Registro tampoco hubo casos graves o desenlace fatal debido a esteroides

anabolizantes. Mientras que en los casos producidos por hierbas hubo tres pacientes con fallo hepático fulminante, uno de ellos trasplantado (*Garcinia Cambogia*) y dos fallecimientos (Herbalife y Lipodex). Algunos de los fármacos que han producido fallo hepático son nimesulida (un THO y un fallecimiento) y por ciproterona (un fallecimiento).

Tabla 25.- Distribución de la gravedad del daño y desenlace (outcome) en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
<b>Gravedad, n (%)</b>				0.1
<b>Leve</b>	3 (21)	60 (34)	0	
<b>Moderada</b>	8 (57)	91 (52)	7 (100)	
<b>Grave + Fatal</b>	3 (21)	25 (14)	0	
<b>Trasplante Hepático (FHF)</b>	1 (7)	4 (2)	0	0.5
<b>Fallecimiento (FHF)</b>	2 (13)	3 (2)	0	<b>0.02*</b>

\*HDS vs MC  $p=0.007$  (ANOVA)

De forma análoga al Registro Español también se observan valores muy dispersos en el número de días que se tarda en resolver el cuadro. En este caso no disponemos de seguimiento suficiente para establecer normalización en los casos debidos a esteroides anabolizantes. Mientras que respecto a las reexposiciones se dio un porcentaje más elevado en el grupo de hierbas.

Tabla 26.- Distribución del tiempo de resolución y reexposición en los casos de hepatotoxicidad por HDS vs MC y vs EAA

	Hierbas y Suplementos Dietéticos	Medicamentos Convencionales	Esteroides Anabolizantes	Valor <i>p</i>
<b>Tiempo de Resolución, días (rango)</b>	19 (1-270)	73 (37-797)	-*	0.3
<b>Reexposición, n (%)</b>	1 (7%)	7 (4%)	0	0.8

\* No resuelven

## IV.2. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE DILI POR HIERBAS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS EN LOS REGISTROS ESPAÑOL Y LATINOAMERICANO

La planta asociada a un mayor número de casos (n=8) en el Registro Español fue *Camellia sinensis* (Té verde), utilizada como adelgazante en la mayoría de los casos, en pacientes con una media de edad de 34 años, en su mayor parte mujeres. Todos estos casos presentaron daño hepatocelular e ictericia, y la mayoría fueron hospitalizados. Se produjo reexposición inadvertida en dos de los casos.

Relacionado con el consumo de productos de Herbalife® se han registrado 9 casos (6 en el Español y 3 en el SLATINDILI). Las distintas indicaciones fueron como adelgazantes, para trastornos depresivos y un caso por osteoartrosis. La media de edad estuvo alrededor de 50 años. Todos los casos fueron también hepatocelulares. En el Registro SLATINDILI hubo un caso que desarrolló fallo hepático fulminante y falleció.

*Rhamnus purshiana* (Cáscara sagrada), Phyto soya® y *Valeriana Officinalis* se asociaron a dos casos de daño hepático cada una. La Cáscara sagrada se usó para la obesidad, Phyto soya® fue empleada para la menopausia y la valeriana fue utilizada como relajante. El promedio de edad fue de 40, 55, y 53 años, respectivamente. Todos los casos fueron mujeres, con la excepción de un varón que tomó *Valeriana Officinalis*. Como en las anteriores, el patrón de daño predominante fue hepatocelular.

Para el resto de plantas solo se ha presentado un caso (tabla 27). De entre ellas puede destacarse un caso por *Chelidonium majus* (Iberogast®), que desarrolló fallo hepático requiriendo trasplante. Por otro lado, hubo un caso de fallecimiento debido a la ingesta de una combinación de hierbas (Trim-fast®), con datos bibliográficos que sustentan que probablemente pueda contener sibutramina.

*Equisetum arvense* (cola de caballo) y *Ginkgo biloba* han sido notificadas en ambos registros, en un perfil de pacientes de mayor edad. *Equisetum* es empleada como diurético y remineralizante, y *Ginkgo* es utilizada en la insuficiencia venosa.

En el Registro SLATINDILI (Tabla 28) se asociaron dos casos a *Garcinia cambogia* y otros dos a Lipodex®, utilizadas como adelgazantes, principalmente por mujeres jóvenes. Uno de los casos por *Garcinia cambogia* requirió trasplante hepático, y otro por

Lipodex® falleció. Para el resto de plantas se ha registrado un único caso: *Ruta graveolans*, Hydroxicut®, *Monascus purpureus*, *Echinacea* y *Centella asiática*, las tres primeras con una baja frecuencia de utilización en España.

#### IV. 2.1. Descripción detallada de los casos DILI por hierbas medicinales y suplementos dietéticos de ambos Registros (Spanish DILI y SLATINDILI Network)

En este subapartado se realiza una descripción pormenorizada de aquellos episodios de daño hepático, tanto por las plantas medicinales que con mayor frecuencia producen DILI, como por aquellas que presentaron cuadros de mayor gravedad.

Respecto al **Registro Español**, los productos que desarrollaron fallo hepático fulminante fueron *Chelidonium majus* y Trimfast®, y los que con más frecuencia se asociaron a DILI fueron *Camelia sinensis* y Herbalife®.

##### ❖ *Chelidonium majus* (Iberogast®)

Paciente varón de 37 años que inició tratamiento con este producto para tratar la dispepsia (20 gotas/mañana y noche). Era asmático y había tenido un cuadro de hipertransaminasemia a los 20 años, coincidiendo con la toma de isotretinoína. Como tratamiento habitual tomaba ventolín® y seretide®; y ocasionalmente tomaba sedatif®. Otra medicación que tomó junto dicho producto fue suxidina®, trunkimazin®, motilium®, almax® y paracetamol. A los 4 días suspendió la toma de iberogast®, y seis días más tarde aparecieron los síntomas de ictericia y coluria. Se le realizó biopsia hepática transyugular. Durante un mes el paciente empeoró, requiriendo finalmente trasplante hepático. En una revisión realizada a los dos meses y medio, los parámetros hepáticos fueron normales (salvo una mínima elevación de ALT 46UI/L).

❖ **Trimfast®** (compuesto por jobstears, *artemisa dracunculus*, tira de bambú, cáscara de *psyllium*, hoja de loto, semilla grasa y podría contener sibutramina): Paciente mujer de 38 años, con antecedentes de asma y mioma uterino. Como tratamiento habitual tomaba ulipristal (5mg c/24h). Otros productos que recibía conjuntamente fueron Ketone Raspberry® e infusión de jengibre. Era la tercera vez que acudía a urgencias por ictericia y malestar general, ya un mes antes se valoró una hipertransaminasemia, aunque no se pudo completar el estudio. Los síntomas aparecieron al mes de consumo de Trimfast®, realizándose una biopsia en la que se observó un patrón con predominio inflamatorio portal y parenquimatoso (lobulillar) con afectación hepatocelular. Finalmente al mes de su ingreso falleció por paro cardíaco, en el contexto de un fallo hepático fulminante.

❖ **Camellia sinensis:**

Los pacientes (predominantemente mujeres entre 18 y 50 años) consumían esta hierba tanto en diferentes concentraciones como en diversas formas farmacéuticas. Los productos recogidos en el Registro fueron los siguientes:

- **Camilina®** (cápsulas de 300mg).
- **Exolise®** (cápsulas de 375 mg).
- Té verde **Hacendado®** (75% de té verde, 25% de menta piperita).
- **Thermofast®** (té verde 250mg, citrus auratum 150mg, té rojo 150mg, pimienta negra 5mg).
- **Lipo-Burn Nutrytec®** (L-colina bitartrato (80 mg), inositol (80 mg), L-carnitina tartrato (50 mg), L-metionina (50 mg), L-tirosina (50 mg), extracto de té verde (30 mg), vitamina b6 (piridoxina) (0.2 mg 14.28% CDR) vitamina b1 (tiamina) (0.15 mg 13.63% CDR), cloruro de cromo 15 mcg, (Cu 5.55 mg 13.8% CDR).
- **Xenadrine®** (thermodyne complex® 1415 mg compuesto por: tyroplex® (L-tirosina y acetil-L-tirosina), extracto de té verde, seropro® (extracto de coco modificado), extracto natural de hierba mate, di-metionina, raíz de jengibre, isotherm® (quercetina y fisetina), extracto de naranja amarga enriquecida (contiene sinefrina), DMAE (dimetilaminoetanol),

extracto de semilla de uva enriquecido, ácido pantoténico 12 mg, vitamina C 100 mg, vitamina B6 10 mg, magnesio 10 mg).

- Infusiones de Té Rojo (no especifica marca).
- Infusiones de Té Verde (no especifica marca).

En la mayoría de casos los síntomas aparecieron al mes del consumo de dichos productos, excepto en tres de ellos en los que la duración del consumo fue algo mayor, entre 4 y 5 meses (té verde hacendado<sup>®</sup>, Thermofast<sup>®</sup> y Lipo-Burn Nutrytec<sup>®</sup>). En todos los pacientes los síntomas desaparecieron tras la retirada del producto y sólo hubo uno que requirió tratamiento (corticoides). Se realizó biopsia a tres de los pacientes, y uno de ellos se valoró para trasplante. Hubo dos casos de reexposición, en concreto por infusión de té verde y por camilina<sup>®</sup>. La mitad de los casos tomaban otros medicamentos junto a dicho producto, entre ellos se encuentran algunos como multicentrum<sup>®</sup>, diane<sup>®</sup>, augmentine<sup>®</sup>, lipograsil<sup>®</sup> y prozac<sup>®</sup>.

#### ❖ Productos de Herbalife<sup>®</sup>:

Pacientes entre 46 y 57 años de edad que tomaron una combinación de varios productos de esta marca. Dichos productos son muy diversos y en algunos casos es desconocida su composición exacta. Entre ellos se encuentran los siguientes:

- Tabletas NRG<sup>®</sup> (semillas de guaraná 800mg).
- Roseox<sup>®</sup> (extracto de romero, extracto de cúrcuma, brócoli, de col, de repollo, de zanahoria, de tomate, hojas de salvia, clavo).
- Concentrado de Hierbas thermojetics<sup>®</sup> (extracto de *camelia sinensis*, de malva silvestre, de cardamomo, de piel de limón, hibisco).
- Fórmula 1, 2<sup>®</sup> (salvado y hierbas contra el estreñimiento).
- Fórmula 3<sup>®</sup> (suplemento proteico “individualizado”).
- Herbalifeline<sup>®</sup> (aceite de pescado con Omega-3).
- Thermo complete<sup>®</sup> (té verde).
- Multivitamínico<sup>®</sup> (tabletas de vitaminas, minerales y hierbas).
- Herbalife aloe<sup>®</sup>.

Los pacientes consumían dichos productos durante un período de entre 2 y 4 meses, excepto uno de los casos que lo hizo a lo largo de dos años de forma intermitente, paciente en el que además se recoge una reexposición. Todos tuvieron resolución espontánea tras la retirada, y sólo este caso por reexposición requirió tratamiento (corticoides). La mayoría de los pacientes no tomaban otros fármacos junto a estos productos.

En el **Registro Latinoamericano** los casos DILI que desarrollaron fallo hepático fulminante fueron por *Garcinia cambogia*, productos de Herbalife® y Lipodex®.

❖ **Garcinia cambogia**: Lisopresol®, chicles (*Garcinia cambogia*, café verde, carnitina y vitamina B6).

Hubo dos casos por este mismo producto, uno de ellos, un paciente varón de 16 años que resolvió de forma espontánea, y el otro caso, una paciente mujer de 48 años que requirió trasplante hepático. Dicha paciente tomaba conjuntamente levotiroxina, y se le realizó una biopsia tardía. En ambos casos la duración del consumo del producto fue alrededor de un mes.

❖ **Productos de Herbalife®**:

Al igual que en el Registro Español, los pacientes tomaron una mezcla de varios productos de dicha marca, entre los que se encuentran los siguientes:

- Nutritional Shake Mix®.
- Multivitamin Complex®.
- Personalized protein poder®.
- Herbalifeline®.
- Herbalife aloe®.
- Té y comprimidos de Guaraná.
- Fórmula 1®.

Dos pacientes varones de 47 años de edad media, tomaron una combinación de varios productos durante 3 y 5 meses, uno de ellos tuvo una reexposición por varios de los productos. Ambos pacientes necesitaron tratamiento (corticoides) para su resolución y a uno de ellos se le realizó una biopsia. Hubo otro caso de una paciente mujer de 52 años de edad, que consumió uno de los productos durante tres meses conjuntamente con otros fármacos (metformina y levotiroxina). Esta paciente falleció por fallo hepático fulminante a los 3 meses.

❖ **Lipodex®** : (sinefrina 20 mg, yohimbina 30 mg, *acacia rigidula* 95% 100 mg).

Una paciente mujer de 59 años que suspende el tratamiento a los 8 días por importante sequedad de mucosa. Dos meses antes había tomado amoxicilina-clavulánico, y cronológicamente el fármaco sospechoso fue Lipodex®, aunque también se han demostrado casos por amoxicilina-clavulánico tardíos. Los síntomas aparecieron a los 30 días y se le realizó biopsia. El caso se resolvió de forma favorable.

Otra paciente mujer de 27 años de edad tomó el producto durante dos meses y los síntomas aparecieron a los 15 días. No padecía enfermedad subyacente, ni medicación concomitante, pero falleció por fallo hepático fulminante.

Tabla 27.- Casos DILI por plantas medicinales y suplementos dietéticos en el Registro Español

Componentes	N	Edad Media (y)	Mujeres, n (%)	Reexposición	Hepatocelular n (%)	Colestásico n (%)	Mixto n (%)	Ictericia n (%)	Anticuerpos Positivos, n (%)	Hospital n (%)	THO/FALLC n (%)
<i>Aesculus hippocastanum</i>	1	69	1	0	1	-	-	1	-	1	-
<i>Camellia sinensis</i>	8	34	5	2	8	-	-	8	1 (13)	7	-
<i>Cassia angustifolia</i>	1	78	-	0	1	-	-	1	-	1	-
<i>Chelidonium majus</i>	1	37	-	0	1	-	-	1	-	1	1/-
<i>Copalchi (Couterea latiflora)</i>	1	64	-	0	1	-	-	-	-	-	-
Chitosan®*	1	42	1	0	1	-	-	-	-	1	-
<i>Equisetum arvense</i>	1	60	1	0	1	-	-	-	-	1	-
<i>Ginkgo biloba</i>	1	76	1	0	1	-	-	1	-	1	-
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	1	46	-	0	-	1	-	1	-	-	-
Herbalife® products	6	51	4	1	6	-	-	6	2 (33)	4	-
Isoflavonas	1	50	1	0	1	-	-	1	-	-	-
Phyto soya®**	2	55	2	0	2	-	-	-	-	-	-
<i>Rhamnus purshiana</i>	2	40	2	0	2	-	-	2	1 (50)	-	-
<i>Serenoa repens</i>	1	44	-	0	1	-	-	-	-	-	-
<i>Thevetia peruviana</i>	1	66	-	0	1	-	-	1	1 (100)	1	-
<i>Valeriana officinalis</i>	2	53	1	0	1	1	-	1	2 (100)	1	-
Trim-Fast®***	1	38	1	0	1	-	-	1	-	1	0/1

\* El principal componente de Chitosan® son los polisacáridos de la concha de los crustáceos (fibras naturales a base de quitina). \*\* Phyto Soya® contiene *Glycine max*.

\*\*\* Trim-fast® contiene jobstears, *artemisa dracunculul*, tira de bambú, cáscara de psyllium, hoja de loto, semilla grasa. Puede contener sibutramina.

Tabla 28.- Casos DILI por plantas medicinales y suplementos dietéticos en el Registro Latinoamericano

Componentes	N	Edad Media (y)	Mujeres, n (%)	Reexposición	Hepatocelular n (%)	Colestásico n (%)	Mixto n (%)	Ictericia n (%)	Anticuerpos Positivos, n (%)	Hospital n (%)	THO/FALLC n (%)
<i>Ruta graveolans</i>	1	25	1	0	1	-	-	1	-	-	-
<i>Centella asiatica</i>	1	43	1	0	-	1	-	-	1 (100)	-	-
<i>Chitosan®/Acacia rigidula</i>	1	17	1	0	1	-	-	1	1 (100)	-	-
<i>Echinacea</i>	1	60	1	0	-	-	1	-	-	-	-
<i>Equisetum arvense</i>	1	74	-	0	-	1	-	1	1 (100)	-	-
<i>Garcinia cambogia</i>	2	32	1	0	2	-	-	2	-	1	1/-
<i>Ginkgo biloba</i>	1	22	-	0	-	1	-	1	1 (100)	-	-
Herbalife® products	3	48	1	1	3	-	-	1	1 (33)	1	-/1
Hydroxycut®**	1	48	-	0	1	-	-	1	-	-	-
Lipodex®***	2	43	2	0	1	-	1	1	1 (50)	1	-/1
<i>Monascus purpureus</i>	1	51	-	0	1	-	-	-	-	-	-

\*El principal componente de Chitosan® son los polisacáridos de la concha de los crustáceos (fibras naturales a base de quitina).

\*\* Hydroxycut® contiene la combinación de Camellia sinensis y Garcinia cambogia (composición antes 2009).

\*\*\*Lipodex® contiene synephrine + yohimbina + acacia rigidula.

#### **IV. 3. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE DILI POR MEDICAMENTOS CONVENCIONALES EN LOS REGISTROS ESPAÑOL Y LATINOAMERICANO**

El mayor número de casos registrados de DILI, un 19,5%, se atribuyó a amoxicilina-clavulánico (157 casos). Le siguen los fármacos antituberculosos (RIP+INH+PIZ) (28 casos), y alrededor de 20 casos debidos a ebrotidina, flutamida, isoniazida, e ibuprofeno. Contribuyen también diclofenaco, ticlopidina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, paroxetina y azatioprina. Por debajo de 10 casos se encuentran otros medicamentos referenciados en la tabla 29. Por grupos terapéuticos (clasificación ATC) destaca fundamentalmente el grupo J (antiinfecciosos vía sistémica), además de los grupos M (sistema músculo-esquelético), C (sistema cardiovascular) y N (sistema nervioso).

El patrón de daño predominante fue el hepatocelular, presente en todos los casos de DILI producido por diclofenaco y en el 95% de los casos por isoniazida y ebrotidina. El daño colestásico estuvo presente en mayor proporción en los pacientes que recibieron azatioprina, tiamazol y levofloxacino. En un elevado porcentaje de pacientes el cuadro de DILI se acompañó de ictericia, signo que llegó a representar alrededor de un 80% de los casos atribuibles a amoxicilina-clavulánico, tiamazol, ebrotidina, nimesulida y ticlopidina.

Hay presencia de anticuerpos positivos en los casos de DILI por atorvastatina, fluvastatina, ebrotidina y azatioprina. De los cuales, los tres primeros presentan casos de DILI autoinmune (AIH-DILI).

La mayor parte de los pacientes fueron hospitalizados por este motivo, con un porcentaje más elevado de ingresos en los casos debidos a amoxicilina-clavulánico, la asociación de antituberculosos (RIP+INH+PIZ), carbamazepina y ticlopidina.

La evolución hacia trasplante hepático tuvo lugar en casos que se atribuyeron a amoxicilina-clavulánico, la asociación de antituberculosos, flutamida, ibuprofeno y nimesulida. Hubo un total de 19 fallecimientos por fallo hepático fulminante ocasionado por los siguientes fármacos: amoxicilina-clavulánico, la asociación de

antituberculosos, flutamida, ebrotidina, nimesulida, ibuprofeno, carbamazepina, nefazodona, clometiazol, mianserina, amineptina y bicalutamida.

La reexposición inadvertida fue un acontecimiento infrecuente, incluso en el grupo de los casos que recibían amoxicilina-clavulánico en los que únicamente se llegó al 5%.

Tabla 29.- Casos DILI por medicamentos convencionales en el Registro Español

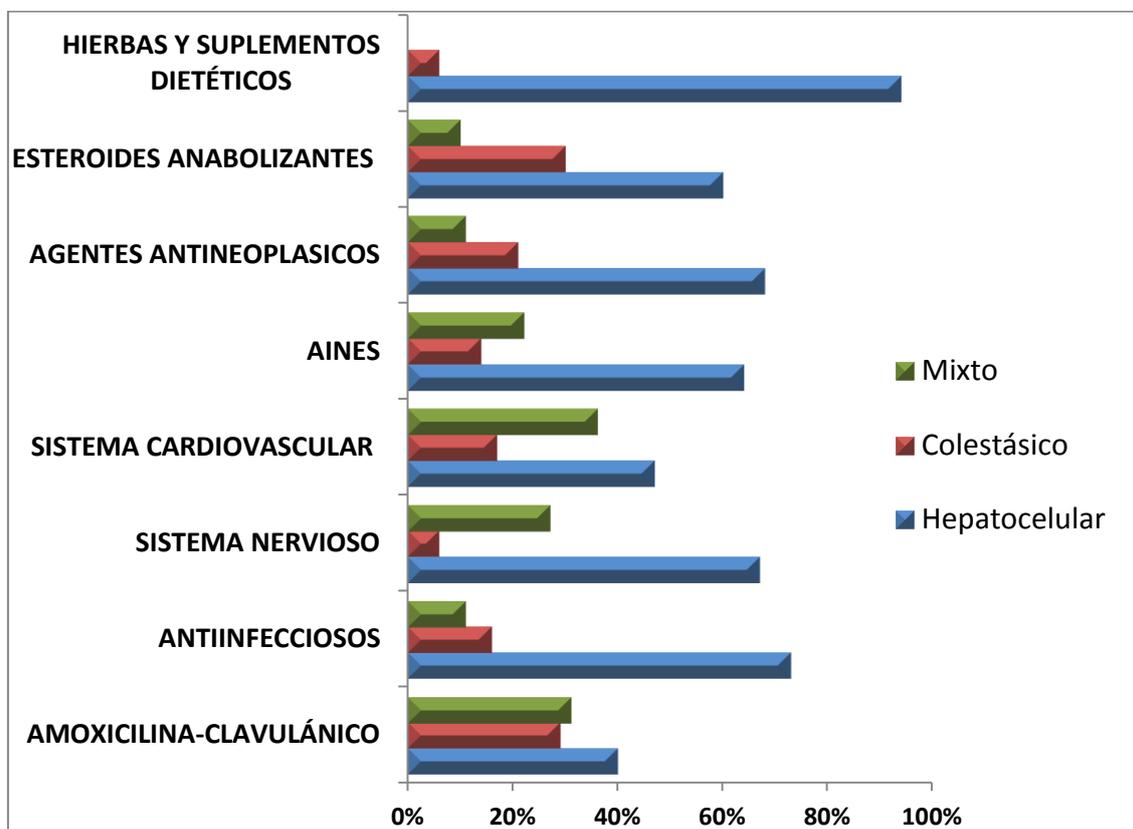
Nombre Medicamento	N	Edad Media (y)	Mujeres, n (%)	Re-exp	HEPATOCELULAR n (%)	COLESTÁSICO n (%)	MIXTO n (%)	ICTERICIA n (%)	ANTICUERPOS POSITIVOS n (%)	HOSPITAL n (%)	THO/FALLC n (%)
Amoxicilina-clavulánico	157	59	72 (46%)	8	63 (40)	45 (29)	49(31)	132 (84)	32 (20)	108 (69)	1(0,6)/2(1)*
RIP+INH+PIZ	28	52	7(26%)	1	21 (75)	5 (18)	2 (7)	17 (61)	4 (14)	20 (71)	2 (7)/ 3 (11)
Ebrotidina ‡	22	56	10 (50%)	1	21 (95)	-	1 (5)	18 (82)	8 (36)	13 (59)	0/ 1 (5)
Flutamida	21	64	3 (14%)	0	14 (66)	2 (10)	5 (24)	16 (76)	-	12 (57)	1 (5)/ 2 (10)
Isoniazida	21	52	9 (41%)	0	20 (95)	1 (5)	-	13 (62)	6 (29)	8 (38)	-
Ibuprofeno	20	53	12 (52%)	1	9 (45)	2 (10)	9 (45)	13 (65)	3 (15)	12 (60)	1(5)/ 1 (5)
Diclofenaco	17	57	8 (44%)	1	17 (100)	-	-	10 (59)	4 (24)	8 (47)	-
Ticlopidina	13	68	2 (17%)	1	7 (54)	5 (38)	1 (8)	10 (77)	2 (15)	9 (69)	-
Atorvastatina	12	66	6 (40%)	1	6 (50)	3 (25)	3 (25)	6 (50)	5 (42)	4 (33)	-
Fluvastatina	11	57	8 (57%)	1	6 (55)	-	5 (45)	6 (55)	4 (36)	4 (36)	-
Paroxetina	11	42	9 (82%)	1	8 (73)	1 (9)	2 (18)	3 (27)	-	5 (45)	-
Azatioprina	10	52	4 (40%)	1	2 (20)	6 (60)	2 (20)	2 (20)	3 (30)	2 (20)	-
Simvastatina	10	65	7 (63%)	0	8 (80)	1 (10)	-	5 (50)	2 (20)	6 (60)	-
Levofloxacino	9	65	6 (54%)	0	4 (44)	5 (56)	-	3 (33)	2 (22)	6 (67)	-
Nimesulida ‡	9	58	8(89%)	0	7 (78)	2 (22)	-	8 (89)	1 (11)	6 (67)	1(14)/ 1(14)
Bentazepam	7	55	4(67%)	0	5 (71)	-	2 (29)	2 (29)	2 (29)	3 (43)	-
Carbamazepina	7	50	6(75%)	0	4 (57)	1 (14)	2 (29)	3 (43)	-	5 (71)	0/ 1(14)
Tetrabamato ‡	7	57	4(57%)	0	6 (86)	1 (14)	-	3 (43)	1 (14)	2 (29)	-
Tiamazol	7	54	6(86%)	0	2 (29)	4 (57)	1 (14)	6 (86)	-	4 (57)	-
Ácido valproico	7	41	8(100%)	1	6 (86)	1 (14)	-	4 (57)	1 (14)	3 (43)	-

\* Dos casos tienen otros factores para explicar el fallo hepático fulminante. Un caso es agudo sobre un episodio crónico y otro es un caso de reexposición inadvertida.

‡Retirada del medicamento por toxicidad hepática. Ebrotidina retirada en 1988, Nimesulida y Tebramato en 2002. RIP+INH+PIZ : Rifampicina + Isoniazida + Pirazanimida.

En la siguiente gráfica se muestra una comparativa del tipo de daño hepático producido en los distintos casos de DILI: hierbas y suplementos dietéticos, distintos grupos farmacológicos y esteroides anabolizantes. El daño hepatocelular es siempre predominante, destacando sobre todo en el grupo por hierbas medicinales.

**Gráfica 1.- Tipo de Daño Hepático en los casos de DILI por los distintos medicamentos y otras sustancias**



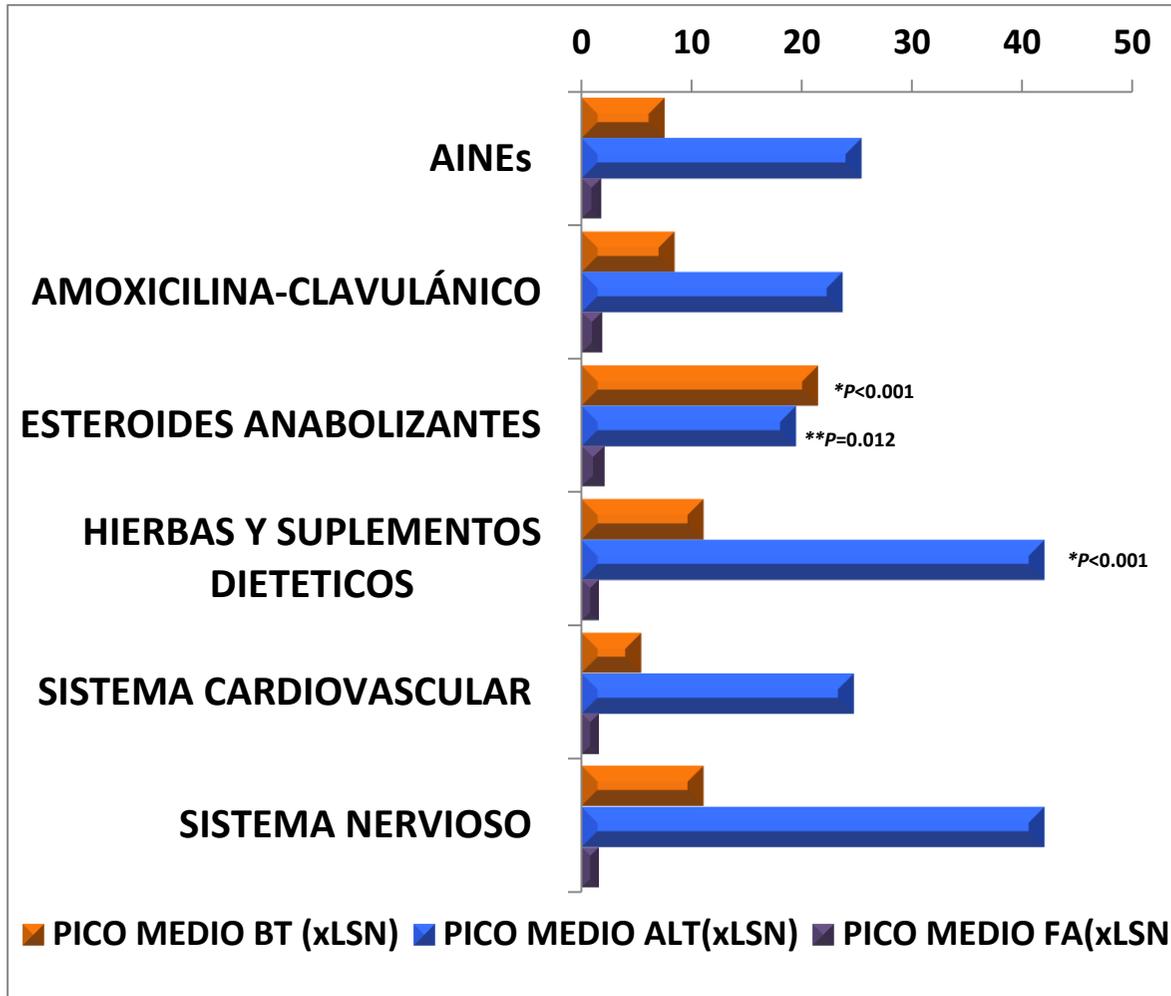
A continuación se representa el perfil bioquímico según el tipo de daño hepático (hepatocelular o colestásico-mixto) en los casos de DILI por hierbas y suplementos dietéticos, por distintos fármacos y por esteroides anabolizantes.

Se observaron valores más elevados de bilirrubina total en los casos DILI por esteroides anabolizantes en comparación con el resto de medicamentos, independientemente del tipo de daño.

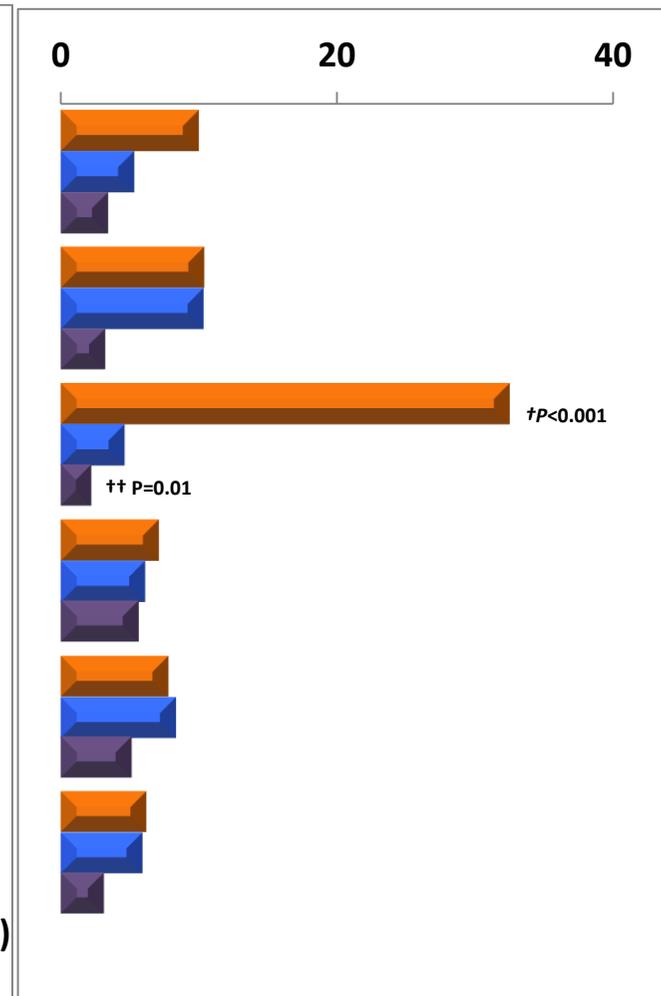
Además, estos casos presentan un valor medio menor de ALT en el pico que en casos por hierbas medicinales y fármacos del sistema nervioso. También se encontraron valores de fosfatasa alcalina menores en los casos por esteroides anabolizantes frente a HDS y fármacos del sistema cardiovascular.

Gráficas 2 y 3.- Perfil Bioquímico en los casos de DILI por los distintos medicamentos y otras sustancias según el tipo de daño hepático

**DAÑO HEPATOCELULAR**



**DAÑO COLESTÁSICO-MIXTO**



Test Kruskal-Wallis: \* $p < 0.001$  vs resto de medicamentos, \*\*  $p = 0.012$  vs sistema nervioso y HDS, †  $p < 0.001$  EAA vs resto de medicamentos, † †  $p = 0.01$  EAA vs HDS y sistema cardiovascular

En el Registro Latinoamericano el medicamento que igualmente presentó un mayor número de casos (n=15) fue amoxicilina-clavulánico, en los que sin embargo, el tipo de daño hepático predominante fue colestásico (60%).

El número total de casos registrados fue de 177, en el que estuvieron implicados hasta 63 medicamentos diferentes. El distinto patrón de prescripción y consumo se refleja en la casuística de daño hepático, que estuvo representada por los siguientes fármacos: diclofenaco, nitrofurantoína, nimesulida, ciproterona y la asociación de fármacos antituberculosos como más frecuentes. Inferior a 5 casos se encuentran otros medicamentos referenciados en la tabla 30. Por grupos terapéuticos podemos destacar el grupo del sistema nervioso, antiinfecciosos vía sistémica, del sistema cardiovascular y hormonas a nivel sistémico y sexuales.

El daño hepatocelular predomina en la mayoría de los casos, excepto en los casos por carbamazepina, tiamazol, propafenona y sulfametoxazol-trimetoprim, donde predomina el daño colestásico. En la mayoría de pacientes se presentó ictericia, superando el 85% en los casos por flutamida, propiltiouracilo, sulfametoxazol-trimetoprim, nimesulida, ciproterona y amoxicilina-clavulánico.

Se observó presencia de autoanticuerpos positivos en los casos por azatioprina, propiltiouracilo, noretisterona-estrógenos y nitrofurantoína. Además, este último y ciproterona están implicados en casos de DILI autoinmune (AIH-DILI).

Al igual que en el Registro Español, la hospitalización se dio en la mayor parte de los casos DILI y en los pacientes que recibieron fármacos antituberculosos.

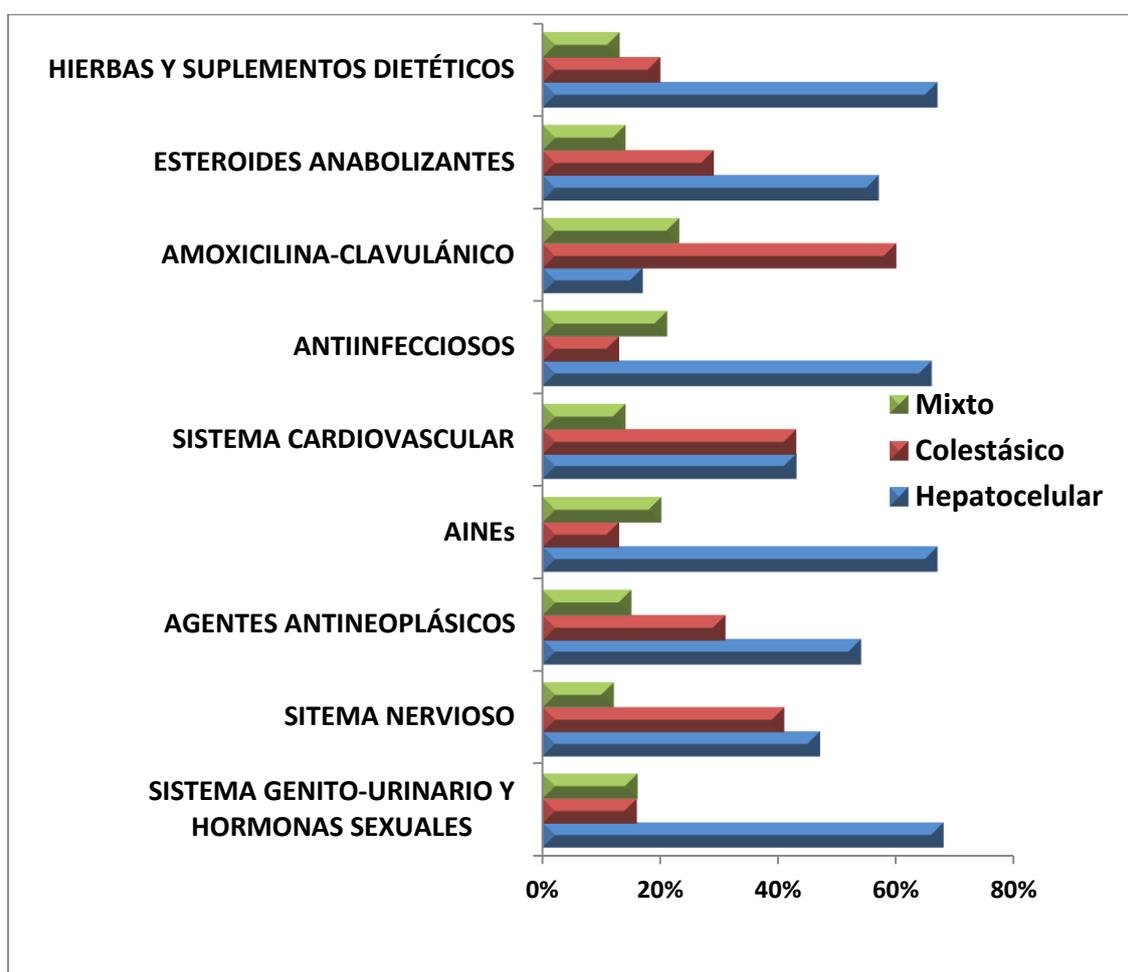
En siete pacientes se desarrolló fallo hepático fulminante, cuatro de ellos fueron con trasplantes (nimesulida, dicumarol, agomelatina y la asociación de rifampicina más isoniazida) y tres fueron fallecimientos (nimesulida, ciproterona e ibuprofeno).

Tabla 30.- Casos DILI por medicamentos convencionales en el Registro Latinoamericano.

Nombre Medicamento	N	Edad Media (y)	Mujeres, n (%)	Re-exp	HEPATOCELULAR n (%)	COLESTÁSICO n (%)	MIXTO n (%)	ICTERICIA n (%)	ANTICUERPOS POSITIVOS n (%)	HOSPITAL n (%)	THO/FALLC n (%)
Amoxicilina-clavulánico	15	57	6	0	2 (13)	9 (60)	4 (27)	13 (87)	3 (20)	8 (53)	0
Diclofenaco	11	54	8	1	8 (73)	3 (27)	0	6 (55)	3 (27)	4 (36)	0
Nitrofurantoína	10	61	10	0	8 (80)	1 (10)	1 (10)	5 (50)	6 (60)	4 (40)	0
Nimesulida	8	59	7	0	4 (50)	0	4 (50)	7 (88)	3 (38)	5 (63)	1(13)/1(13)
Ciproterona	8	70	0	0	8 (100)	0	0	7 (88)	3 (38)	5 (63)	0/1 (13)
RIP+INH+PIZ	7	48	4	1	3 (43)	1 (14)	3 (43)	4 (57)	1 (14)	7 (100)	0
Carbamazepina	5	59	4	0	1 (20)	4 (80)	0	2 (40)	1 (20)	2 (40)	0
Isoniazida	4	44	2	0	4 (100)	0	0	1 (25)	0	0	0
Ibuprofeno	4	52	2	1	4 (100)	0	0	3 (75)	2 (50)	2 (50)	0/1 (25)
Fenofibrato	4	65	3	0	2 (50)	1 (25)	1 (25)	3 (75)	0	1 (25)	0
Tiamazol	4	59	3	0	0	4 (100)	0	2 (50)	0	2 (50)	0
Albendazol	3	46	2	0	3 (100)	0	0	1 (33)	0	0	0
Azatioprina	3	53	3	0	2 (67)	1 (33)	0	1 (33)	3 (100)	0	0
Flutamida	3	62	0	0	2 (67)	1 (33)	0	3 (100)	0	2 (67)	0
Norethisterona y estrógenos	3	38	3	0	2 (67)	0	1 (33)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	0
Fenitoína	3	43	2	0	1 (33)	2 (67)	0	2 (67)	0	2 (67)	0
Propafenona	3	79	3	0	0	3 (100)	0	2 (67)	0	2 (67)	0
Propiltiouracilo	3	37	2	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	3 (100)	2 (67)	2 (67)	0
Sulfametoxazol y Trimetoprim	3	48	2	0	0	2 (67)	1 (33)	3 (100)	1 (33)	1 (33)	0
Ácido Valproico	3	36	2	0	2 (67)	0	1 (33)	2 (67)	0	1 (33)	0

En la siguiente gráfica se muestra una comparativa del tipo de daño hepático producido en los distintos casos de DILI: hierbas y suplementos dietéticos, distintos grupos farmacológicos y esteroides anabolizantes. De forma análoga, también predominó el daño hepatocelular en todos los grupos, excepto para los casos de DILI producidos por amoxicilina-clavulánico en los que el patrón colestásico fue más frecuente.

**Gráfica 4.- Tipo de Daño Hepático en los casos DILI por distintos medicamentos y otras sustancias en SLATINDILI**



#### **IV. 4. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS DE DILI POR ESTEROIDES ANABOLIZANTES (EAA) EN LOS REGISTROS ESPAÑOL Y LATINOAMERICANO**

En el daño hepático por esteroides anabolizantes, todos los pacientes fueron varones de edad joven (rango: 27 - 49 años). El uso de estas sustancias estuvo relacionado con el bodybuilding. Ningún caso cursó con reexposición, y no hubo evoluciones clínicas hacia trasplante o fallecimiento.

En el Registro Español se recogen 20 casos en total. La presentación clínica habitual cursaba con ictericia (excepto estanozolol/prasterona), requiriendo hospitalización la mayor parte de ellos. El patrón predominante de daño por esteroides anabolizantes fue hepatocelular. El compuesto anabolizante responsable de daño hepático en la mayor parte de los casos fue estanozolol sólo o en combinación (11 casos), seguido de metilepitiostanol (8 casos).

En los 7 casos del registro Latinoamericano estuvo también implicado el esteroide anabolizante estanozolol, dos de ellos en asociación con metandienona y nandrolona. De igual forma a lo referido sobre los casos del Registro Español, el daño fue esencialmente hepatocelular.

En las tablas 31 y 32 se detallan las características socio-demográficas, clínicas y de evolución de los casos recogidos en ambos registros.

Tabla 31.- Casos DILI por esteroides anabolizantes en el Registro Español

COMPONENTES	N	Edad Media (y)	Hombres, n (%)	Reexposición	Hepatocelular n (%)	Colestásico n (%)	Mixto n (%)	Ictericia n (%)	Anticuerpos Positivos, n (%)	Hospital n (%)	THO/FALLC n (%)
<b>ESTANOZOLOL</b>	5	31	100	NO	60	20	20	100	20	80	0/0
<b>ESTANOZOLOL/ NANDROLONA</b>	2	27	100	NO	100	0	0	100	0	100	0/0
<b>ESTANOZOLOL/ PRASTERONA</b>	1	30	100	NO	100	0	0	0	0	-	0/0
<b>ESTANOZOLOL/ METENOLONA</b>	1	27	100	NO	0	100	0	100	0	100	0/0
<b>ESTANOZOLOL/ OXYMETOLONA</b>	1	29	100	NO	100	0	0	100	0	100	0/0
<b>ESTANOZOLOL/ MESTEROLONA</b>	1	49	100	NO	0	0	100	100	0	100	0/0
<b>METILEPITIOSTANOL</b>	8	32	100	NO	62,5	37,5	0	100	0	75	0/0
<b>METASTERONA</b>	1	27	100	NO	0	100	0	100	0	100	0/0

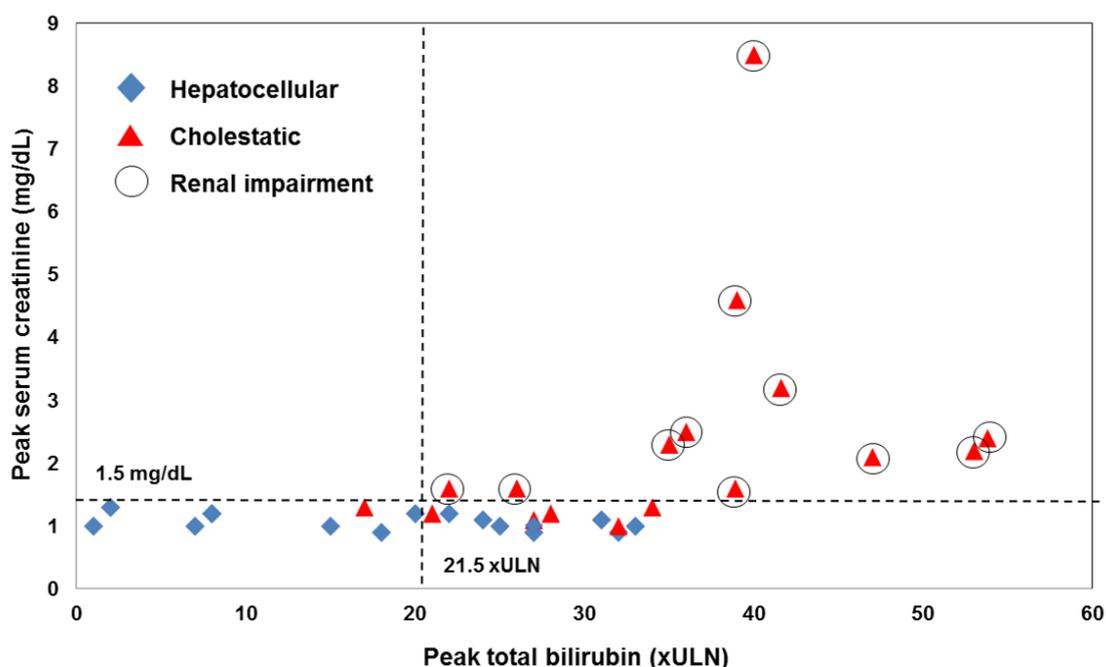
Tabla 32.- Casos DILI por esteroides anabolizantes en el Registro Latinoamericano

Componentes	N	Edad Media (y)	Hombres n (%)	Reexposición	Hepatocelular n (%)	Colestásico n (%)	Mixto n (%)	Ictericia n (%)	Anticuerpos Positivos, n (%)	Hospital n (%)	THO/FALLC n (%)
<b>ESTANOZOLOL</b>	5	36	100	NO	40	40	20	100	20	40	0/0
<b>ESTANOZOLOL/ METANDIENONA</b>	1	30	100	NO	100	0	0	100	0	100	0/0
<b>ESTANOZOLOL/ NANDROLONA</b>	1	27	100	NO	100	0	0	100	100	100	0/0

#### IV. 4.1 Análisis de los niveles de pico de bilirrubina y de creatinina sérica según tipo de daño

En la siguiente gráfica se muestran los valores de bilirrubina total (xLSN) y de creatinina sérica (mg/dl) en el pico de elevación en 36 casos de DILI por anabolizantes (donde los valores de bilirrubina total al pico y de creatinina sérica están disponibles). De este estudio son 27 pacientes y nueve son de estudios publicados en la literatura (n = 3) Krishnan et al<sup>167</sup>, (n = 2) Kafrouni et al<sup>168</sup>, (n = 5) Shah et al<sup>169</sup>. Los casos fueron clasificados por tipo de daño en hepatocelular o colestásico. La línea horizontal representa un valor de creatinina sérica de 1.5 mg/dl y la línea vertical indica un valor de bilirrubina de 21.5 xLSN, este es el mejor punto de corte encontrado para predecir daño renal agudo. Todos los casos que desarrollan daño renal (creatinina sérica >1.5 mg/dl) son señalados con un círculo.

Gráfica 5.- Niveles pico de bilirrubina total y creatinina sérica según tipo de daño (hepatocelular o colestásico)



OR 1.26 (95% CI: 1.035-1.526);  $p=0.021$

Seis pacientes de nuestra cohorte y cinco de los casos publicados desarrollan daño renal durante el episodio de DILI con una resolución completa en todos los casos. Los

once pacientes tienen un pico de bilirrubina total significativamente más elevado que aquellos que no desarrollan daño renal ( $p < 0.001$ ). Además, el daño renal fue asociado exclusivamente al patrón colestásico.

#### IV. 5. ANÁLISIS CONJUNTO DE LOS CASOS DILI RECOGIDOS EN AMBOS REGISTROS (SPANISH DILI REGISTRY Y SLATINDILI NETWORK)

Una vez fusionados los casos de ambos Registros, las diferencias entre DILI producido por plantas medicinales ( $n=47$ ) frente a los producidos por medicamentos ( $n=981$ ) se confirman (menor edad, y mayor incremento de transaminasas y bilirrubina en los casos atribuibles a hierbas). Además, se detectan ahora diferencias en la gravedad, en el sentido de una mayor proporción de casos fatales en este mismo grupo. La reexposición inadvertida es mayor en los casos relacionados con el consumo de plantas medicinales, si bien no alcanza una significación.

Tabla 33.- Descripción de las características demográficas, bioquímicas y de la gravedad de ambos registros (Spanish DILI Registry y SLATINDILI Network)

	Hierbas y Suplementos Dietéticos N = 47	Medicamentos Convencionales N = 981	Valor <i>p</i>
Edad media años (rango)	46 (16-78)	55 (11-90)	<b>0.001</b>
Mujeres, n (%)	28 (60)	504 (51)	0.3
Hepatocelular al inicio	34 (83)	587 (61)	<b>0.005</b>
Enzimas hepáticas al inicio			
ALT (ULN), media (rango)	31 (0.6-84)	19 (0.3-203)	<b>&lt;0.001</b>
FA (ULN), media (rango)	1.5 (0.4-8.5)	2.3 (0.2-22)	<b>0.03</b>
BT (mg/dl), media (rango)	9 (0.4-37)	7 (0.1-46)	<b>0.03</b>
Gravedad, n (%)			<b>0.05</b>
Leve	10 (22)	307 (32)	
Moderada + Grave	31 (67)	609 (64)	
Fatal (THO/Fallecimiento) n(%)	2(5)/3(7)	18(2)/22(2)	
Reexposición, n (%)	4 (9)	54 (6)	0.6

#### **IV. 6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS HIERBAS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS QUE HAN PRODUCIDO CASOS DE DILI**

De cara a poder presentar una revisión global y actualizada de los casos de DILI publicados en artículos y bases de datos, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed, LiverTox<sup>139</sup> y en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ([www.aemps.es](http://www.aemps.es)) para describir las principales características de las hierbas y suplementos dietéticos que producen daño hepático.

Se presenta dicha revisión en la siguiente tabla ordenando las sustancias o plantas medicinales por orden alfabético. Indicando la denominación oficial y común, el uso más frecuente de la hierba o suplemento, el componente tóxico sospechoso el mecanismo de toxicidad, el fenotipo y la histología hepática.

Tabla 34.- Descripción de las hierbas y suplementos dietéticos (nombre, uso común, mecanismo de toxicidad, fenotipo e histología)

HIERBAS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS (Nombres botánicos)	Uso Común	Sospecha de componente tóxico/ Mecanismo de toxicidad	Fenotipo	Histología hepática	Comentarios
<b>Aloe</b> ( <i>Aloe perfoliata</i> var. <i>Vera Aloe barbadensis</i> , <i>Aloe arborescens</i> )	Dolencias gastrointestinales y emoliente tópico	Más de 75 ingredientes identificados, incluyendo antraquinonas, vitaminas, y enzimas. El mecanismo tóxico es desconocido	Mujeres, edad media de 55 a 62 años. Daño HC	Inflamación portal, lobular con infiltrados eosinófilos y cuerpos acidófilos	Reexposición positiva (Yang et al. 2010) <sup>170</sup>
<b>Esteroides anabólicos androgénicos</b>	Culturismo (Body building)	Estanozolol Metilepitostanol Metasterona El mecanismo tóxico es desconocido	Varones, edad media de 32 años, tiempo medio de aparición 72 días. Principalmente daño HC, con ictericia (92%) y hospitalización. Altos niveles de bilirrubina total con riesgo de desarrollar fallo renal agudo. Casos de FHF/THO	Colestasis intrahepática, esteatosis hepática y/o peliosis hepática. Tumores hepáticos (adenoma hepatocelular y carcinoma)	En la UE, si un "suplemento dietético" contiene sustancias fraudulentas se considera "medicamento ilegal" y es retirado del mercado (ejemplos, EPISTANE y EPISDROL) (AEMPS, 2013) <sup>171</sup>

<p><b><i>Atractylis gummifera</i></b> (Cardo Rueca, Remedio de Africa)</p>	<p>Antipirético, antiemético, abortivo, diurético, goma de mascar</p>	<p>Contiene atractilósido y carboxiatractilósido. Inhibe la gluconeogénesis mediante interferencia con la fosforilación oxidativa. Se desencadena apoptosis mediante la inducción de la permeabilidad mitocondrial</p>	<p>Casos de intoxicación en África con insuficiencia hepática y necrosis renal (edad media 9 años). Aparición de síntomas pocas horas después del consumo. La mayoría desarrollaron FHF</p>	<p>Necrosis hepática difusa</p>	<p>(Hamouda et al)<sup>172</sup></p>
<p><b>Hierbas Ayurvédicas:</b> <i>Psoralea corylifolia</i>, <i>Acacia catechu</i>, <i>Eclipta alba</i> or <i>Bacopa monnieri</i>, <i>Vetivexia zizanioidis</i></p>	<p>Con fines diversos. Remedio tradicional en India</p>	<p>Posible contaminación con metales pesados (mercurio, plomo, arsénico)</p>	<p>Hepatitis aguda y crónica</p>	<p>Hepatitis granulomatosa, cirrosis</p>	<p>(Saper et al. 2008)<sup>173</sup> (Ernst, 2002)<sup>174</sup></p>
<p><b>Bajiaolian (<i>Dysosma pleianthum</i>)</b></p>	<p>Múltiples usos: tratamiento de la mordedura de serpiente, lumbago, dismenorrea.</p>	<p>Podofilotoxina</p>	<p>Principalmente mujer (de 33 a 56 años). Con dosis únicas de entre 12 y 60 g. Alteración perfil hepático con trombocitopenia, leucopenia y ataxia sensorial</p>		<p>(Kao et al. 1992)<sup>175</sup></p>

<b>Black cohosh</b> <b>(Cimicifuga racemosa, Rizoma de Actaea racemosa)</b>	Mejora de la sintomatología vasomotora de la menopausia	Glucósidos terpénicos (actein, cimicifugoside, 27-deoxyactein) Mecanismo fisiopatológico desconocido. Inhibidor débil del CYP2D6	Hepatitis con características de autoinmune. Mujer, edad media de 55 años. Aparición de síntomas 4 meses después del consumo. Tiempo medio de resolución 12 semanas. El daño hepático puede variar desde el incremento transitorio de las enzimas hepáticas a necrosis hepática con FHF	Reacciones alérgicas asociadas. Alerta de seguridad sobre posible asociación con lesiones hepáticas. AEMPS 2006 (nota informativa) <sup>176</sup> HMPC 2010 (assessment report) <sup>177</sup> (Chow et al. 2008) <sup>178</sup>
<b>Extracto de hojas de Boldo</b> <b>Boldo-do-chile (Peumus boldus Molina)</b>	Para trastornos hepáticos y gastrointestinales	Contiene alcaloides, boldina flavonoides, y aceite de Chenopodium. Ascaridol es el ingrediente tóxico que inhibe la fosforilación oxidativa	Edad media de 82 años. Aparición de síntomas 10 meses después del consumo. Daño principalmente HC. Tiempo medio de resolución de 1 mes	(EMA,2009; Piscaglia et al. 2005) <sup>179,180</sup>

<p><b><i>Callilepis laureola</i></b> <b>(Impila, remedio Zulu)</b></p>	<p>Problemas gástricos, infestaciones de tenia, tos, impotencia</p>	<p>Atractilósidos que inhiben el transporte de ADP y ATP y bloqueo mitocondrial de la fosforilación oxidativa. Citotoxicidad sobre células hepáticas G2 mediada por agotamiento de glutatión</p>	<p>Casos de hepatitis aguda y daño renal. Alta tasa de mortalidad, más del 90% en 5 días</p>	<p>Necrosis hepática difusa</p>	<p>(Sohni, 2002)<sup>181</sup></p>
<p><b><i>Camellia sinensis</i></b>, <b>Té verde (Chá verde)</b></p>	<p>Pérdida de peso</p>	<p>Las catequinas y sus ésteres gálicos de ácido (galato de epigallocatecol) inducen daño por estrés oxidativo a nivel hepático</p>	<p>Predominio en mujeres jóvenes. Con frecuencia daño HC agudo. Aparición de síntomas desde 10 días a 7 meses. Casos de FHF/THO</p>	<p>Infiltrados inflamatorios colestásicos, ocasionalmente esteatosis, y necrosis</p>	<p>Reexposición positiva de Exolise, un extracto hidroalcohólico de <i>C. sinensis</i>, que ha sido retirado por la AEMPS. (García-Cortes et al. 2008; Bonkovvsky, 2006; AEMPS, 2003)<sup>182,183,184</sup></p>
<p><b>Camphor</b> <b>(<i>Cinnamomum camphora</i>)</b> <b>Alcanfor</b></p>	<p>Rubefaciente, mucolítico. Administración oral y tópica</p>	<p>Cicloterpenos. Inactivación ribosomal de proteínas. El alcanfor es metabolizado en el hígado. Mayor susceptibilidad en niños pequeños por inmadurez hepática</p>	<p>Hepatitis aguda debido a exposición accidental de altas dosis. Dos casos (2 y 6 meses). Aparición del cuadro a los 2-5 días</p>	<p>Hepatitis aguda, similar al Síndrome de Reye. Necrosis</p>	<p>Contraindicado en niños menores de 2 años. (Jiménez et al. 1983; UC et al. 2000)<sup>185,186</sup></p>

<p><b>Cáscara sagrada</b> (<i>Rhamnus purshiana</i>, <i>cascara buckthorn</i>, <i>Sacred bark</i>)</p>	<p>Estreñimiento</p>	<p>Glicósidos antracenos, antraquinonas</p>	<p>Edad media 40 años. Aparición de síntomas desde pocos días a 2 meses. Daño HC. Intensidad clínica variable, generalmente resuelta con la retirada. Algunos casos graves con FHF, ascitis e hipertensión portal</p>	<p>Hepatitis colestásica, lesión biliar, inflamación y fibrosis portal, esteatosis leve</p>	<p>(Nadir et al. 2000)<sup>187</sup></p>
<p><b><i>Cassia angustifolia</i> y <i>Cassia acutifolia</i></b> (<i>Cassia Senna</i>, <b>Senosides</b>, <b>senna glycosides</b>)</p>	<p>Estreñimiento</p>	<p>Los Senósidos son degradados por bacterias intestinales a un metabolito activo, rein-antrona (glucósido antraceno). La hepatotoxicidad de rein implica deterioro de la función mitocondrial</p>	<p>Edad media de 78 años. Aparición de síntomas 5 meses tras el consumo. Principalmente daño HC. Tiempo medio de resolución de 1 mes</p>	<p>Infiltración celular a nivel portal y lobular, extensa necrosis centrolobular. Colestasis canalicular</p>	<p>Reexposición positiva. (García-Cortes et al. 2008)<sup>182</sup></p>

<b><i>Centella asiática</i></b>	Tratamiento de heridas, úlceras y lepra. Cicatrizante. Tratamiento inespecífico de trastornos físicos y mentales	Los triterpenoides pueden producir lesión hepática por inducción de la apoptosis y alteración de membranas celulares	Principalmente mujeres, edad media 54 años. Aparición de síntomas entre 20 y 60 días después del consumo. Principalmente patrón HC con características autoinmunes (ASMA positivo). Tiempo medio de resolución 2 meses	Necrosis celular y apoptosis (degeneración eosinofílica), e infiltración linfoplasmocítica	Reexposición positiva. (Jorge et al. 2005) <sup>188</sup>
<b>Chaparral (<i>Larrea tridentate</i>, <i>Larrea divariatica</i>) Greasewood o creosote bush</b>	Miscelánea: bronquitis, dolor reumático, pérdida de peso, dolor de estómago y como tónico hepático	Ác. nordihidroguayarático, es una lignina con actividad estrogénica. Potente inhibidor de la vía de la ciclooxigenasa	Asociado con daño hepático agudo y/o crónico irreversible (cirrosis) con FHF/THO. Predominio femenino, edad desde 25-60 años. Aparición tras 3-52 semanas. El tiempo de resolución de 1 a 17 semanas	Hepatitis colestásica, cambios biliares, cirrosis, necrosis masiva	Los fitoestrógenos pueden potenciar los efectos del ácido nordihidroguayarático. (Sheikh et al. 1997) <sup>189</sup>
<b><i>Chelidonium majus</i> (<i>Chelidonium majus</i>, <i>Greater celandine</i>)</b>	Dispepsia, síndrome del intestino irritable, cálculos biliares, dolor abdominal	Alcaloides	Daños principalmente HC con casos de características autoinmunes (ANA y ASMA positivo). Predominan mujeres, edad media 50 años. Aparición tras 28-270 días. Generalmente resolución	Hepatitis crónica, cirrosis, hepatitis colestásica, necrosis masiva	Reexposición positiva. (Benninger et al. 1999) <sup>190</sup>

<b>Remedios Herbrales Chinos y téis: Chaso or Onshido</b>	Pérdida de peso	El componente tóxico puede ser el N-nitroso fenfluramina. Agota el ATP, disminuyendo la fosforilación oxidativa mitocondrial	Principalmente en mujeres. Edad media 48 años. Aparición entre 5-40 días. Principalmente daño HC y mixto. Tiempo de resolución 45 días (rango 10-180 días). Caso de FHF/THO y/o fallecimiento	Necrosis difusa o masiva con infiltrado inflamatorio inespecífico. Proliferación ductal con éstasis biliar y puente de fibrosis	(Adachi et al, 2003) <sup>191</sup>
<b>Jin Bu Huan (<i>Lycopodium serratum</i>)</b>	Hipnótico	Levotetrahidropalmatina es el ingrediente activo con estructura similar a los alcaloides de pirrolizidina	Principalmente varones, edad media 49 años. Aparición de los síntomas desde 7- 52 semanas. El tiempo de resolución entre 2-30 semanas	Hepatitis crónica, inflamación linfocítica portal y del parénquima, fibrosis portal, necrosis focal, esteatosis, hepatitis colestásica	(Woolf et al. 1994) <sup>192</sup> (Picciotto et al. 1998) <sup>193</sup>
<b>Licor Gan Cao (<i>Glycyrrhiza uralensis, Radix Glycyrrhizae</i>)</b>	Elaboración de caramelos y dulces. Hepatitis crónica viral	Ácido Glicirricina. Posible inhibición de NA/K ATPasa. Los triterpenoides promueven la apoptosis. Otros componentes incluyen flavonoides, isoflavonoides y cumarinas	Principalmente hombres. Edad media 46 años. Aparición de los síntomas a los 2 meses (rango 1-4 meses). Tiempo medio de resolución 2 meses. Un paciente desarrolló FHF/OLT	Necrosis centrolobular y fibrosis en los casos de consumo prolongado.	(Yuen et al. 2006) <sup>194</sup> (Shah et al. 2012) <sup>195</sup>
<b>Ma-Huang (<i>Ephedra sinica, Ephedra sp.</i>)</b>	Pérdida de peso	El tóxico sospechoso es la efedrina	Daño HC. Edad media 40 años. Aparición de los síntomas a las 15 semanas. Casos de FHF/THO y fallecimiento	Necrosis centrolobular	(Skoulidis et al. 2005; Neff et al. 2004; Nadir et al. 1996) <sup>196,197,198</sup>

<b>Polygonum multiforum</b> <b>He Shou Wu (Heshouwu)</b> y puede ser un ingrediente de varios productos incluyendo <b>Shen Min, Shou Wu Pian and Shou Wu Wan</b>	Encanecimiento del cabello, estreñimiento	Antraquinonas	Principalmente mujeres, edad media de 53 años. Principalmente daño HC. Aparición de los síntomas a los 30 días (intervalo 1-180 días). Casos de FHF/THO y/o fallecimiento	Infiltrado celular inflamatorio, necrosis	(Furukawa et al. 2010) <sup>199</sup> (Park et al. 2001) <sup>200</sup>
<b>Skullcap (Scutellaria)</b>	Efectos hipnóticos-relajantes, antiinflamatorio	Flavonoides y agentes alquilantes. Toxicidad a través de CYP450. Apoptosis hepática	Principalmente mujeres, edad entre 28-85 años. Tiempo medio de inicio: 32 semanas. Hepatitis aguda con características autoinmunes y casos de FHF/OLT	Infiltrado inflamatorio, puente de fibrosis, cirrosis. Necrosis centrolobular	(MacGregor et al. 1989) <sup>201</sup>
<b>Copalchi (Coutarea latiflora, Hintonia latiflora, Strychnos pseudoquina, Croton niveus, Croton pseudoquina)</b>	Como hipoglucemiante (diabetes)	Furanoterpenoides	Presentación de hepatitis aguda con ictericia. Mayoría hombres, edad media 76 años. Tiempo de inicio entre 2-13 meses. Resolución 2-4 meses	Necrosis centrolobular, infiltrado inflamatorio lobular por linfocitos y eosinófilos	(Bruguera et al. 2007) <sup>202</sup>
<b>Coumarin Melilot (Sweet clover)</b>	Enfermedad venosa crónica, linfedema	Cumarina (1,2 benzopirona) y derivados cumarinicos esculetina (6,7-dihidroxicumarina), escoparona (6,7	Principalmente mujeres, edad media 45 años. Mayoritariamente daño HC. Hepatitis aguda y casos de FHF/THO. Consumo elevado de	Hepatitis crónica	Propiedades carcinogénicas. Metabolismo a través del CYP2A6 (Abraham et al.

		dimetoxicumarina) y 4-metillumbeliferona (7-hidroxi-4-metil). Hepatotoxicidad dosis dependiente	canela puede relacionarse con niveles de cumarina		2010) <sup>203</sup>
<b><i>Echinacea purpurea</i> (Purple coneflower)</b>	Inmunoestimulante, cicatrización de heridas, eczema, psoriasis	Polisacáridos, glicoproteínas, derivados de ácido cafeico (ácido cicórico) y alcanidas. Interacción con el CYP1A2	Principalmente mujeres. Edad media 60 años. Tiempo medio de aparición 29 días. Principalmente daño mixto. Tiempo medio de resolución 24 días	Necrosis hepática	Posible interferencia con corticosteroides y anticuerpos monoclonales. (Hernández et al. 2013; Jacobsson et al. 2009; Werneke et al. 2004) <sup>204,205,206</sup>
<b>Flavocoxid (Plantas derivadas de bioflavonoides)</b>	Antiinflamatorio en sintomatología musculoesquelética	Contiene baicalina y catequinas. Inhibidor dual de las enzimas ciclooxigenasa y 5-lipoxigenasa	Mujeres de edades entre 57-68 años. Tiempo de inicio 1-3 meses. Lesión aguda HC con manifestaciones inmunoalérgicas. Resolución entre 1-3 meses. No FHF o lesión hepática crónica	Necrosis focal e inflamación, infiltrado linfocítico con algunos eosinófilos y células plasmáticas a nivel portal	Asociado a reacciones de hipersensibilidad (Chalasan et al. 2012) <sup>207</sup>
<b>Germander (Teucrium chamaedrys, Teucrium polium) Erva cavalhinha en Brasil</b>	Pérdida de peso, tónico	Contiene furanos diterpenoides que se metabolizan a través de CYP3A4 a metabolitos electrófilos con el resultado de interrupción de la membrana y apoptosis	Inicio a los 2 meses de consumo. Daño principalmente HC. Resolución habitual a las 8 semanas. También hubo casos de FHF y hepatitis crónica	Hepatitis aguda y crónica, cirrosis, fibrosis, necrosis masiva	(Gori et al. 2011) <sup>208</sup>

<b>Herbalife Suplementos nutricionales</b>	Reducción de peso y suplementación nutricional	Ingredientes desconocidos, que pueden variar entre países y con el tiempo. Posible contaminación con <i>Bacillus subtilis</i> y <i>cereus</i>	Predominio femenino, edad media 46 años. Tiempo de latencia al inicio entre 12-729 días. Daño principalmente HC, en algunos casos con características autoinmunes. Presentación variable incluyendo cirrosis y FHF (ocasionalmente trasplante hepático)	Hepatitis lobular aguda y crónica, infiltración linfocítica y eosinofílica, fibrosis, cirrosis, necrosis hepática	Reexposición positiva. (Stickel et al. 2009; Elinav et al. 2007; Schoepfer et al. 2007; Manso et al. 2011; Halegoua-De et al. 2013) <sup>209,210,211,212,213</sup>
<b>Hydroxycut</b>	Pérdida de peso, culturismo	Incierto. Previo al 2004 principalmente <i>Ephedra sinica</i> (Ma-Huang). Después del 2004, <i>Camellia sinensis</i>	Predominio hombres, media de edad 31 años. Latencia 1-8 semanas. Daño HC con características de autoinmunidad (anticuerpos ANA y ASMA positivos). FHF/THO y casos de fallecimiento	Hepatitis con infiltrado inflamatorio mixto y colestasis	Alerta de la FDA en 2009 sobre el riesgo de lesión hepática grave (Dara et al. 2008; Fong et al. 2010) <sup>214,215</sup>
<b>Isabgol (<i>Plantago ovata</i>, <i>Embllica Officinalis</i>, cáscaras de <i>Psyllium sedd</i>)</b>	Estreñimiento	Componentes tóxicos desconocidos	Mujer de 26 años. Daño HC. Resolución a las 3 semanas. Hepatitis aguda	Hepatitis de células gigantes. Necrosis centrolobular y periportal, infiltrado linfocitario, necrosis en puente	Reexposición positiva. (Fraquelli et al. 2000) <sup>216</sup>
<b>Aceite Margosa Aceite Neem (<i>Antelaea azadirachta</i>, <i>Azadirachta indica</i>)</b>	Tónico, antipirético, antiinflamatorio, medicina ayurvédica	Relacionado con el desacoplamiento del transporte de electrones a nivel mitocondrial	Mayoritariamente niñas, edad media 10 meses, rango (1-48 meses). Aparición de síntomas 2 horas después del consumo. Resolución entre 2 días y 4 meses. Un	Síndrome de Reye, esteatosis microvesicular	(Sinniah et al. 1981) <sup>217</sup>

fallecimiento					
<b>Preperaciones mixtas Venencapsan</b>	Tónico, dispepsia	Contiene castaño de indias ( <i>Aesculus hippocastanum</i> ), trébol dulce (cumarina) y celidonia ( <i>Chelidonium majus</i> )	Mujer de 69 años con daño HC. Tiempo de inicio a las 6 semanas. Resolución a las 6 semanas	Inflamación portal, esteatosis microvesicular, hiperplasia de las células de Kupffer	Reexposición positiva. (De Smet et al. 1996) <sup>218</sup>
<b>Morinda citrifolium (jugo de Noni)</b>	Resfriados, gripe, diabetes, ansiedad y tensión arterial alta	Antraquinonas	Intervalo de edad 24-62 años. Aparición de los síntomas al mes del consumo. Daño HC. Tiempo medio de resolución 2 meses. Casos de FHF/THO	Necrosis hepática, infiltrado de eosinófilos	(Stadlbauer et al. 2008) <sup>219</sup>
<b>Poleo (<i>Mentha pulegium</i>, <i>Hedeoma pulegoides</i>)</b>	Abortivo, repelente de insectos, induce la menstruación	Pulegona que se metaboliza por el CYP450 a mentofurano y agota el glutatión hepático	Principalmente mujeres, edad media 24 años. Tiempo medio de aparición de los síntomas a las 24 horas. Daño HC. Tiempo medio de resolución de 1 a 5 días. Casos de FHF y fallecimiento	Degeneración centrolobular y necrosis masiva	La N-acetilcisteina puede ser efectiva al inicio del cuadro (Anderson et al. 1996) <sup>220</sup>

<b>Piper methysticum (kava kava)</b>	Ansiedad, síntomas depresivos	Lactonas Kava (kavaina, dihidrokavaina) metabolizadas por CYP2D6; agotamiento intracelular de glutatión e inhibición de la vía de la ciclooxigenasa	Principalmente mujeres, a cualquier edad. Predomina hepatitis aguda colestásica con ictericia. Tiempo de aparición de los síntomas entre 2 y 7 meses. Casos de daño hepático con FHF/THO y fallecimiento	Hepatitis colestásica, afectación de la vía biliar. Necrosis hepática	La deficiencia genética en CYP2D6 puede aumentar el riesgo hepatotóxico (Strahl et al. 1998; Escher et al. 2001; Bujanda et al. 2002; Stickel et al. 2003; Kraft et al. 2001; Thomsen et al. 2004; Ulbricht et al. 2005) <sup>221,222,223,224,225,226,227</sup>
<b>Alcaloides pirrolizidínicos</b> <i>Crotalaria sp (Bush te, Rattlebox), Heliotropium</i> <i>Ilex paraguariensis (Maté) T'u-san-chi (Compositae spp.; Hierbas Indias)</i> <i>Senecio spp (Groundsel; Arnica)</i> <i>Tussilago farfara (Colt's foot)</i> <i>Symphytum officinale (Comfrey)</i> <i>Borago officinalis (Borage)</i>	Tés herbales, infusiones o enemas. Contaminación con hierbas tóxicas	Alcaloides pirrolizídicos. Daños sobre el endotelio sinusoidal que puede llevar a enfermedad venooclusiva. Efecto dosis dependiente	Hepatitis aguda con hepatomegalia y ascitis. Tasas de mortalidad del 20 y 40%. La forma crónica se acompaña de cirrosis e hipertensión portal	Enfermedad venooclusiva. Fibrosis. Cirrosis	El metabolismo de los pirroles tóxicos es influido por inductores e inhibidores del CYP3A4 (Tandon et al. 1976; Weston et al. 1987; Bras et al. 1954; Stillman et al. 1977) <sup>228,229,230,231</sup>

<b>Ruibarbo</b> <b>(<i>Rheum palmatum</i></b> <b>L.,</b> <b><i>Rheum officinale,</i></b> <b><i>Baillon, Rhei radix</i>)</b>	Enfermedades crónicas del hígado. Estreñimiento. Usado en países Asiáticos	Derivados de taninos y antraquinonas (rhein y emodina). Efecto dosis dependiente	Dos varones infectados con VHB, de 45 años. El tiempo de aparición de los síntomas de 1 a 3 meses. FHF/THO y fallecimiento	(Yuen et al. 2006) <sup>194</sup>
<b>Sassafras</b> <b>(<i>Sassafras albidum,</i></b> <b><i>Sassafras tzumu</i>)</b>	Anticoagulante, antifúngico, diaforético	Safrol. Potente inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, y CYP2E1	Un fallecimiento en un hombre que consumió este aceite. Además, 5 casos de niños entre 1 y 2,5 años que presentaron diferentes síntomas.	Carcinogénesis hepática. Precaución en cotratamientos metabolizados por el citocromo P450 (Ueng et al. 2005) <sup>232</sup> En 1960, la FDA prohibió su uso. (Dietz et al. 2007) <sup>233</sup> (Craig et al. 1953) <sup>234</sup>

<b>Saw palmetto Prostata (Serenoa repens, Chamaerops humilis, Sabal Serrulata)</b> También contiene <i>Pygeum africanum</i>	Hiperplasia benigna de próstata	Serenoa repens tiene efecto estrogénico y antiandrogénico. <i>Pygeum africanum</i> también tiene efecto antiandrogénico a través de la inhibición de la testosterona-5- $\alpha$ -reductasa	Daños principalmente HC con características autoinmunes. Tiempo de inicio: 2 semanas. Resolución de 3 meses	Hepatitis crónica, fibrosis	(Hamid et al. 1997) <sup>235</sup> (Singh et al. 2007) <sup>236</sup>
<b>Isoflavonas de soja Fitoestrógenos de soja (Glycine max)</b>	Mejora de los síntomas menopáusicos	Las isoflavonas más activas son la genisteína, daidzeína, equol, y glycetina. Controversia sobre el efecto por supuesta actividad estrogénica	Mujeres. Edad media de 47 años. Tiempo medio de aparición 5 meses. Principalmente daño HC. Tiempo medio de resolución 4 meses. Aumento de las transaminasas		(Wiwanitkit et al. 2012) <sup>237</sup> (García-Cortés et al. 2008) <sup>182</sup>
<b>Thevetia peruviana (Troncomin, Yellow Oleander)</b>	Abortivo, fallo cardíaco, lepra, malaria, tiña e indigestión	Glucósidos cardíacos: Thevetina, peruvósido, neriifolina, thevetoxina y ruvósido. Desactivan la bomba Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> ATPasa transmembrana	Hombre, 66 años. Tiempo de inicio: 10 días. Daño HC con hipersensibilidad (rash) y características autoinmunes (ANA y ASMA positivo)	Necrosis centrolobular	Retirada en México por COFEPRIS (2008) <sup>238</sup>
<b>Ácido úsnico (Usnea Dasypoga) LipoKinetic</b>	Pérdida de peso	El ácido úsnico produce desacoplamiento de la fosforilación oxidativa	Daño principalmente HC. Mujeres. Edad media de 27 años. Tiempo medio de inicio 36 días. Tiempo medio de resolución 71 días. Casos de FHF /THO	Necrosis hepática e inflamación	(Favreau et al. 2002; Yellapu et al. 2011) <sup>239,240</sup>

<b>Valeriana</b> <b>(<i>Valeriana officinalis</i>)</b>	Insomnio, ansiedad, trastornos digestivos	Agentes alquilantes	Principalmente mujeres. Edad media 47 años. Ocasionalmente ANA positivos. Los síntomas aparecen aproximadamente en 1 semana: principalmente ictericia con coluria y acolia. Tiempo medio de resolución: 8 meses	Hepatitis leve, fibrosis, cirrosis	Hay algunas preparaciones mixtas con skullcap o black cohosh y valeriana (MacGregor et al. 1989) <sup>201</sup>
<b><i>Viscum album</i></b> <b>(Muérdago)</b>	Asma, infertilidad, hipertensión, mareos, artritis	Sus lectinas tienen un potente efecto inductor de la apoptosis	Mujer de 49 años. Daño HC. Resolución en 6 semanas	Infiltrado inflamatorio a nivel portal con preservación de la arquitectura hepática	Hay preparaciones con mezclas (skullcap) Reexposición positiva (Harvei et al. 1981) <sup>241</sup>
<b>Vitamina A</b> <b>Retinol</b>	Inmunoestimulante, prevención de la ceguera nocturna	Toxicidad dosis-dependiente de los retinoides sobre las células estrelladas hepáticas (células de Ito) y sobre los miofibroblastos portales	Predominan mujeres, rango de edad de 21-76 años. Elevaciones leves de enzimas hepáticas, hepatitis colestásica, hipertensión portal, posible progresión a fibrosis y cirrosis	Necrosis focal, lesiones sinusoidales, colestasis, infiltrado inflamatorio. Cirrosis	La toxicidad hepática rara vez ocurre, si la dosis <50000 UI/día (Fallon et al. 1990; Geubel et al. 1991) <sup>242,243</sup> (Nollevaux et al. 2006) <sup>244</sup>

<b>Would Sacaca (Croton cajucara Benth) Dragon's Blood (Amazonia, Brasil)</b>	Obesidad, hipercolesterole mia	Diterpenoides (similares a Chamaedrys Teucrium) son metabolizan a través de CYP3A4 a metabolitos electrofílicos que producen apoptosis Toxicidad dosis dependiente	Hepatitis aguda y crónica. Casos de FHF/THO	Necrosis hepática	(Soares et al. 2004) <sup>245</sup> (Grim et al. 2008) <sup>246</sup>
---	--------------------------------------	---	--	-------------------	--

Abreviaturas: AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; AIH, hepatitis autoinmune; FHF, fallo hepático fulminante; ANA, anticuerpos antinucleares; ASMA, anticuerpos anti-musculares lisos; COFEPRIS, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios en México; CPMH, Comité de medicamentos a base de hierbas; DILI, daño hepático inducido por fármacos; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; HC, daño hepatocelular; AINE, medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos; THO, trasplante de hígado ortotópico

# V. DISCUSIÓN





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **V.- DISCUSIÓN**

El daño hepático inducido por fármacos (DILI) idiosincrásico es una entidad clínica poco frecuente, pero que conlleva una morbilidad y mortalidad significativa<sup>86,247</sup>. Su incidencia anual en la población general oscila entre 14 y 19 eventos por cada 100.000 habitantes, de los que aproximadamente el 30% manifiesta ictericia<sup>94,248</sup>. Es una de las principales causas de insuficiencia hepática aguda en los Estados Unidos y Europa<sup>99,249-251</sup>, y continúa siendo un obstáculo importante para el desarrollo de nuevos productos<sup>252</sup>.

Los últimos estudios llevados a cabo en Estados Unidos por el grupo DILIN señalan el grupo de antiinfecciosos (45%) y el grupo de hierbas y suplementos dietéticos (16%) como causas principales de DILI. Además, ponen de manifiesto que el DILI agudo conlleva un riesgo del 8% de mortalidad<sup>96</sup>. En los Registros Español y Latinoamericano, son también los antiinfecciosos (incluyendo antibióticos, fármacos antituberculosos, antivirales y antifúngicos) los fármacos que con más frecuencia causan DILI con un 37% y un 24% de los casos de estos registros, respectivamente. Sin embargo, los casos de DILI por HDS ocupan la tercera posición, con un 10%, en el Registro SLATINDILI, mientras que en España se sitúan en el sexto puesto, con un 6% del total de episodios.

La incidencia de casos de DILI en cifras globales es baja debido a la dificultad de diagnóstico, y particularmente en el caso de los HDS aún es menos frecuente pensar en este diagnóstico porque muchas veces se trata de consumo no reconocido, probablemente porque los pacientes no relacionan la ingesta de estos productos con problemas de salud, y quizás el profesional sanitario no siempre pregunte por dicho consumo. Además, en ocasiones los cuadros clínicos pueden ser inespecíficos y clínicamente inaparentes durante un tiempo. No obstante, a pesar de la infranotificación existente con este tipo de terapias, más de 5000 reacciones adversas secundarias a hierbas habían sido notificadas a la OMS antes de 1996 y un total de 2621 eventos habían sido remitidos a la FDA entre los años 1993 y 1998<sup>253</sup>.

Las plantas medicinales y los suplementos dietéticos, contrariamente a la creencia popular y lejos de ser seguros, pueden presentar un riesgo de toxicidad

hepática en algunos casos con consecuencias fatales<sup>254</sup>. Estos compuestos “naturales” han sido relacionados con distintos cuadros de enfermedad hepática, desde hepatitis aguda o crónica, cuadros de colestasis y lesiones vasculares, hasta episodios de insuficiencia hepática aguda<sup>255,256</sup>. Además, un estudio en Estados Unidos puso de manifiesto que los productos a base de plantas medicinales eran responsables de un amplio porcentaje de casos derivados para trasplante hepático debido al desarrollo de fallo hepático fulminante<sup>249,257</sup>. Los factores que pueden contribuir a la hepatotoxicidad de dichos productos son múltiples, entre los que se encuentran el propio efecto tóxico de la/s sustancia/s que los componen, la falta de identificación del producto y de sus componentes, la selección de una parte incorrecta de la planta, el almacenamiento inadecuado, la contaminación de las plantas por productos químicos, metales pesados o microorganismos, la adulteración durante la producción y la falta o el mal etiquetado de los productos<sup>99,258</sup>.

Además del daño hepático, más excepcional, el consumo de estos productos se asocia con otros problemas de seguridad. En un estudio recientemente publicado por Geller y colaboradores<sup>259</sup>, realizado durante el periodo 2004-2013, se estimó que los suplementos dietéticos ocasionaban cada año en Estados Unidos unas 23000 visitas a urgencias y unas 2000 hospitalizaciones. En su mayoría se trataba de pacientes jóvenes (20-34 años de edad) que habían consumido hierbas o suplementos dietéticos para la pérdida de peso, y para el incremento energético. Las principales manifestaciones adversas que produjeron dichos productos fueron las cardiovasculares (palpitaciones, dolor de pecho, taquicardia). Por otro lado, en la población de adultos mayores de 65 años las visitas a urgencias estuvieron relacionadas con el consumo de micronutrientes (multivitaminas) y los problemas relacionados con la deglución de dichas píldoras (no existen unas recomendaciones que regulen el tamaño de las pastillas en los suplementos dietéticos).

La percepción generalizada de que los productos HDS puedan ser seguros y eficaces puede estar relacionada con su amplia accesibilidad, la fácil lectura del etiquetado y, principalmente, con una comercialización simplificada. De hecho, el marco regulador de las plantas medicinales y los suplementos dietéticos es diferente al de los medicamentos convencionales. No debe olvidarse que las pruebas toxicológicas

preclínicas y clínicas, así como los ensayos para establecer la seguridad, tolerabilidad y eficacia, no son requeridos para comercializar estos productos. En Europa los productos que contienen plantas medicinales se rigen bajo la Directiva 2004/24/CE<sup>11</sup>, la cual establece un procedimiento de regulación simplificado para los medicamentos tradicionales a base de plantas (MTP), con referencias de uso y experiencia a largo plazo. En España dicha normativa se traspone en el Real Decreto 1345/2007<sup>10</sup>, en el que los medicamentos a base de plantas se clasifican en base a su utilización como medicamentos de plantas medicinales (cuando presentan indicaciones terapéuticas, diagnósticas o preventivas), donde se incluyen los MTP; y por otro lado, los productos de plantas de venta libre (cuando no hacen referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas), que de esta manera pueden comercializarse como “complemento alimenticio”. Sin embargo, en Estados Unidos las plantas medicinales quedan reguladas bajo la denominación de “suplementos dietéticos” por la Ley de Salud y Educación de Suplementos Dietéticos (DSHA)<sup>35</sup>. De este modo, no estarían sujetas a los mismos controles, regulaciones, ni estándares de fabricación y empaquetado que los medicamentos.

Otro inconveniente que resulta del uso de estos productos HDS es que la definición y clasificación de los mismos varían de un país a otro. Así, dependiendo de las regulaciones que se aplican a alimentos y medicamentos, una sola planta medicinal puede ser categorizada como un alimento, un alimento funcional, un suplemento dietético o un medicamento a base de plantas, según en el país donde se regule dicho producto. Todo esto introduce serias dificultades en la definición del concepto de medicamento a base de hierbas a efectos de la regulación, pudiendo confundir al mismo tiempo a pacientes y consumidores.

#### Patrón de uso de hierbas y suplementos dietéticos

El consumo de hierbas y suplementos dietéticos (HDS) está creciendo tanto en Europa como en los Estados Unidos<sup>260</sup>. Se estima que hasta cuatro millones de personas (que representan el 80% de la población mundial) que viven en África confían en los HDS como fuente primaria de salud y constituyen una parte importante de la

práctica de la medicina tradicional<sup>261</sup>. En Europa, una encuesta publicada en 2009 mostró una gran variabilidad, tanto geográficamente como por género. La prevalencia de uso entre los diez países europeos estudiados osciló desde un 2% de utilización por varones en Grecia hasta cerca de un 66% en el caso de mujeres en Dinamarca<sup>262</sup>. En España, el estudio realizado por INFINITO<sup>263</sup> (Centro de Investigación de Fitoterapia) sobre el consumo de plantas medicinales en la población general evidenciaba que un 33% de los encuestados consumen plantas medicinales.

El aumento en el uso de HDS es paralelo a un aumento en su comercio. En los Estados Unidos, las ventas totales de hierbas y suplementos dietéticos han ido aumentando constantemente durante los últimos 9 años hasta alcanzar cifras de 5.5 mil millones de dólares en 2012<sup>264</sup>. A nivel mundial, se estima que el gasto alcance 107 mil millones de dólares en 2017<sup>265</sup>.

Estos productos son utilizados por muchas razones, pero sobre todo como un medio para mejorar la propia sensación general de bienestar o apariencia. Los casos de DILI registrados en España y Latinoamérica recogen que la mayoría de HDS implicadas fueron utilizadas para adelgazar (*Camelia sinensis*, Chitosan®, Trim-fast®, *Garcinia cambogia*, Hydroxycut®, Lipodex®, Herbalife®), tratar los síntomas del estreñimiento (*Cassia angustifolia*, *Rhamnus purshiana*), aliviar los trastornos de la menopausia (isoflavonas, Phyto soya®), como relajantes y/o para trastornos depresivos (productos de Herbalife®, *Valeriana officinalis*).

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que algunos de estos productos considerados como suplementos dietéticos no son de origen natural, ya que se sintetizan parcial o totalmente en el laboratorio. Entre ellos se encuentran los esteroides anabolizantes (EEA), los cuales pueden ser vendidos de forma ilícita como suplementos dietéticos (para mejorar el rendimiento). En el presente estudio se pone de manifiesto que la mayor parte de casos reportados de DILI por EEA ha aumentado llamativamente en los últimos años; así, en el Registro Español se notificaron cinco casos entre 2001-2009, y quince casos más desde 2010 hasta la fecha; y en el Registro Latinoamericano se han notificado 5 casos desde 2013. Con respecto al Registro DILIN,

el número de casos por EEA también se incrementó desde un 2% en 2010 a un 7% en 2012<sup>38</sup>. Probablemente la disponibilidad y variabilidad de estos productos, junto con la accesibilidad pueden ser razones probables para el aparente aumento de DILI por EEA<sup>88</sup>.

### Epidemiología de la Lesión Hepática por HDS

La epidemiología de la lesión hepática debida a los HDS es en gran parte desconocida, pero es posible que esté fuertemente influenciada por el tipo de suplemento y las diferencias geográficas en su consumo (diferente aceptación cultural). De hecho, en el presente estudio los casos notificados por plantas medicinales difieren entre sí ya que el patrón de consumo no es completamente superponible entre ambas áreas (España y Latinoamérica); así, productos como Hydroxycut®, Lipodex® y *Monascus purpureus* son más usados en Latinoamérica que en España.

La información sobre lesión hepática debida a HDS tiene como fuente los registros de hepatotoxicidad, que recogen datos con direccionalidad tanto prospectiva como retrospectiva. En los Registros, tanto el Español como el Latinoamericano (Spanish DILI Registry y SLATINDILI) los casos debidos a HDS, incluyendo los esteroides anabolizantes, fueron de 52 y 22 casos, respectivamente. Estas frecuencias (6 % y 10%) son menores comparadas con el Registro de Estados Unidos (DILIN), donde la frecuencia de casos por HDS fue del 16% (145 casos), al igual que en el estudio prospectivo de cohorte de 2 años de Islandia<sup>94</sup>, también con un 16% (15 casos registrados). Sin embargo, en zonas geográficas y culturales muy distintas, como es el suroeste de Asia, los HDS son una causa más importante y común de daño hepático. En Corea, en un estudio colaborativo de 17 hospitales, se observó que hasta un 73% de todos los casos DILI fueron debidos a hierbas y suplementos dietéticos<sup>100</sup>. Del mismo modo, un estudio unicéntrico realizado en Singapur<sup>99</sup> reportó un 71% de casos DILI por HDS. En otro estudio retrospectivo<sup>266</sup>, en esta ocasión realizado sobre pacientes de una Unidad de gastroenterología en China la frecuencia de casos por HDS fue del 40%. Se puede comprobar por tanto cómo las tasas de daño hepático secundario al consumo

de plantas medicinales son superiores en aquellas regiones mundiales dónde el consumo de las mismas es más frecuente y aún menos regulado. Curiosamente, menos de un 2% de los 313 pacientes DILI valorados en un único centro de la India fueron atribuidos a HDS. Esta menor frecuencia pudo deberse, entre otras causas, al escaso hábito de notificación del daño hepático en su sistema sanitario<sup>267</sup>.

### Presentación Clínica

Los casos descritos en la presente serie presentaban una secuencia temporal compatible, tanto en la aparición de la reacción adversa como en la mejoría de la misma tras la suspensión de la sustancia imputada. Además, se excluyeron otras causas de alteración hepática y hubo una reexposición positiva en cuatro casos, reforzando el diagnóstico de hepatotoxicidad.

El espectro de las características clínicas resultantes de la hepatotoxicidad por HDS es bastante amplio. Han sido descritas: hepatitis aguda y crónica con características autoinmunes, fibrosis hepática, cirrosis, necrosis hepática zonal o difusa, esteatosis microvesicular, hepatitis de células gigantes, hepatitis colestásica, lesión de la vía biliar, enfermedad veno-oclusiva, fallo hepático fulminante, y carcinogénesis<sup>257,268</sup>.

De forma similar a publicaciones previas, en el presente estudio se aprecia un predominio del sexo femenino (63% y 53%) en los casos notificados de DILI por HDS. Dicho predominio clásicamente se ha podido atribuir a un mayor riesgo o susceptibilidad al desarrollo de episodios de hepatotoxicidad por parte de las mujeres<sup>254,269</sup>. Este tema ha sido debatido y en un estudio realizado por Lucena et al<sup>108</sup> sobre todos los casos del Registro Español (2009) se encontró que las mujeres presentaban un peor desenlace. De hecho la aparición de fallo hepático fulminante es más frecuente en el sexo femenino, que se comportaría como un fenotipo de riesgo<sup>251</sup>. El principal argumento de debate es establecer si la atribución de un mayor riesgo para el sexo femenino es debida a una mayor susceptibilidad, o bien se debe realmente a

un mayor consumo. En todo caso el patrón prototípico de los pacientes de este análisis fue el de mujeres con daño hepatocelular con ictericia. Este perfil en el contexto de una reacción hepatotóxica es de riesgo para una evolución fulminante, como se demostró en el estudio de Andrade et al<sup>86</sup>.

Los pacientes con hepatotoxicidad por HDS y por esteroides anabolizantes tienden a ser más jóvenes frente a los casos DILI por medicamentos convencionales (en el Registro Español fueron de 48, 31 y 55 años de media, respectivamente; y en el Latinoamericano de 42, 34 y 53 años de media, respectivamente). Esto puede estar probablemente relacionado con el hecho de que sean personas más jóvenes las que consumen con más frecuencia ciertos productos como “quemadores de grasa”, sustancias para perder peso y productos bodybuilding.

Con respecto a la comorbilidad médica, en el Registro Español fue mayor en los casos por medicamentos convencionales frente a los casos por EEA, (84% vs 20%), y algo más similar en los casos por HDS (78%). En el Registro Latinoamericano la comorbilidad fue más baja, tanto en los pacientes con DILI por HDS como en los debidos a EEA. Podemos decir, buscando un denominador común, que los casos de DILI producidos por medicamentos convencionales tuvieron lugar en pacientes con más comorbilidades, lo que no deja de ser lógico, ya que es esperable que pacientes con una o varias patologías sean tratados en nuestro entorno sanitario con uno o más fármacos.

El patrón bioquímico de hepatotoxicidad se puede clasificar en hepatocelular, colestásico o mixto. El patrón hepatocelular parece ser más frecuente en los casos de DILI por hierbas y suplementos dietéticos que en los debidos a medicamentos convencionales. En el Registro Español la frecuencia de dicho patrón fue de un 94% por HDS frente a un 63% por medicamentos convencionales, y en el Registro Latinoamericano de un 62% por HDS vs un 54% por medicamentos convencionales. En comparación con otros Registros internacionales, se observa también el predominio de tipo de daño hepatocelular, tanto en DILIN, como en los estudios prospectivos de Korea<sup>100</sup> y de Singapur<sup>99</sup>, con porcentajes de dicho patrón del 63%, 78% y 74%,

respectivamente. Esta presentación clínica tiene implicaciones en el pronóstico, ya que el patrón hepatocelular se ha asociado con un desenlace más grave<sup>86,87</sup>. Hyman Zimmerman<sup>85</sup>, ya observó que la combinación de lesión hepatocelular y de ictericia se asociaba con un mal pronóstico y con una tasa de mortalidad del 10-50% para aquellas sustancias que estaban implicadas (la denominada Ley de Hy). Esta relación del daño hepatocelular con una peor evolución se pone de manifiesto en el presente estudio (en el Registro Español el 65% de los casos cumplía la Ley de Hy) y, de hecho los casos fatales fueron más frecuente entre los casos de DILI por hierbas y suplementos dietéticos. En los Registros Español y Latinoamericano los casos de fallo hepático fulminante (FHF) de DILI por HDS representaron un porcentaje del 6% y del 20%, respectivamente. En el Registro estadounidense DILIN<sup>121</sup> se encuentra en un 8,7%, y en otros áreas y registros como el de Singapur<sup>99</sup>, está alrededor de un 4,5%. El porcentaje de trasplante hepático en los casos por HDS fue de un 3% en el Registro Español y de un 7% en el SLATINDILI, mientras que en los casos de hepatotoxicidad debidos a medicamentos convencionales fue de un 2% del total. De forma muy similar al Registro Español, en el registro DILIN<sup>97</sup> la frecuencia de trasplante hepático en los casos de DILI por HDS fue de un 3,5%, mientras que en la serie de Singapur<sup>99</sup> se situó en el 4,5%.

Todo ello pone de relieve la gravedad que puede llegar a tener el consumo de algunas plantas y suplementos dietéticos. De hecho, un estudio realizado en Estados Unidos durante un período de 10 años, ya señalaba en un relevante segundo lugar (con un 10,6% de los casos) a las HDS, los medicamentos de venta sin receta, los tratamientos para bajar de peso y las sustancias ilícitas, como causantes de fallo hepático fulminante<sup>249</sup>.

Otra complicación, esta vez asociada con los casos por EEA, parece ser el daño agudo renal. Es un hecho que la ictericia con niveles de bilirrubina total altos es un denominador común entre todos los casos DILI por EEA. Curiosamente, los pacientes que desarrollaron deterioro de la función renal tenían valores de bilirrubina total significativamente más altos que los que no lo hicieron. Además, existe una estrecha

relación, dependiente del tiempo, entre las concentraciones de bilirrubina total y la función renal, lo que sugiere un papel crucial para la bilirrubina en el desarrollo de la lesión renal. En el análisis realizado de estos casos de DILI por EEA hemos encontrado que el 30% de los pacientes desarrolló daño renal, y que éste se asoció exclusivamente al patrón colestásico. Aunque la magnitud del aumento de creatinina sérica que constituye lesión renal aguda es discutible, en el presente estudio hemos utilizado un límite restrictivo ( $>1.5$  mg/dl), lo que no excluye la presencia de disfunción renal en ciertos pacientes con creatinina sérica por niveles debajo de 1.5 mg/dl (y consecuentemente, una posible subestimación). El mecanismo por el cual se produce este daño no está claro. La disfunción renal se ha documentado en otros acontecimientos clínicos caracterizados también por altos niveles de bilirrubina total tales como ictericia obstructiva o hemólisis<sup>270,271</sup>.

La reexposición, ya sea accidental o voluntaria, se dio con más frecuencia en el consumo de HDS, con un 9% en el Registro Español y un 7% en el Latinoamericano, frente a los medicamentos convencionales (6% y 4%, respectivamente). Esto podría deberse a la escasa sospecha clínica existente por parte de los profesionales sanitarios sobre la posibilidad de la responsabilidad de los productos herbales en el desarrollo de la enfermedad hepática (o la falta de comunicación al respecto de los pacientes), lo cual deriva en la falta de diagnóstico y por tanto en la imposibilidad de prevenir o evitar nuevos episodios secundarios a la readministración de dichas sustancias<sup>272</sup>.

#### Plantas medicinales y suplementos dietéticos asociados a DILI

En cuanto a las sustancias implicadas en reacciones adversas hepáticas del presente estudio, algunas de ellas ya han sido ampliamente relacionadas con este daño hepático. Sin embargo, en las fichas técnicas de los medicamentos tradicionales a base de plantas (MTP) no se detallan las reacciones adversas asociadas a estas plantas, a pesar de que existen publicaciones de casos hepatotoxicidad.

Han sido publicados numerosos casos de hepatotoxicidad secundaria a té verde (*Camellia Sinensis*) ingeridos con fines adelgazantes, varios de ellos pertenecientes al presente estudio,<sup>182,273-285</sup>. Además, una especialidad farmacéutica que contenía el extracto etanólico de esta sustancia, Exolise®, fue retirada del mercado por la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios en Abril de 2003 debido a la notificación de 4 casos a la Agencia Española de farmacovigilancia y 9 en Francia<sup>184</sup>. Comúnmente se ha atribuido hepatotoxicidad a su extracto etanólico y en menor medida a la «camilina» o polvo de hojas de té trituradas (Arkocapsulas®). Sin embargo, desde su retirada, se han seguido comunicando casos de daño hepático secundario a otras formas de *Camellia sinensis* como las infusiones<sup>276,277</sup>. Su toxicidad para explicar el daño hepático ha sido demostrada en estudios con animales<sup>278</sup> y por la reexposición positiva en casos de pacientes<sup>182,183</sup>. En este estudio se registraron dos casos por reexposición.

Otros productos asociados con numerosos casos de hepatotoxicidad en diferentes países son los de Herbalife®, varios suplementos nutricionales utilizados para diferentes indicaciones, entre las que destaca como adelgazante. En Israel<sup>211</sup> se han publicado 12 casos y 10 en Suiza<sup>210</sup>. De estos 22 pacientes, dos presentaron fallo hepático fulminante y 5 tuvieron readministración positiva<sup>286</sup>. Mientras que en España se han notificado un total de 11 casos de daño hepático secundario a este producto al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, algunos de ellos han sido publicados en la literatura<sup>287,288</sup>. Dado que la composición de los productos Herbalife® es muy diversa y que cada paciente consumía varios compuestos de la marca, es difícil determinar la causa exacta y el mecanismo de toxicidad. Los posibles mecanismos pueden ser debidos a la presencia en dichos productos de sustancias conocidas como hepatotóxicas (*Camellia sinensis* y concentrados de *Aloe vera*), la interacción entre distintos ingredientes y la contaminación o adulteración de los productos<sup>209</sup>. Sin embargo, un análisis realizado en varios países sobre casos atribuidos a estos productos demostró una fuerte conexión entre los productos de Herbalife® y lesiones hepáticas, en 16 de los 20 casos en los que no había información suficiente para realizar la escala de CIOMS/RUCAM. Aunque había un número mayor de casos que estaban disponibles para la inspección, pero con datos insuficientes para determinar la

causalidad<sup>213</sup>. Del presente estudio, 9 casos por Herbalife® fueron notificados entre ambos Registros, y con productos muy diversos de dicha marca. Además, en dos de los casos hubo reexposición y uno perteneciente al Registro Latinoamericano desarrolló fallo hepático fulminante con éxitus.

Entre los casos más graves que dieron lugar a fallo hepático fulminante con trasplante y/o fallecimiento se encuentran asociados a *Chelidonium majus*, *Garcinia cambogia*, Trim-fast® y Lipodex®. Existen estudios en la literatura que confirman la toxicidad hepática de *Chelidonium majus*<sup>190</sup>, cuyo componente tóxico parecen ser los alcaloides que contiene. En cuanto al Trim-fast®, la FDA detectó que el producto estaba adulterado con el principio activo sibutramina<sup>290</sup> (retirado en 2010 por la EMA y la FDA por riesgos cardiovasculares)<sup>291</sup>, y debido al contenido en plantas medicinales se distribuye como HDS. Respecto a la toxicidad por *Garcinia cambogia*, se han encontrado casos de DILI publicados en asociación con otras plantas (Hydroxycut®), y recientemente ha sido publicado un caso de daño hepático atribuido a dicha planta y en la que se requirió trasplante hepático<sup>292</sup>.

El producto Hydroxycut® es un suplemento dietético que incluye una mezcla de diversas hierbas que pretenden mejorar la capacidad para perder peso. Varios casos de hepatotoxicidad asociado a dicho producto han sido descritos en la literatura<sup>214,215</sup>. El componente tóxico responsable puede ser debido a *Camellia sinensis* presente en el producto<sup>216</sup>. En mayo de 2009, la FDA emitió una advertencia para dejar de usar productos de Hydroxycut® (la composición antes del 2009 contenía una combinación de *Garcinia cambogia* y *Camellia sinensis*), que fue seguido de una retirada voluntaria de todos sus productos por el fabricante. Posteriormente, una nueva formulación de Hydroxycut® ha sido desarrollada y esta siendo comercializada<sup>293</sup>. En el Registro SLATINDILI se ha notificado un caso por este producto.

Las reacciones adversas hepáticas secundarias a la ingesta de cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*), han sido descritas y declarados como ilegales por la AEMPS algunos productos que contenían dicha sustancia. Esta planta es muy utilizada como laxante. Uno de los ingredientes de este remedio son los glucósidos antracénicos, los cuales se han descritos como causantes de lesión hepática crónica<sup>187</sup>. En el Registro

Español se notificaron dos casos de pacientes mujeres con daño hepatocelular. El caso de hepatotoxicidad secundaria a Copalchi® ha sido publicado previamente junto con otros cuatro casos, habiéndose encontrado además otras seis notificaciones en la literatura<sup>202</sup>.

La planta medicinal *Cassia angustifolia* (senna) es un producto indicado para el estreñimiento debido a sus propiedades laxantes. Hasta la fecha han sido publicados cuatro casos de lesión hepática secundaria a la ingesta de senna, dos de ellos con readministración positiva<sup>182,294-297</sup>. La hepatotoxicidad de este producto podría ser debido a su contenido en senósidos, los alcaloides le confieren sus propiedades laxantes y son convertidos a antrón por las bacterias intestinales, sustancia similar al dantrón cuyo potencial hepatotóxico está demostrado<sup>298</sup>. Solo se ha registrado un caso por esta planta en el Registro Español.

*Valeriana officinalis* (valeriana), que se encuentra en preparaciones para calmar la ansiedad, ha sido señalada como posible causante de una serie de cuatro casos de hepatitis aguda, uno de los cuales cursó con insuficiencia hepática aguda, encefalopatía y fibrosis hepática<sup>201</sup>. Dos casos fueron notificados al Registro Español.

Otros casos descritos previamente por hepatotoxicidad se asociaron a las plantas *Aesculus hippocastanum*<sup>299</sup> y *Centella asiática*. Esta última también tuvo una reexposición positiva<sup>188</sup>.

*Echinacea purpurea*, usada como inmunoestimulante, explica su mecanismo tóxico por la posible interacción con el citocromo P450<sup>204</sup>. Un caso con daño hepático mixto fue notificado al Registro SLATINDILI.

*Serenoa repens*, usada para la hiperplasia prostática benigna, produce daño hepatocelular con características autoinmunes<sup>236</sup>. Los fitoestrógenos (isoflavonas y Phyto soya®), empleados para la mejora de los síntomas de la menopausia, con un caso descrito en la literatura<sup>237</sup>. La planta medicinal *Thevetia peruviana*, que fue retirada en México por COFEPRIS<sup>238</sup> en 2008. Todos ellos han sido asociados a casos de daño hepático, siendo incluidos en el Registro Español.

Recientemente la FDA ha detectado el isómero  $\beta$ -anfetamina metilfeniletilamina (BMPEA) en suplementos dietéticos (Chitosan®) que contenían *acacia rigidula*. Estos consumidores han estado expuestos a dosis farmacológicas de un isómero de anfetamina que carece de evidencia de seguridad en los seres humanos<sup>298</sup>. En el presente estudio se notificaron dos casos DILI en ambos Registros. De la misma forma se han registrado dos casos por *Equisetum arvense*, que además presenta algún caso descrito en la literatura<sup>300</sup>.

La planta medicinal *Ruta graveolens* a la que se le atribuyen propiedades benéficas en medicina tradicional (antinocectivo, antiinflamatorio, fungicida, herbicida y citotóxico), ha demostrado que también puede producir efectos adversos. Los hallazgos descritos en un estudio realizado por Serrano-Gallardo<sup>301</sup> en 2013, demostraron que la exposición al extracto acuoso de *R. Graveolens*, produce alteraciones histológicas severas en el hígado de ratas Wistar. En el presente estudio solo se ha notificado un caso DILI en el Registro SLATINDILI, es más destacado su mayor uso en México.

Por último, otros casos incluidos en ambos Registros fueron *Ginkgo biloba*, *Glycyrrhiza glabra* y *Monascus purpureus*, con casos de toxicidad hepática descritos<sup>194,302</sup>.

Aunque es difícil sacar conclusiones claras o derivar en recomendaciones, sí es oportuno recordar la importancia de la identificación de todos los productos ingeridos por los pacientes con daño hepático y recalcar la necesidad de tener en mente estos productos como posible causa de lesión hepática.

El creciente consumo de plantas medicinales, los riesgos e incertidumbres acerca de sus efectos farmacológicos y la posibilidad de aparición de interacciones con otros medicamentos deben hacer cambiar la mentalidad sobre el modo de registrar el consumo de estos productos en la historia clínica y su consideración como posibles causantes de efectos adversos. Es más, la posibilidad de llegar a detectar los episodios de hepatotoxicidad secundarios a sustancias herbales dependerá en gran medida de la sospecha clínica y de la correcta anamnesis realizada<sup>303</sup>.

### HDS: problemas de clasificación, identificación y de calidad

La presentación de lesión hepática de muchos medicamentos ha sido bien descrita en la literatura médica (LiverTox website<sup>139</sup>). Tales descripciones ayudan al clínico a sospechar y a establecer con más seguridad la asociación entre el daño hepatotóxico y el fármaco. Sin embargo, el fenotipo de daño hepático debido a HDS no está tan bien descrito. Existen muchas causas que dificultan el estudio de las características clínicas del daño hepático por HDS.

Incluso en aquellos casos en los que una evaluación metódica ha vinculado una planta o suplemento a un determinado tipo de lesión, la gran variedad de productos naturales impide una asociación causal inequívoca de un ingrediente en particular o de una determinada combinación de ingredientes. Por ejemplo, la inclusión de un ingrediente no etiquetado podría llegar a ser un constituyente dañino por su adulteración<sup>304</sup>. Se dispone de datos en la literatura científica sobre la adulteración de HDS con productos farmacéuticos, microorganismos<sup>209,305</sup>, metales pesados<sup>173,306</sup> y productos botánicos o químicos sin etiquetar. Por ejemplo, el principio activo sildenafil se ha identificado en muchos productos comercializados como *complementos alimenticios* indicados para mejorar el rendimiento sexual<sup>307,308</sup>. Algunas plantas también pueden aparecer en productos HDS sin haber sido correctamente etiquetadas; de hecho, en un análisis de DILIN se encontró que un 40% de productos HDS no incluía en sus etiquetados el extracto de té verde (o cualquiera de sus componentes, las catequinas), cuando sí contenían dichos productos<sup>309</sup>. Otros trabajos más recientes demuestran que la codificación de la secuencias genéticas de hierbas medicinales a través del código de barras podría ser de gran valor para verificar ingredientes de HDS y detectar una posible adulteración<sup>310</sup>.

Existen por tanto varios problemas asociados: por un lado, composiciones desconocidas en ingredientes derivados de plantas, así como subtipos y cantidades no identificadas de estas sustancias; por otro lado, posibles contaminaciones; y, por último, lo que en nuestro entorno está siendo un problema emergente, adulteraciones y falsificaciones. Todo ello se ve complicado además con las diferencias existentes en cuanto a la nomenclatura y clasificaciones de estos productos en los disitntos países.

Es importante conocer y discernir si en un estudio sobre HDS sólo se incluyen plantas medicinales y suplementos dietéticos, o si además bajo este mismo paraguas de las HDS se incluyen sustancias como los esteroides anabolizantes (en base a su discutible papel como suplemento o complemento dietético). En nuestra opinión, este grupo debería ser siempre diferenciado o considerado aparte, puesto que realmente no se trata de productos naturales sino de medicamentos de origen químico, englobados en ocasiones dentro de los HDS, no por su naturaleza ni origen, sino desde el punto de vista de su consideración y venta como complemento alimenticio.

### Medicamentos ilegales vendidos como HDS o Complementos Alimenticios

A propósito de los esteroides anabolizantes, merece la pena revisar el tema de los medicamentos ilegales, motivo de preocupación y de la puesta en marcha de diversas iniciativas por parte de las Agencias Reguladoras.

En virtud de las competencias que tiene legalmente atribuidas por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamento y productos sanitarios<sup>13</sup>, le corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios determinar cuándo un producto debe ser considerado como medicamento y adoptar las medidas oportunas para garantizar la protección de los consumidores en el caso de que este medicamento no cumpla los requisitos legales establecidos. La adquisición de medicamentos fuera de los canales legales (oficinas de farmacia y servicios de farmacia), como la que puede efectuarse a través de páginas web ilegales, pone en riesgo la salud del consumidor. En este entorno, la Agencia, desarrolla las tareas de supervisión y control, dentro de su ámbito de competencias y lleva a cabo actuaciones contra webs que venden u ofertan ilegalmente medicamentos.

Aunque dentro de la definición de medicamentos ilegales se encuentran los medicamentos falsificados (ausencia del principio activo indicado, dosificación incorrecta del mismo, sustitución por otro principio activo diferente o presencia de sustancias tóxicas en el fármaco), mucho menos frecuentes en España, centramos esta

revisión en los que nos conciernen: aquellos que se venden como complementos alimenticios.

Al realizar un análisis sobre las notificaciones de retiradas de medicamentos de uso humano ilegales por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, hemos encontrado que en un gran número de productos registrados bajo la denominación de *complemento alimenticio* se incluían principios activos no declarados. En la siguiente tabla (tabla 35) se han ordenado en cuatro grupos (bodybuilding, productos de la esfera sexual, adelgazantes y otros) todas las retiradas de estos productos ilegales desde la puesta en marcha de estas notificaciones en el año 2007 y hasta la actualidad (2015). Como puede comprobarse, la mayor parte de ellos se venden como complemento alimenticio, y la puesta en conocimiento de la naturaleza ilegal del producto o denuncia ha podido originarse en diversas fuentes, la más importante SEPRONA (Servicio de Protección de la Naturaleza) de la Guardia Civil, pero también Policía Nacional y Municipal, Consejerías, Departamentos de Salud de las Comunidades Autónomas y Centros de Farmacovigilancia. En concreto, como notas de Farmacovigilancia se han publicado alertas como la notificación de alteraciones hepáticas asociadas al consumo de productos Herbalife<sup>®288</sup>; la suspensión de comercialización de Exolise<sup>®184</sup> (extracto de *Camelia sinensis*, té verde), también por la aparición de varios casos de reacciones hepatotóxicas; la comunicación del riesgo de aparición de lesiones hepáticas agudas por los productos que contienen *Cimifuga racemosa* (nota enviada desde el Comité de Plantas Medicinales de la Agencia Europea); y, más recientemente, la retirada de varios productos que contenían metilepitioestanol (Episdrol<sup>®</sup>, Epistane<sup>®171</sup> y Havoc<sup>®311</sup>) tras la comunicación a los Servicios de Farmacovigilancia de episodios de hepatotoxicidad en forma de cuadros colestásicos. Estos productos se presentaban como complementos alimenticios, pero la inclusión de dicho principio activo les confiere la condición de medicamento. Su consumo estaba destinado al entorno del fisiculturismo para aumentar la masa y fuerza muscular, pero su uso se asocia, no sólo a lesiones hepáticas, sino también a alteraciones cerebrovasculares, daño renal y embolia pulmonar. Teniendo en cuenta por tanto que se trata de medicamentos que no han sido objeto de evaluación ni autorización previa a su comercialización por parte de la autoridad sanitaria, y estando

su presencia asociada al mercado ilegal, la AEMPS ha establecido la prohibición de su comercialización y la retirada de todos los ejemplares de estos productos.

A pesar de que son muy numerosas las retiradas de productos destinados al bodybuilding, así como de los adelgazantes, el mayor número de denuncias y de retiradas en nuestro país se corresponden con los *complementos alimenticios* empleados para la impotencia sexual, particularmente los inhibidores de la fosfodiesterasa-5. En estos casos, bajo nombres de fantasía muy sugerentes, se incluyen estos principios activos no incluidos ni declarados en la composición que figura en su etiquetado.

La principal ruta de venta de todos estos productos son páginas web ilegales, lo que hace que el comercio electrónico este creciendo de forma sostenida. La AEMPS participa activamente en actuaciones sobre venta ilegal de medicamentos a través de Internet en el ámbito internacional, principalmente en el marco de la operación Pangea. Estas actuaciones se realizan en coordinación con los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado así como con otras autoridades sanitarias tanto nacionales como internacionales, ya que la cooperación en este ámbito es clave. La participación en esta operación Pangea aumenta la capacidad de identificar un mayor número de páginas que pueden ser objeto de actuaciones posteriores, lo que se ha traducido en un incremento en el número de páginas web investigadas. En el año 2013, en la operación Pangea VI se cerraron a nivel mundial más de 13.000 páginas webs y se incautaron más de 10 millones de medicamentos.

Dado el importante volumen de personas que consumen suplementos dietéticos en todo el mundo, se está debatiendo en las Agencias Reguladoras de distintos países, incluidos los Estados Unidos, sobre la necesidad de plantear reformas de cara a un mejor control de los productos ilegales y no declarados, puesto que debe velarse por la seguridad y salud de los consumidores.

Tabla 35.- Notas Informativas de la AEMPS sobre las retiradas de productos ilegales desde el año 2007.

(C.A.: complemento alimenticio)

**A. Bodybuilding**

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FECHA RETIRADA	CAUSA DE DENUNCIA	C. A.
1) Halodrol, Metasterona y Metiltestosterona 2) Metilestenbolona o Ultradro	1) Halo-plex xtreme 2) Mega-sten extreme	04/02/15	Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña	SI
Metilestenbolona o ultradro	Ultra-sten	04/02/15	Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña	SI
Metilepitiostanol	Havoc cápsulas	09/10/14	Autoridades Sanitarias de la Comunidad Autónoma de Andalucía	SI
Dymethazyne	Dymethaberr y Steel Crushers comp	04/02/14	Policia Municipal de Madrid	SI
Metilepitiostanol	Epistabol	16/01/14	Cuerpo Nacional de Policía de Madrid	SI
Metilepitiostanol	Epistane 18	20/12/13	Denuncia (venta por internet)	SI
Halodrol, Metasterona y Metiltestosterona	Phreak	24/09/13	Policía Municipal de Madrid	SI
Metilepitiostanol	Episdrol/ Epistane	24/09/13	- SEFV-H - Denuncias de los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado.	SI
1) 13-etil-3-metoxigona-2,5(10)-dien-17-ona, 17 <sup>a</sup> -metil-etioalcolan-2-ene-17b-ol; Contiene también: Fenugreek seed ( <i>Trigonella Foenum-Graecum</i> )(semilla) ALA (ácido Alpha Lipoico) extracto de corteza de canela ( <i>Cinnamomum Verum</i> ), picolinato de cromo 2) Metilldrostanolona (2 a,17 a-dimethyl-5 a-androstane-3-ona-17b-ol) Estra-4,9-dien-3,17-diona; Contiene también: Fenugreek seed ( <i>Trigonella Foenum-Graecum</i> )(semilla) ALA (ácido Alpha Lipoico Acid) extracto de corteza de canela ( <i>Cinnamomum Verum</i> ) y picolinato de cromo	1) Nasty mass Inslinsified 2) Prohormon al e-pol Inslinsified	01/08/11	Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid	SI
Testosterona de propionato 5 % (solución en aceite de oliva) No contiene principio activo	Testosterona propionato 5 % (solución en aceite de oliva)	08/02/07	Consejo de Europa emitido por las autoridades Checas	

**B. Productos para la Impotencia**

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FECHA RETIRADA	CAUSA DE DENUNCIA	C. A.
Tadalafilo	Seduca Me		SEPRONA	SI
Sildenafil	Golden root complex	13/11/15	Varias denuncias	SI
Sildenafil y tadalafilo	Herbal sex pill cápsulas	04/11/15	SEPRONA	SI
Tadalafilo	Sentymax cápsulas	30/10/15	Varias denuncias	SI
Tadalafilo, Yohimbina	Pusher cápsulas	30/10/15	Varias denuncias	SI
	Aumva cápsulas			
1) y 2) Vardenafilo 3), 4), 5), 6) y 7) Tioaildenafilo 8) Aminotadalafilo	1) V-xl-gum comprimidos masticables 2) V-xl instant comprimidos 3) Mr-b cápsulas 4) Performax cápsulas 5) Horny little devil cápsulas 6) Shades of love for him cápsulas 7) Shades of love for her cápsulas 8) Hard on cápsulas	28/10/15	Varias denuncias	SI
Tadalafilo	Virilix cápsulas	27/10/15	SEPRONA	SI
Sildenafil	Best cápsulas y Zr cápsulas	27/10/15	Consejería de Sanidad de la Xunta de Galicia	SI
Tadalafilo y Sildenafil	Gold max cápsulas; Gold max blue cápsulas; Gold max pink cápsulas	19/08/15	Varias denuncias	SI
Tadalafilo	Furunbao cápsulas	30/07/15	Nota informativa por las autoridades de Portugal	NO
Bromo-avanafilo	The love granules-prema G granulado; The sensual tea tablets; The sensual tea granules	21/07/15	Varias denuncias	SI
1) Tiosildenafil 2) 4- propoxifenil-tioaildenafilo	1) Tripleamor cápsulas 2) Xixforce plus cápsulas	11/05/15	Autoridades Sanitarias Belgas	SI
Aminotadalafilo	Huang he cápsulas	06/05/15	Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña	SI
Tiosildenafil	Vigoraxia cápsulas	10/03/15	Departamento de Salud de la	SI

Discusión

			Generalitat de Cataluña	
Aminotadalafilo	Huang he cápsulas	29/12/14	SEPRONA	SI
Yohimbina	Lipo 6 black cápsulas	28/10/14	Policía Municipal de Madrid	SI
Sildenafil	Vifort vigor cápsulas	07/10/14	- SEPRONA - Consejería de Asuntos Sociales de Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha	SI
Aminotadalafilo	Gold max 5 cápsulas	30/09/14	- Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Valencia. - SEPRONA	SI
Tadalafilo	Xstrong-up for him cápsulas	29/09/14	SEPRONA	SI
Sildenafil	Megas X comprimidos y Megas X gold comprimidos	25/09/14	SEPRONA	SI
Sildenafil	Zetra cápsulas	16/09/14	SEPRONA	SI
Sildenafil	Vegetal vigra cápsulas	05/09/14	SEPRONA	SI
Tiosildenafil e Hidroxihomotiosildenafil	Piacer Power plus	05/08/14	SEPRONA	SI
Tiosildenafil e Hidroxihomotiosildenafil	Diavola power for men	11/04/14	Varias denuncias	SI
Propoxihidroxihomotiosildenafil	Haqter-Q cápsulas	07/04/14	Varias denuncias	SI AESAN
Tadalafilo, dihidroepiandrosterona berberina	Human energy 107	20/01/14	SEPRONA	SI AESAN
Yohimbina	Lipo 6	05/12/13	Por AESAN	SI
Tadalafilo	Libid-up for him	05/12/13	Varias denuncias	SI
Sildenafil	Maxman capsules	19/11/13	Cuerpo Nacional de Policía	SI
Propoxihidroxihomosildenafil	M-care	22/10/13	Una denuncia	SI AESAN
Tadalafilo	Forcex	02/08/13	Cuerpo Nacional de Policía	SI
Nortadalafilo y Pretadalafilo	Ginseng-max	01/08/13	Guardia Civil	SI
Tadalafilo	Vigomax VGMX	31/07/13	Varias denuncias	SI
Sildenafil, Tadalafilo, Vardenafilo y análogos de Sildenafil	Vigour 800	18/07/13	Cuerpo Nacional de Policía  Alerta de HMA WGEO	

Yohimbina	1) Maxhard 2) Ultimate spanish fly 3) Maxsize 4) Herbalviva 5) Viamax-maximizer 6) Max desire 60 caps	12/07/13	Cuerpo Nacional de Policía	SI
Sildenafil y derivados (Aildenafil u Homosildenafil)	Actra-SX	02/10/12	Conserjería de Sanidad de la Comunidad Valenciana	SI
Hidroxiomotiosildenafil (Tiohidroxihomosildenafil) e Hidroxihomosildenafil	Male tonic enhancer extra Strong 6 herbal capsules	03/02/12	SEPRONA	
Nitrosoprodénafil	Doimas caps	31/01/12	SEPRONA	SI
1) Tadalafilo 2) Sildenafil, Tiosildenafil, Homosildenafil, Hidroxihomosildenafil, Homotiosildenafil, Hidroxihomotiosildenafil	1) Start up for man 100% booster 18 caps 2) Ultimate v cáps	31/01/12	Conserjería de Sanidad de la Comunidad de Madrid	
Fentolamina	Passion power	19/01/12	SEPRONA	SI
1) Homosildenafil 2) Tiohomosildenafil 3) Tadalafilo 4) Sildenafil 5) Tadalafilo 6) Hidroxihomotiosildenafil y trazas de homotiosildenafil 7) Homotiosildenafil y trazas de homosildenafil 8) Tadalafilo 9) Tiohidroxihomosildenafil 10) Sildenafil 11) Nortadalafilo	1) Revit up cáps 2) Amorex café de hierbas sobras 3) Natural vital caps 4) natural power caps 5) Maxidus caps 6) Arize caps 7) Viaplus caps 8) Durafit caps 9) Erectra cáps 10) Vigorima cáps 11) Durazest cáps	13/01/12	SEPRONA	
Yohimbina	Pornstar	08/05/12	SEPRONA	SI
Sildenafil	Libidus y Ifw (libidus for woman)	11/08/11	Denuncia	SI
Hidroxiomotiosildenafil	Staminex	02/06/11	Denuncia	
1) 4-propoxi-hidroxietil-tiosildenafil Tadalafilo, Desmetil-tiosildenafil, Vardenafilo, Sildenafil 2) Tiosildenafil 3) 4-propoxi-N-hidroxietil-tiosildenafil Desmetil-tiosildenafil	1) Escimax-t 2) T-sense 3) Sexcellence	12/05/11	Denuncia	
Vardenafilo	The sensual tea – jinshenkang	18/06/10	Denuncia	SI
Sulfoaidénafil	Rock hard weekend a dietary supplement for sexual enhancement	22/12/09	De la FDA	
1) Sildenafil 2) Hidroxihomosildenafil 3) Metisosildenafil	1) Silla oral jelly 2) Libido forte 3) Libido extensión	26/10/07	Autoridades sanitarias de Bélgica	

**C. Productos para adelgazar**

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FECHA RETIRADA	CAUSA DE DENUNCIA	C. A.
Sibutramina	1) Zi xiu tan bee pollen capsule 2) Ja dera 3) 7 Days herbal slim 4) Lida dai dai hua jiao nang	17/09/13	SEPRONA	SI
Sibutramina	Zero xtreme cápsulas	03/11/15	Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid	SI
Yohimbina	Yohimbine 2.5 cápsulas	04/02/15	Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña	SI
1)Sibutramina 2) Sibutramina, Fluoxetina 3)Sibutramina, fenolftaleína 4)1-benzilpiperazina y otras piperazinas con estructuras compatibles con m-clorobenzilpiperazina, dibenzilpiperazina y trifluorometilfenilpiperazin	1) Botanical slimming 100% natural soft gel 2) Açai berry abc soft gel 3) Extra slim stronger formula caps 4) Thermogenic slim 1000 mg caps	14/11/12	SEPRONA	SI
Nuez de la india o Aleurites moluccana	Nuez de la india-magicnuez	28/05/12	Denuncia en web	
Sibutramina	1) Fruta planta 2) Reduce weight	04/10/10	Denuncia web: www.frutaplantaespana.es///xn-frutaplantae spaa-lub.es	
Extracto seco etanólico de Té verde ( <i>Camelia Sinensis</i> ) con un 25% de catecoles (galato de epigalocacetol) y 5-10 % de cafeína	Exolise (suspensión, no ilegal)	07/04/03	Notificado por 4 casos de RAM en el SEFV y 9 casos en Francia.	EFP
Guaraná, Aloe y Té verde	Herbalife: fórmulas 1, 2, 3 y 4, Herbal Aloe, Herbalifeline, Guaraná, Rose-Ox, Té aromatizado instantáneo clásico	21/04/08	<b>SEFV (nota informativa)</b>	

## D. Otros productos

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	FECHA RETIRADA	CAUSA DE DENUNCIA	C. A.
Nagabhasma MVV (ingesta de plomo)	Producto MVV	17/06/13	Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña	
Composición desconocida (análogo pirrolico)	QIAPI 1 "para el tratamiento de las enfermedades de varios órganos y sistemas humanos", "tratamiento de la psoriasis, neumonía atípica, sinusitis polipoidea", "quita el dolor por otras vías diferentes a la de los analgésicos comunes", "actúa a través de procesos metabólicos"	24/01/12	Servicio de Salud de la Comunidad Autónoma de Navarra Web: <a href="http://www.fotosintesi.shumana.com">www.fotosintesi.shumana.com</a>	
L-5 hidroxitriptófano	L-5HTP 60 CÁPSULAS	02/03/12	Denuncia	SI
Ketoconazol	Ketoconazol inmenol shampoo al 2%, Ketoconazol shampoo al 2%, Ketocol shampoo al 2%,	14/09/11	Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León	
Ibuprofeno 200 mg	Ibuprofen 200 mg	30/11/11	Instituto Nacional de Consumo, vía web: <a href="http://www.biovea.com/es/">www.biovea.com/es/</a>	
Clorito sódico	MMS (Miracle Mineral Solution)	05/10/10	Denuncias y por las autoridades sanitarias de Canadá, web: <a href="http://www.mmsmineral.com">www.mmsmineral.com</a>	
Vincamina (insuf. Vascular cerebral), Vinburnina (isuf. cerebrovascular), Vinpocetina (Tto. de síntomas de deterioro cognitivo relacionados con patología vascular cerebral)	No-xplode (complemento alimenticio para las funciones mentales, sobre el realzamiento cognitivo)	07/11/08	Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid	
Gluconato de Litio 4mg/ml	Oligoglucol Litio	12/06/08	Servicio de Asistencia Sanitaria del Departamento de Salud de la Comunidad de Navarra	
<i>Harpagophytum procumben</i> , <i>Echinacea angustifolia</i> , <i>Hypericum perforatum</i> y <i>Hammamelis virginiana</i>	Ungüento amarillo 2000	13/03/08	Subdirección Gral. Control Farmacéutico y Productos Sanitarios de la Conserjería de	

			Sanidad de la Comunidad de Madrid
Triclosán	Mexana polvo medicinal	15/02/08	
1) Varias plantas con acción farmacológica y "Atractyloides", que se encuentra en el anexo de la Orden SCO/190/2004 ( <i>Sophora Flavescens</i> , <i>Zingerone</i> , <i>Honokiol</i> , <i>Green Tea</i> , <i>L-theanine</i> , <i>Schizandra</i> , <i>Siberian Ginseng</i> , <i>L-arginine</i> , <i>Mucuna Pruriens</i> , <i>Epimedium</i> , <i>Maca</i> , <i>Eurycoma Longifolia</i> , <i>Tribulus Terrestris</i> , <i>Cnidium Monnier</i> , <i>Butea superba</i> , <i>Cistanches</i> ) 2) Nitrito de isobutilo (aumentar el placer sexual, "Popper")	1) Viamax Power Tabs (Incrementa el deseo, la sensibilidad en la zona vaginal y le intensifica el orgasmo, estimula y le ayuda a sentir placer) 2) Los productos: Rush, Liquid Gold, Reds, Ram, para inhalación en frascos de 9 ml	12/11/07	SEPRONA
Extracto de raíz de <i>Cimifuga racemosa</i>	Aquicimix 120, 180, 60 comprimidos; Avala 6,5mg 30, 60 capsulas; Climadonna 6,5mg 30, 60 capsulas; Extracto de Cimifuga Alacan 120, 180, 60 comprimidos; Fluxilan 6,5mg 120,180, 60 comprimidos; Iodocafedrina 100 g solución; Menofem 60 comprimidos; Remifemin 20mg 100, 200, 60 comprimidos; Ymea 30, 60 comprimidos recubiertos	20/07/06	La AMPS ha recibido información del Comité de Plantas Medicinales de la EMA

### Fortalezas y debilidades del estudio

Como para cualquier otro tipo de estudios, debemos asumir ciertas limitaciones y la posibilidad de sesgos. Un registro de casos de hepatotoxicidad depende de la sospecha de los mismos, de su confirmación diagnóstica y, en último término, de la voluntad de notificación. Por todo ello, no podemos hablar de incidencias reales y se entiende la posibilidad de infraestimación, sobre todo cuando se trata del consumo de plantas medicinales y otros suplementos. Asimismo, debe asumirse también cierto sesgo de clasificación relacionado con las dificultades de imputabilidad que implican algunos casos, a veces de causalidad doble o dudosa. Debe tenerse en cuenta que la escala de CIOMS, empleada como instrumento para establecer causalidad, presenta ciertas debilidades, fundamentalmente en la valoración de los casos por HDS. Por

ejemplo, el ítem sobre si la información sobre daño hepático está en ficha técnica, no aplica en estos casos por carecer estos productos de dicho documento oficial, lo que le resta un punto en su aplicación. Son por tanto escalas que se desarrollaron sobre los casos producidos por medicamentos convencionales.

No obstante, debemos señalar que los registros que han servido de fuente de datos para este trabajo se comportan como la herramienta metodológica más efectiva en la detección de los casos de daño hepático y, secundariamente, como información imprescindible destinada a estimar y predecir el perfil de los factores de riesgo de severidad. Todo ello de considerable relevancia clínica. Tanto el Registro Español como el Latinoamericano cuentan con la colaboración de profesionales relacionados con la hepatotoxicidad y sus bases de datos son de una gran calidad, con recogida amplia y longitudinal de toda la información necesaria para poder evaluar los casos y profundizar en los posibles factores pronósticos.

El trabajo se ha visto enriquecido con una rigurosa revisión de los aspectos regulatorios de las plantas medicinales y otros suplementos frente a los medicamentos, y se ha realizado de forma comparada con otros países. Consideramos que esto era necesario dada la importante confusión terminológica y las diferencias en calidad y rigor científico que todas estas consideraciones conllevan (como por ejemplo la mencionada carga de la prueba en caso de problemas de seguridad). También se ha realizado una profunda revisión de las plantas medicinales que originan daño hepático según la literatura, algo que se ha representado de forma ordenada y tabulada. Y, por último, derivado de la relación que los esteroides anabolizantes tienen con la venta de productos ilegales y con las alertas de farmacovigilancia por daño relacionado con HDS, nos pareció de interés completar esta información presentando todos los datos de retiradas desde el comienzo del recorrido de esta iniciativa de la AEMPS; información que puede ser complementaria y ayudar de algún modo a comprender el contexto global de consumo de todos estos productos.



# VI. CONCLUSIONES





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **VI. CONCLUSIONES**

1.- Según los datos derivados de los Registros Español y Latinoamericano de Hepatotoxicidad, el daño hepático por hierbas y suplementos dietéticos afecta principalmente a mujeres jóvenes, predominando el daño hepatocelular y siendo frecuente la re-exposición inadvertida.

2.- Frente a los casos de DILI por medicamentos convencionales y esteroides anabolizantes, los casos de hepatotoxicidad debidos a productos de herboristería presentan valores más elevados de transaminasas y una mayor gravedad llegando hasta un 20% en el Registro Latinoamericano de Hepatotoxicidad.

3.- Los preparados herbales que con más frecuencia producen hepatotoxicidad en nuestro medio son *Camelia sinensis* y los productos de Herbalife®. Los preparados responsables de fallo hepático fulminante son *Chelidonium majus*, Trim-Fast®, *Garcinia Cambogia*, productos de Herbalife® y Lipodex®.

4.- La hepatotoxicidad por el uso ilícito de esteroides anabolizantes ha experimentando un incremento progresivo en los últimos años en ambos Registros. Los casos de daño hepático por estos productos son más frecuentes en hombres jóvenes y presentan un fenotipo distintivo que se caracteriza por incrementos muy marcados de los valores séricos de bilirrubina total, independientemente del tipo de daño hepático. El daño renal agudo se asocia al daño colestásico con niveles de bilirrubina elevados.

5.- Es necesaria una mayor concienciación y una regulación más estricta para prevenir reacciones hepáticas adversas severas por hierbas y suplementos dietéticos.



# VII. BIBLIOGRAFÍA





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**VII.- BIBLIOGRAFÍA**

1. Calvó i Colomer J. Toxicidad en fitoterapia: un importante objeto de estudio. *Farmacia Profesional*. 1998;12(10):82-84.
2. World Health Organization. WHO traditional medicine strategy 2002–2005. Geneva: WHO; 2002.
3. World Health Organization. WHO traditional medicine strategy 2014–2023. Geneva: WHO; 2013.
4. World Health Organization. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/>. Acceso Mayo 9, 2014.
5. Schmitt J, Ferro A. Nutraceuticals: is there good science behind the hype? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):585-7.
6. DeFelice ST. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. *Trends in Food Science & Technology* 1995;6:59-61.
7. World Health Organization. National Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines – Report of a WHO Global Survey. Geneva: WHO; 2005. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js7916e/> Acceso Mayo 9, 2014.
8. Carretero Colomer M. El regreso de las plantas medicinales. *Hefame*. 1998; (febrero):75-80.
9. Vidal Casero MC. El desarrollo de la legislación sobre plantas medicinales en la comunidad europea y su incorporación en el ordenamiento jurídico Español. Su problemática. *DS Vol. 11, Núm. 1, Enero-Junio 2003*.
10. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *BOE* núm. 267, de 7 de noviembre de 2007, páginas 45652 a 45698. Disponible en: [www.boe.es](http://www.boe.es) › *BOE* › 07/11/2007. Acceso Mayo 12, 2014.
11. Diario Oficial de la Unión Europea. Directiva 2004/24/CE Del parlamento europeo y del consejo de 31 de marzo de 2004 por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. 30.04.2004. L 136/85. Disponible en: [ec.europa.eu/health/files/eudralex/](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/)

- vol-1/...2004\_24/dir\_2004\_24\_es.pdf. Acceso Mayo 12, 2014.
12. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 2001/83/CE Del parlamento europeo y del consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. 28.11.2001. L 311/67. Disponible en: [www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf](http://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf). Acceso Mayo 12, 2014.
  13. Boletín Oficial del Estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178 de 27 de julio de 2006. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>. Acceso Mayo 12, 2014.
  14. Boletín Oficial del Estado. Ley 66/1997, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social. BOE núm. 313, de 31 diciembre de 1997, páginas 38517 a 38616. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1997/12/31/pdfs/A38517-38616.pdf>. Acceso Mayo 12, 2014.
  15. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 204/2010, de 26 de febrero, por el que se modifica el Real Decreto 1041/2009, de 29 de junio, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Política Social y se modifica el Real Decreto 438/2008, de 14 de abril, por el que se aprueba la estructura orgánica básica de los departamentos ministeriales. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2010/03/11/pdfs/BOE-A-2010-4052.pdf>. Acceso Mayo 12, 2014.
  16. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/09/23/pdfs/BOE-A-2011-15044.pdf>. Acceso Mayo 12, 2014.
  17. Boletín Oficial del Estado. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE núm. 306 de 22 de diciembre de 1990, páginas 38228 a 38246. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/días/1990/12/22/pdfs/A38228-38246.pdf>. Acceso Mayo 14, 2014.
  18. Boletín Oficial del Estado. Orden SCO/190/2004, de 28 de enero, por la que se establecía la lista de plantas cuya venta al público quedaba prohibida o restringida por razón de su toxicidad. BOE núm. 32, de 6 de febrero de 2004, páginas 5061 a 5065. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2004/02/06/pdfs/A05061-05065.pdf>. Acceso Mayo 14, 2014.
  19. Audiencia Nacional. Sala de lo Contencioso. Madrid. Sección 4.ª de 27 de junio de 2005. Nº de Recurso: 270/2004.

20. Boletín Oficial del Estado. Orden Ministerial de 3 de octubre de 1973, por la que se establece un registro especial para los preparados de especies vegetales medicinales. BOE núm. 247, de 15 octubre [RCL 1973, 1862]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/plantasMed/derogada/rcl\\_1973\\_1862.pdf](http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/plantasMed/derogada/rcl_1973_1862.pdf). Acceso Mayo 14, 2014.
21. Vlietinck A, Pieters L, Apers S. Legal requirements for the quality of herbal substances and herbal preparations for the manufacturing of herbal medicinal products in the European union. *Planta Med.* 2009 Jun;75(7):683-8.
22. Calapai G. European legislation on herbal medicines: a look into the future. *Drug Saf.* 2008;31(5):428-31.
23. Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos. DO nº L 214 de 24. 8. 1993, p. 1. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/reg\\_1993\\_2309/reg\\_1993\\_2309\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_es.pdf). Acceso Mayo 15, 2014.
24. American Botanical Council. Available at: <http://cms.herbalgram.org/commissione/history.html>. Acceso Julio 6, 2015.
25. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Disponible en: <http://escop.com/publications>. Acceso Mayo 6, 2014.
26. World Health Organization. Essential Medicines and Health Products Information Portal. Available at: <http://www.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js14213e/>. Acceso Mayo 6, 2014.
27. European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000122.jsp&mid=WC0b01ac0580028e7d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000122.jsp&mid=WC0b01ac0580028e7d). Acceso Mayo 6, 2014.
28. Diario Oficial de la Unión Europea. Decisión de la Comisión de 21 de noviembre de 2008 por la que se establece una lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de estos, para su uso en medicamentos tradicionales a base de plantas. 6.12.2008. L 328/42 (2008/911/CE). Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008D0911&from=EN>. Acceso Mayo 9, 2014.
29. European Commission. DG Health and Food Safety. Public health. Medicinal products for human use. Herbal Medicinal Products. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index_en.htm). Acceso Mayo 9, 2014.

30. Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 10 de junio de 2002 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios sobre complementos alimenticios. DO L 183 de 12.7.2002, p. 51. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002L0046:20111205:ES:PDF>. Acceso Mayo 9, 2014.
31. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (CE) nº 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. 30.12.2006. L 404/9. Disponible en: <http://www.boe.es/doue/2006/404/L00009-00025.pdf>. Acceso Mayo 9, 2014.
32. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. BOE núm. 244, de 9 de octubre de 2009. Sec. I. p 85370 Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/10/09/pdfs/BOE-A-2009-16109.pdf>. Acceso Mayo 19, 2014.
33. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 3176/83, de 16 de noviembre, por el que se establece la reglamentación técnico-sanitaria para la elaboración, circulación y comercio de especies vegetales para infusiones de uso en alimentación. BOE núm. 310 páginas 34960 a 34962. Disponible en: [http://campus.usal.es/~terapiasnaturales/documentos/REAL%20DECRETO%203176-83%20\(BOE%2028-12-83\).pdf](http://campus.usal.es/~terapiasnaturales/documentos/REAL%20DECRETO%203176-83%20(BOE%2028-12-83).pdf). Acceso Mayo 19, 2014.
34. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1354/1983, de 27 de abril, por el que se aprueba la reglamentación técnico sanitaria para la circulación y comercialización de Té y derivados. BOE núm. 126, de 27 de mayo de 1983. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/pdf/1983/BOE-A-1983-15103-consolidado.pdf>. Acceso Mayo 19, 2014.
35. The Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA). Disponible en: <http://www.health.gov/dietsupp/ch1.htm>. Acceso Mayo 10, 2014.
36. Food and Drug Administration. Food guidance documents. Disponible en: <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/default.htm>. Acceso Mayo 20, 2014.
37. BlueCross BlueShield. Minnesota. Disponible en: <http://healthandwellness.bluecrossmn.com/Search/85,P00181>. Acceso Mayo 20, 2014
38. Navarro VJ, Seeff LB. Liver injury induced by herbal complementary and alternative medicine. Clin Liver Dis. 2013 Nov; 17(4):715-35.

39. Argentina. Resolución N° 1817/2013 Ministerio de Salud. Regulación de la importación, elaboración, fraccionamiento, depósito, comercialización y publicidad, en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las preparaciones de drogas vegetales y los medicamentos fitoterápicos y las personas físicas y jurídicas intervinientes en dichas actividades. B.O. N° 32.758, 05/11/2013. Buenos Aires, 30/10/2013. Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/220000224999/221758/norma.htm>. Acceso Febrero 10, 2015.
40. Argentina. Decreto n° 1490/92 por el que se crea la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.), como organismo descentralizado que actúa en la órbita de la Secretaría de Salud, hoy Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias del Ministerio de Salud y Ambiente. Bs. As., 20/8/92. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/NormasGenerales/Decreto\\_1490-1992.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/NormasGenerales/Decreto_1490-1992.pdf). Acceso Febrero 10, 2015.
41. Bolivia. Resolución Ministerial n° 0013 (16-01-2001) que regula el comercio, registro y expendio de Medicamentos Naturales, Tradicionales y Homeopáticos. Disponible en: <http://unimed.minsalud.gob.bo/reg-far/14.htm>. Acceso Febrero 10, 2015.
42. Bolivia. Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud (UNIMED). Disponible en: <http://unimed.minsalud.gob.bo/unimed/organizacion.htm>. Acceso Febrero 10, 2015.
43. Brasil. Resolución de RDC N° 26 DE 13 de mayo 2014 Provee para el registro de medicamentos a base de hierbas y el registro y notificación de los productos tradicionales a base de plantas. Disponible en: <http://portal.crfsp.org.br/juridico-sp-42924454/legislacao/5496-resolucao-rdc-26-13-maio.html>. Acceso Febrero 10, 2015.
44. Brasil. Diario Oficial de la Unión (27 de enero de 1999). Ley n° 9782, de 26 de enero de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponible en: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm). Acceso Febrero 10, 2015.
45. Brasil. Portaria interministerial No- 2.960, de 9 de dezembro de 2008 aprova o Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. Disponible en: [http://www.plantasmedicinales.org/archivos/brasil\\_\\_\\_portaria\\_n\\_2960\\_boletin\\_oficial\\_2008.pdf](http://www.plantasmedicinales.org/archivos/brasil___portaria_n_2960_boletin_oficial_2008.pdf). Acceso Febrero 10, 2015.
46. Colombia. Resolución N° 2009025533 del 28 de agosto de 2009, mediante la cual se establecen pautas para la reclasificación de algunos productos a Suplementos

- Dietarios. Disponible en: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/suplementos\\_dietarios/resoluciones/resolucion2009025533.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/suplementos_dietarios/resoluciones/resolucion2009025533.pdf). Acceso Febrero 12, 2015.
47. Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Disponible en: <https://www.invima.gov.co>. Acceso Febrero 12, 2015.
48. Cuba. Soler Cardoso BA y Porto Verdecia M Experiencia cubana en el estudio y aplicación de medicamentos herbarios. *Rev Cubana de Plant Med* 1997;2(1):30-34.
49. Cuba. Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu>. Acceso Febrero 12, 2015.
50. Chile. Diario Oficial de la Republica de Chile. Decreto Supremo Nº 3/2010 aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano. Num. 3. Santiago, 25 de Enero de 2010. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/u33/DTO%20N%203-2010%20DIARIO%20OFICIAL.pdf>. Acceso Febrero 12, 2015.
51. Chile. Mirtha Parada V., Ph.D (c). Legislación en Chile sobre fitofármacos y plantas medicinales. *Rev. Farmacol. Chile* 2012;5(2):7-11
52. Chile. Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED). Disponible en: [http://www.ispch.cl/anamed\\_](http://www.ispch.cl/anamed_). Acceso Febrero 12, 2015.
53. Ecuador. Registro Oficial Nº 308 , de Lunes 11 de agosto de 2014, por el que se establece expedir el reglamento sustitutivo para la obtención del registro sanitario y control de productos naturales procesados de uso medicinal y de los establecimientos en donde se fabrican, almacenan, distribuyen y comercializan. Disponible en: <http://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/09/Reglamento-de-Registro-Sanitario-y-Control-de-Productos-Naturales-Procesados-de-uso-Medicinal.pdf>. Acceso Febrero 13, 2015.
54. Ecuador. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA). Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/agencia-nacional-de-regulacion-control-y-vigilancia-sanitaria-arcsa/>. Acceso Febrero 13, 2015.
55. México. Diario Oficial de la Federación. Decreto de 1997 (7 de mayo de 1997) que reforma la Ley General de Salud, en su Capítulo VI de Medicamentos herbolarios. Disponible en: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=4877976&fecha=07/05/1997](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4877976&fecha=07/05/1997). Acceso Febrero 13, 2015.
56. México. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/cofepris/Paginas/AtribucionesFuncionesYCaracteristicas.aspx>. Acceso Febrero 13, 2015.

57. Perú. Ley N° 29459 de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (26-11-2009). Disponible en: <http://www.sismed.minsa.gob.pe/Ley29459.pdf>. Acceso Febrero 13, 2015.
58. Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe>. Acceso Febrero 13, 2015.
59. Uruguay. Litovsky M. - Farmacopea y Farmacias populares del monte: reencuentro con la memoria cultural y la espiritualidad. Ceuta. Red de Plantas Medicinales de Uruguay. Disponible en: <http://www.guayubira.org.uy/monte/seminario/ponencias/Litovsky.pdf>. Acceso Febrero 13, 2015.
60. Uruguay. Ministerio de Salud Pública (MSP). Disponible en: <http://www.msp.gub.uy>. Acceso Febrero 13, 2015.
61. Venezuela. Resolución N° 1.329 de fecha 14 de noviembre de 1995, que modifica la Resolución N°. 1.245 de fecha 25 de agosto de 1995, sobre las Normas Sanitarias para la Elaboración, Importación, Exportación, Almacenamiento, Expendio y Control de Productos Naturales con la Actividad Terapéutica. Disponible en: [http://www.plantasmedicinales.org/archivos/legislacion\\_de\\_venezuela.pdf](http://www.plantasmedicinales.org/archivos/legislacion_de_venezuela.pdf). Acceso Febrero 13, 2015.
62. Venezuela. Servicio Autónomo de Controlaría Sanitaria (SACS). Disponible en: <http://sacs.mpps.gob.ve/site>. Acceso Febrero 13, 2015.
63. Argentina. Boletín Oficial de la Republica Argentina. Disposición 1637/2001 de suplementos dietarios por el que se autoriza el listado positivo de hierbas y otros materiales de origen vegetal que podrán utilizarse como ingredientes en la composición de suplementos dietarios. Listado de hierbas cuyo uso se encuentra prohibido en la composición de los mencionados productos. Núm. 29621 1ª Sección. Martes 3 de Abril de 2001. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=01&f=20010403>. Acceso Febrero 16, 2015.
64. Argentina. Boletín Oficial de la Republica Argentina. Código alimentario argentino: Resolución conjunta 12/2003-SP-RRS y 222/2003-SAGPA. Modificación de artículo 1381, en relación con los Suplementos Dietarios. Núm. 30104. 1ª Sección. Jueves de 6 de Marzo de 2003. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=01&f=20030306>. Acceso Febrero 16, 2015.
65. Bolivia. Resolución Ministerial N° 0216 (5 Mayo 2000) de Normas farmacológicas y las Normas Terapéuticas. Disponible en [http://unimed.minsalud.gob.bo/reg-far/3\\_resolucion.htm](http://unimed.minsalud.gob.bo/reg-far/3_resolucion.htm). Acceso Febrero 16, 2015.

66. Brasil. PIOVESAN, M F. A Construção Política da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2002. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde de Pública, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2002.
67. Brasil. Portaria Nº32, de 13 de Janeiro de 1998. Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de suplementos vitamínicos e ou de minerais. Disponible en: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/23b38c80400ce15aa869ee6d6e8afaaa/Portaria+nº+32-1998+\(versão+DOU+15-01-98\).pdf?](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/23b38c80400ce15aa869ee6d6e8afaaa/Portaria+nº+32-1998+(versão+DOU+15-01-98).pdf?MOD=AJPERES) Acesso Febrero 16, 2015.
68. Colombia. República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Decreto Nº 3863 (2 de octubre de 2008) Modifica el Decreto 3249 de 2006 que reglamenta la fabricación, comercialización, envase, rotulado o etiquetado, régimen de registro sanitario, de control de calidad, de vigilancia sanitaria y control sanitario de los suplementos dietarios y se dicta otras disposiciones. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/suplementos-dietarios/decretos/DECRETO386302102008.pdf>. Acceso Febrero 16, 2015.
69. Cuba. Caldera Pinto Y. Legislación de los Complementos Alimenticios en América Latina. Disponible en: [http://infoalimentario.com/web/Infoalimentario/Documentosdeinteres/Suplementos/4-JUSTE\\_cuadernillo.pdf](http://infoalimentario.com/web/Infoalimentario/Documentosdeinteres/Suplementos/4-JUSTE_cuadernillo.pdf). Acceso Febrero 17, 2015.
70. Chile. Reglamento Sanitario de los Alimentos. Decreto Nº 977/96 (D.OF. 13.05.97): este reglamento establece las condiciones sanitarias a que deberá ceñirse la producción, importación, elaboración, envase, almacenamiento, distribución y venta de alimentos para uso humano, con el objeto de proteger la salud y nutrición de la población y garantizar el suministro de productos sanos e inocuos. Disponible en: <http://www.sernac.cl/wp-content/uploads/2012/11/reglamento-sanitario-alimentos-2011.pdf>. Acceso Febrero 17, 2015.
71. Ecuador. Reglamentos de Alimentos (Decreto ejecutivo 4114, Registro Oficial 984 de 22 de Julio de 1988). Disponible en: [http://instituciones.msp.gob.ec/dps/santo\\_domingo/images/stories/reglamento\\_de\\_alimentos.pdf](http://instituciones.msp.gob.ec/dps/santo_domingo/images/stories/reglamento_de_alimentos.pdf). Acceso Febrero 17, 2015.
72. México. Ley General de Salud (Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984; Texto vigente: Última reforma publicada DOF 20-08-2009). Disponible en: [http://docs.mexico.justia.com/federales/ley\\_general\\_de\\_salud.pdf](http://docs.mexico.justia.com/federales/ley_general_de_salud.pdf). Acceso Febrero 17, 2015.
73. Perú. Ley de Promoción de Complementos Nutricionales para el Desarrollo Alternativo Nº 27821 (2001). Disponible en: [faolex.fao.org/docs/texts/per35639.doc](http://faolex.fao.org/docs/texts/per35639.doc). Acceso Febrero 17, 2015.

74. Uruguay. Decreto Nº 521/84 de 22/11/84 publicado en diario oficial 21895 de 21/1/88 se reglamenta la Ley 15.443 referente a importación, representación, producción, elaboración, y comercialización de medicamentos y demás productos afines de uso humano , que fuera inserta en la ordenanza Nº. 36/83. Disponible en: [www.inmetro.gov.br/barreirastecnicas/.../Decreto%20521\\_84.doc](http://www.inmetro.gov.br/barreirastecnicas/.../Decreto%20521_84.doc). Acceso Febrero 17, 2015.
75. Venezuela. Norma venezolana complementos alimenticio de vitaminas y minerales (COVENIN 10:12-001): establece los requisitos y características que deben cumplir los complementos alimenticios elaborados exclusivamente a partir de vitaminas y minerales. Disponible en: <http://cifar.org.ve/old/boletines/2004/enero.htm>. Acceso Febrero 17, 2015.
76. Navarro VJ & Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 2006;354:731-739.
77. Farrel GC. Hepatopatía causada por fármacos, anestésicos y toxinas. En: Sleisenger y Fordtran. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas: Fisiopatología diagnóstico y tratamiento (7ª Ed.)*. (pp. 1486-1537). Feldman, Friedman y Sleisenger Editorial Panamericana. (2004).
78. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *Journal of Hepatololgy*, 1990;11:272-276.
79. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2011;89(6):806-815.
80. Biour M, Poupon R, Grange JD & Chazouilleres O. Drug-induced hepatotoxicity. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2000;24:1052-1091.
81. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Seminar in Liver Disease*, 2002;22:145-155.
82. Davis M & Williams R. Hepatic disorders. In: Davies D.M., editor. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. (pp. 146-172) Oxford: Oxford University Press. (1977).
83. Friis H & Andreasen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *Journal of Internal Medicine*, 1992;232:133-138.
84. Pillans PI. Drug associated hepatic reactions in New Zealand: 21 years experience. *The New Zealand medical journal*, 1996;23(109):315-319.

85. Zimmerman HJ. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. (2ª Ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. (1999).
86. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*, 2005;129:512-521.
87. Björnsson E, Jerlstad P, Bergqvist A & Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2005;40:1095-1101.
88. Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, García-Cortes M, García-Muñoz B et al. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(1):116-25.
89. Bakke OM, Manocchia M, De Abajo F, Kaitin KI & Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1995;58:108-117.
90. Temple RJ & Himmel MH. Safety of newly approved drugs: implications for prescribing. *Journal of the American Medical Association*, 2002;1(287):2273-2275.
91. Watkins PB & Whitcomb RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *New England Journal of Medicine*, 1998;13:916-917.
92. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de la AEMPS sobre la actualización de la suspensión de comercialización de Sitaxentan (Thelin®). Referencia: MUH(FV)/16/2010. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHuman/seguridad/2010/NI\\_2010-16\\_sitaxentan.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHuman/seguridad/2010/NI_2010-16_sitaxentan.htm). Acceso Mayo 11, 2015.
93. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *Journal of Hepatology*, 2000;32:77-88.
94. 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 Jun;144(7):1419-25.
95. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X & Laporte JR. Grup d'Estudi Multicentric 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. *Journal of Hepatology*, 2002;37:592-600.

96. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1340-1352.
97. Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements. *Semin Liver Dis*. 2014 Mayo;34(2):172-93.
98. Bessone F, Hernández N, Sánchez 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 (abstract).
99. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedia DS, Lee Y, M Khor C et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver International*, 2007;27:465-474.
100. 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 Sep;107(9):1380-7.
101. DeLeve LD. Risk Factors for Drug-Induced Liver Disease. In: *Drug-Induced Liver Disease*. Kaplowitz N, DeLeve LD (Ed.), (pp.291-305). Informa Healthcare, New York, USA. (2007).
102. Andrade RJ, Lucena MI, Martín-Vivaldi R, Fernandez MC, Nogueras F, Pelaez G et al. Acute liver injury associated with the use of ebrotidine, a new H2-receptor antagonist. *Journal of Hepatology*, 1999;31(4):641-646.
103. Evans WE & McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *New England Journal of Medicine*, 2003;6(348):538-549.
104. Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*, 1997;26:12-21.
105. Chalasani N & Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 2010;138(7):2246-2259.
106. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A et al. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nature Genetics*, 2009; 41: 816–819.
107. Donaldson PT, Bhatnagar P, Graham J, Henderson J, Leathart JB, Pirmohamed M et al. Susceptibility to drug induced liver injury determined by HLA class II genotype. *Hepatology* 2008, 48:464A. (Abstract).
108. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):2001-9

109. Christensen K & Murray JC. What genome-wide association studies can do for medicine. *New England Journal of Medicine*, 2007;356(11):1094-1096.
110. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M & García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004;58:71-80.
111. Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortés M, García-Ruiz E, Fernández Bonilla E Vázquez L. Chronic hepatitis C, ibuprofen, and liver damage. *The American Journal of Gastroenterology*, 2002;97:1854-1855.
112. Clark CJ, Creighton S, Portmann B, Taylor C, Wendon JA, Cramp ME. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of 6 cases. *Journal of Hepatology*, 2002;36:295-301.
113. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 2003;349:474-485.
114. Pol S, Vallet-Pichard A & Fontaine H. Hepatitis C and human immune deficiency coinfection at the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Viral Hepatitis*, 2002;9:1-8.
115. Prince MI, Burt AD & Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrosis. *Gut*, 2002;50:436-439.
116. Riley TR & Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C in a case series. *The American Journal of Gastroenterology*, 1998;93:1563-1565.
117. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology*, 1999;29:1893-1899.
118. Schenker S, Martin RR & Hoyumpa AM. Antecedent liver disease and drug toxicity. *Journal of Hepatology*, 1999;31:1098-1105.
119. Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends in Molecular Medicine*, 2001;7:314-319.
120. Williams DP, Kitteringham NR, Naisbitt DJ, Pirmohamed M, Smith DA, Park BK. Are chemically reactive metabolites responsible for adverse reactions to drugs? *Current Drug Metabolism*, 2002;3(4):351-366.
121. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014;147(1):96-108.

122. Borraz Y, Fernández MC, García-Muñoz B, Romero-Gómez M, Robles M et al. Would it be desirable to modify the cut-off point for definition of chronicity in drug-induced liver injury (DILI)? (abstract). *Hepatology* 2010;52:457A.
123. Fontana R, Seeff L, Andrade RJ, Bjornsson E, Day C, Serrano J et al. Standardization of Nomenclature and Causality Assessment in Drug- Induced Liver Injury: Summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology*, 2010;52(2):730-742.
124. Aithal PG & Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut*, 1999;44:731-735.
125. Farrel G C. Drug-induced liver disease. London: Churchill Livingstone, 1994;90-99.
126. Aithal GP, Rawlins MD & Day CP. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. *British Medical Journal*, 1999;319:1541.
127. Aithal GP, Rawlins MD & Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *Journal of Hepatology*, 2000;33:949-952.
128. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2005;61:135-143.
129. Skelly MM, James PD & Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *Journal of Hepatology*, 2001;35:195-199.
130. Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology*, 2001;33:308-310.
131. Andrade RJ, Camargo R, Lucena MI & González-Grande R. Causality assessment in drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2004;3:329-344.
132. 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;135:1924-1934.
133. Danan G & Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1993;46:1323-1330.
134. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL & Camargo R. Hepatotoxicity in patients with cirrhosis, an often unrecognized problem: lessons from a fatal case

- related to amoxicillin/clavulanic acid. *Digestive Diseases and Sciences*, 2001;46:1416-1419.
135. Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L, Salmerón J, Alvarez A, Lopez-Garrido MJ et al. Trovafloxacin-induced acute hepatitis. *Clinical Infectious Diseases*, 2002;30(2):400-401.
136. Lucena MI, Andrade RJ, Fernández MC, Pachkoria K, Peláez G Durán JA, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: A prospective series from Spain. *Hepatology*, 2006;44:850-856.
137. Pérez Moreno JM, Saldana González FJ, Puertas Montenegro M & Baez Perea J. Cholestatic hepatitis caused by midecamycin. *Gastroenterology & Hepatology*, 1996;19:459-461.
138. Biour M, Poupon R, Grange JD & Chazouilleres O. Drug-induced hepatotoxicity. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2000;24:1052-1091.
139. LiverTox<sup>®</sup> Clinical and Research Information on Drug Induced Liver Injury. Disponible en: <http://livertox.nih.gov/>. Acceso Enero 13, 2014
140. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clinical Infectious Disease*, 2004;38:S44-48.
141. Carrillo-Jimenez R & Nurnberger M. Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis: a case report. *Archives of Internal Medicine*, 2000;160:553-554.
142. Schattner A, Sokolovskaya N & Cohen J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. *Journal of Internal Medicine*, 2000;247:153-155.
143. Benichou C, Danan G & Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs—II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1993;46:1331-1336.
144. Danan G & Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1993;46:1323-1330.
145. Bjornsson E & Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *Journal of Hepatology*, 2009;50:511-517.

146. Sharp JR, Ishak KG & Zimmerman HJ. Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. *Annals of Internal Medicine*, 1980;92:14-19.
147. Kramer MS. Difficulties in assessing the adverse effects of drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1981;11:105S-110S.
148. Arimone Y, Begaud B, Miremont-Salame G, Fourrier-Reglat A, Molimard M, Moore N et al. A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2006;59:308-314.
149. Maria V A J & Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 1997;26:664-669.
150. Striker BHCH. *Drug-induced hepatic injury*. (2ª Ed.). Amsterdam: Elsevier. 1992.
151. Watanabe M & Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepatology Research*, 2004;30(3):148-154.
152. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology*, 2008;48(4):1175-83.
153. Benichou C. *Adverse Drug Reactions. A Practical Guide to Diagnosis and Management*. Chichester : John Wiley & Sons. 1994.
154. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J et al. Rationale, design and conduct of the Drug Induced Liver Injury Network prospective study. *Drug Safety*, 2009;32:55-68.
155. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, Freston J, Chalasani N, Bonacini M et al. US Drug-Induced Liver Injury Network. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology*, 2010;51(6):2117-2126.
156. Navarro VB, Barnhart HX, Bonkovsky HL, Reddy KR, Seeff L, Serrano J et al. Diagnosing hepatotoxicity attributable to herbal and dietary supplements: Test-retest reliability of a novel causality assessment tool. *J Hepatol* 2012, 56: S536 (abstract).
157. Hayashi PH, Barnhart HX, Fontana RJ, Chalasani N, Davern TJ, Talwalkar JA et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). *Liver Int* 2015;35(5):1623-32.

158. Bandaranayake, W. M. Turning medicinal plants into drugs quality control, screening, toxicity, and regulation of herbal drugs. Pages 25–57 in *Modern phytomedicine*. I. Ahmad, F. Aqil, and M. Owais, eds. Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim, Germany. 2006.
159. Foster DF, Phillips RS, Hamel MB and Eisenberg DM. Alternative medicine use in older Americans. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000;48:1560–1565.
160. Huxtable RJ. The harmful potential of herbal and other plant products. *Drug Saf.* 1990;5:126–136.
161. Abbot NC and Ernst E. Patients' opinion about complimentary medicine. *Forsch. Komplementarmed.* 1997;4:164–168.
162. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jan;37(1):3-17.
163. Medina-Cáliz I, González-Jiménez 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 Suppl):S24. (abstract).
164. Bessone F, Hernandez N, Sanchez A. The Spanish–Latin American DILI Network: preliminary results from a collaborative strategic initiative. *J Hepatol* 2013;58(Suppl 1):212–213. (abstract).
165. Rietjens IM, Martena MJ, Boersma MG, Spiegelberg W, Alink GM. Molecular mechanisms of toxicity of important food-borne phytotoxins. *Mol Nutr Food Res* 2005 Feb;49(2):131-58.
166. Villela D, Kimura L, Schlesinger D, Gonçalves A, Pearson PL, Suemoto CK et al. Germline DNA copy number variation in individuals with Argrophilic grain disease reveals CTNS as a plausible candidate gene. *Genet Mol Biol.* 2013 Dec;36(4):498-501.
167. Krishnan PV, Feng ZZ, Gordon SC. Prolonged intrahepatic cholestasis and renal failure secondary to anabolic androgenic steroid-enriched dietary supplements. *J Clin Gastroenterol* 2009;43: 672–5.
168. Kafrouni MI, Anders RA, Verma S. Hepatotoxicity associated with dietary supplements containing anabolic steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 809–12.
169. Shah NL, Zacharias I, Khettry U, et al. Methasteron-associated cholestatic liver injury: clinicopathologic findings in 5 cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 255–8.

170. Yang HN, Kim DJ, Kim YM, Kim BH, Sohn KM, Choi MJ et al. Aloe-induced toxic hepatitis. *J Korean Med Sci* 2010;25(3):492–495.
171. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retirada de los productos epidrol y epistane. In: SANITARIOS) AAEDMYP ed. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad; 2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medIlegales/2013/docs/ICM\\_MI\\_09-2013-episdrol-epistane.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medIlegales/2013/docs/ICM_MI_09-2013-episdrol-epistane.pdf). Acceso Enero 14, 2014.
172. Hamouda C, Hédhili A, Ben Salah N, Zhioua M, Amamou M. A review of acute poisoning from *Atractylis gummifera* L. *Vet Hum Toxicol*. 2004 Jun;46(3):144-6.
173. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, Khouri N, Davis RB, Paquin J et al. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet. *JAMA* 2008;300(8):915–923.
174. Ernst E. Heavy metals in traditional Indian remedies. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57(12):891–896.
175. Kao WF, Hung DZ, Tsai WJ, Lin KP, Deng JF. Podophyllotoxin intoxication: toxic effect of Bajiaolian in herbal therapeutics. *Hum Exp Toxicol* 1992;11(6):480–487.
176. Ministerio de Sanidad M, Sociales e Igualdad S. AEMPS. Extracto de la raíz de “*Cimicifuga racemosa*” y lesiones hepáticas. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/Informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI\\_2006-06\\_cimicifuga.pdf](http://www.aemps.gob.es/Informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-06_cimicifuga.pdf). Acceso Enero 14, 2014.
177. European Medicines Agency. Assessment Report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/HerbalHMPC\\_assessment\\_report/2011/05/WC500106358.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/HerbalHMPC_assessment_report/2011/05/WC500106358.pdf). Acceso Enero 14, 2014.
178. Chow EC, Teo M, Ring JA, Chen JW. Liver failure associated with the use of black cohosh for menopausal symptoms. *Med J Aust*. 2008 Apr 7;188(7):420-2.
179. European Medicines Agency. Assessment report on *Peumus boldus* Molina, folium. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_HMPC\\_assessment\\_report/2009/12/WC500018102.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018102.pdf). Acceso Enero 14, 2014.
180. Piscaglia F, Leoni S, Venturi A, Graziella F, Donati G, Bolondi L. Caution in the use of boldo in herbal laxatives: a case of hepatotoxicity. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(2):236–239.
181. Sohni YR. The toxicity of *Callilepis laureola*, a South African traditional herbal medicine. *Clin Biochem* 2002;35(6):499.

182. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, et al. 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.
183. Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med* 2006;144(1):68–71.
184. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Exolise®: Extracto etanólico de camelia sinensis (té verde). Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2003/NI\\_2003-03\\_exolise.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2003/NI_2003-03_exolise.htm). Acceso Enero 13, 2014.
185. Jimenez JF, Brown AL, Arnold WC, Byrne WJ. Chronic camphor ingestion mimicking Reye’s syndrome. *Gastroenterology* 1983;84(2):394–398.
186. Uc A, Bishop WP, Sanders KD. Camphor hepatotoxicity. *South Med J* 2000;93(6):596–598.
187. Nadir A, Reddy D, Van Thiel DH. Cascara sagrada-induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3634–3637.
188. Jorge OA, Jorge AD. Hepatotoxicity associated with the ingestion of *Centella asiatica*. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97(2):115–124.
189. Sheikh NM, Philen RM, Love LA. Chaparral-associated hepatotoxicity. *Arch Intern Med* 1997;157(8):913–919.
190. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 1999;117(5):1234–1237.
191. Adachi M, Saito H, Kobayashi H, Horie Y, Kato S, Yoshioka M et al. Hepatic injury in 12 patients taking the herbal weight loss AIDS Chaso or Onshido. *Ann Intern Med* 2003;139(6):488–492.
192. 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 Nov 15;121(10):729-35177.
193. Picciotto A, Campo N, Brizzolara R, Giusto R, Guido G, Sinelli N et al. Chronic hepatitis induced by Jin Bu Huan. *J Hepatol*. 1998 Jan;28(1):165-7.

194. Yuen MF, Tam S, Fung J, Wong DK, Wong BC, Lai CL. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(8):1179–1186.
195. Shah M, Williams C, Aggarwal A, Choudhry WM. Licorice-related rhabdomyolysis: a big price for a sweet tooth. *Clin Nephrol* 2012;77(6):491–495.
196. Skoulidis F, Alexander GJM, Davies SE. Ma huang associated acute liver failure requiring liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(5):581–584.
197. 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):1062–1064.
198. Nadir A, Agrawal S, King PD, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-huang. *Am J Gastroenterol* 1996;91(7):1436–1438.
199. Furukawa M, Kasajima S, Nakamura Y, Shouzushima M, Nagatani N, Takinishi A et al. Toxic hepatitis induced by show-wu-pian, a Chinese herbal preparation. *Intern Med.* 2010;49(15):1537-40.
200. Park GJ, Mann SP, Ngu MC. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Jan;16(1):115-7.
201. MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S, Cobden I, Hayes PC. Hepatotoxicity of herbal remedies. *BMJ* 1989;299(6708):1156–1157.
202. Bruguera M, Herrera S, Lázaro E, Madurga M, Navarro M, de Abajo FJ. Acute hepatitis associated with Colpachi intake. Apropos of 5 cases. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30(2):66–68.
203. Abraham K, Wöhrlin F, Lindtner O, Heinemeyer G, Lampen A. Toxicology and risk assessment of coumarin: focus on human data. *Mol Nutr Food Res* 2010;54(2):228–239.
204. Hernández N, Sánchez A, di Pace M, Bessone F, Arrese M, Brahm JR et al. Espectro de la Hepatotoxicidad en Latinoamérica: Fundación y Resultados iniciales del Registro Español-. *Latinoamericano de Hepatotoxicidad. Gastroenterol Hepatol* 2013;36(Suppl 1):85. (Abstract).
205. Jacobsson I, Jönsson AK, Gerdén B, Hägg S. Spontaneously reported adverse reactions in association with complementary and alternative medicine substances in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(11):1039–1047.

206. Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br J Cancer* 2004;90(2):408–413.
207. Chalasani N, Vuppalanchi R, Navarro V, Fontana R, Bonkovsky H, Barnhart H et al. Acute liver injury due to flavocoxid (Limbrel), a medical food for osteoarthritis: a case series. *Ann Intern Med* 2012;156(12):857–860, W297-300.
208. Gori L, Galluzzi P, Mascherini V, Gallo E, Lapi F, Menniti-Ippolito F et al. Two contemporary cases of hepatitis associated with *Teucrium chamaedrys* L. decoction use: case reports and review of literature. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109(6):521–526.
209. Stickel F, Droz S, Patsenker E, Bögli-Stuber K, Aebi B, Leib SL. Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife contaminated with *Bacillus subtilis*. *J Hepatol* 2009;50:111–117.
210. Elinav E, Pinsker G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 2007;47(4):514–520.
211. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Criblez D, Reichen J et al. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol* 2007;47(4):521–526.
212. Manso G, López-Rivas L, Salgueiro ME, Duque JM, Jimeno FJ, Andrade RJ et al. Continuous reporting of new cases in Spain supports the relationship between Herbalife® products and liver injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(10):1080–1087.
213. Haleboua-De Marzio D, Vega M, Schifter-Weber J, Aithal GP, Andrade RJ, Bessone F et al. An International Effort to Assess Hepatotoxicity Associated with Some Herbalife® Products. *Hepatology* 2013;58(Suppl 1):383.
214. Dara L, Hewett J, Lim JK. Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World J Gastroenterol* 2008;14(45):6999–7004.
215. Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, Casper SJ, Durazo FA, Davern TJ 2nd et al. Hepatotoxicity due to hydroxycut: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010;105(7):1561–1566.
216. Fraquelli M, Colli A, Cocciolo M, Conte D. Adult syncytial giant cell chronic hepatitis due to herbal remedy.. *J Hepatol*. 2000 Sep;33(3):505-8.

217. Sinniah D, Baskaran G. Margosa oil poisoning as a cause of Reye's syndrome. *Lancet*. 1981 Feb 28;1(8218):487-9.
218. De Smet PA, Van den Eertwegh AJ, Lesterhuis W, Stricker BH. Hepatotoxicity associated with herbal tablets. *BMJ* 1996; 313(7049):92.
219. Stadlbauer V, Weiss S, Payer F, Stauber RE. Herbal does not at all mean innocuous: the sixth case of hepatotoxicity associated with morinda citrifolia (noni). *Am J Gastroenterol* 2008;103(9): 2406–2407.
220. Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, Khojasteh-Bakht SC, Oishi S, Nelson SD et al. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1996;124(8):726–734.
221. Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP. [Necrotizing hepatitis after taking herbal remedies]. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123(47):1410–1414.
222. Escher M, Desmeules J, Giostra E, Mentha G. Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *BMJ* 2001;322(7279):139.
223. Bujanda L, Palacios A, Silvariño R, Sánchez A, Muñoz C. [Kava-induced acute icteric hepatitis]. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(6):434–435.
224. Stickel F, Baumüller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK et al. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum* rhizoma). *J Hepatol* 2003;39(1):62–67.
225. Kraft M, Spahn TW, Menzel J, Senninger N, Dietl KH, Herbst H et al. [Fulminant liver failure after administration of the herbal antidepressant Kava-Kava]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126(36):970–972.
226. Thomsen M, Vitetta L, Schmidt M, Sali A. Fatal fulminant hepatic failure induced by a natural therapy containing kava. *Med J Aust* 2004;180(4):198–199, author reply 199.
227. Ulbricht C, Basch E, Boon H, Ernst E, Hammerness P, Sollars D et al. Safety review of kava (*Piper methysticum*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(4):779–794.
228. Tandon BN, Tandon HD, Tandon RK, Narndranathan M, Joshi YK. An epidemic of veno-occlusive disease of liver in central India. *Lancet* 1976;2(7980):271–272.
229. Weston CFM, Cooper BT, Davies JD, Levine DF. Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6591):183.
230. Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Veno-occlusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. *AMA Arch Pathol* 1954;57(4):285–300.

231. Stillman AS, 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.
232. Ueng YF, Hsieh CH, Don MJ. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by the natural hepatotoxin safrole. *Food Chem Toxicol* 2005;43(5):707–712.
233. Dietz B, Bolton JL. Botanical dietary supplements gone bad. *Chem Res Toxicol*. 2007 Apr;20(4):586-90.
234. Craig JO. Poisoning by the volatile oils in childhood. *Arch Dis Child*. 1953 Dec;28(142):475-83.
235. Hamid S, Rojter S, Vierling J. Protracted cholestatic hepatitis after the use of prostata. *Ann Intern Med* 1997;127(2):169–170.
236. Singh YN, Devkota AK, Sneed DC, Singh KK, Halaweish F. Hepatotoxicity potential of saw palmetto (*Serenoa repens*) in rats. *Phytomedicine*. 2007 Feb;14(2-3):204-8.
237. Wiwanitkit V. Excessive consumption of soybean milk and unexplained hepatitis. *J Postgrad Med* 2012;58(3):226–227.
238. Secretaria de Salud de Mexico. COFEPRIS. Comunicado a los consumidores del producto CAPSLIM. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/COMUNICADOCAPSLIM.pdf>. Acceso Enero 14, 2014.
239. Favreau JT, Ryu ML, Braunstein G, Orshansky G, Park SS, Coody GL et al. Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement LipoKinetix. *Ann Intern Med* 2002;136(8):590–595.
240. Yellapu RK, Mittal V, Grewal P, FielM, SchianoT. Acute liver failure caused by 'fat burners' and dietary supplements: a case report and literature review. *Can J Gastroenterol* 2011;25(3):157–160.
241. Harvey J, Colin-Jones DG. Mistletoe hepatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6259):186–187.
242. Fallon MB, Boyer JL. Hepatic toxicity of vitamin A and synthetic retinoids. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5(3):334–342.
243. Geubel AP, De Galocsy C, Alves N, Rahier J, Dive C. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology* 1991; 100(6):1701–1709.

244. Nollevaux MC, Guiot Y, Horsmans Y, Leclercq I, Rahier J, Geubel AP. Hypervitaminosis A-induced liver fibrosis: stellate cell activation and daily dose consumption. *Liver Int.* 2006 Mar;26(2):182-6.
245. Soares MdoC. Would Sacaca, *Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae) be an hepatotoxic plant like Germander, *Teucrium chamaedrys* L. (Labiatae)? *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37(Suppl 2): 96–97.
246. Graim JF, Lopes Filho Gde J, Brito MV, Brasil Matos LT. Histologic evaluation of rats' liver after *Croton cajucara* Benth (sacaca) administration. *Acta Cir Bras.* 2008 Mar-Apr;23(2):130-4.
247. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. The Diagnosis and management of idiosyncratic drug induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950–956.
248. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451–455.
249. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065–2076.
250. Lee WM. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2013;17:575–586.
251. Robles-Díaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jiménez A et al. Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2014 Jul;147(1):109-118.
252. Regev A. How to avoid being surprised by hepatotoxicity at the final stages of drug development and approval. *Clin Liver Dis* 2013;17:749–767.
253. Edwards R. Monitoring the safety of herbal remedies. WHO project is under way. *BMJ* 1995;311:1569-70.
254. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol* 2005;43:901-10.
255. Andrade RJ, Lucena MI, Garcia-Cortes M. Hepatotoxicity due to herbal infusion. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:327-32.
256. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002;22:195-206.

257. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, Orloff SL. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 2003;138:852-8.
258. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 1997;26 Suppl 1:47-51.
259. Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, Lovegrove MC, Wolpert BJ, Timbo BB et al. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1531-40.
260. NBJ's Supplement Business Report. An analysis of markets, trends, competition and strategy in the U.S.dietary supplement industry. *Nutrition Business Journal* 2012. Disponible en [http://newhope360.com/site-files/newhope360.com/files/uploads/2013/04/TOC\\_SUMM120928.supp%20report%20FINL%20standard.pdf](http://newhope360.com/site-files/newhope360.com/files/uploads/2013/04/TOC_SUMM120928.supp%20report%20FINL%20standard.pdf). Acceso Noviembre 1, 2015.
261. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*. 2014 Jan 10;4:177.
262. Skeie G, Braaten T, Hjartåker A, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 4):S226–S238.
263. Instituto de Estudios sobre Fitoterapia (INFITO). Estudio INFITO sobre el Consumo de Plantas Medicinales en España 2007. Primer análisis hábitos de consumo. Datos no publicados.
264. Lindstrom A, Ooyen C, Lynch ME, Blumenthal M. Herb supplement sales increase 5.5% in 2012: herbal supplement sales rise for 9th consecutive year. *Herbal Gram* 2013;99:60–65.
265. PRWeb Focus. Global Herbal Supplements and Remedies Market to Reach US\$107 Billion by 2017, According to New Report by Global Industry Analysts, Inc. Disponible en: [http://www.prweb.com/releases/herbal\\_supplements/herbal\\_remedies/prweb9260421.htm](http://www.prweb.com/releases/herbal_supplements/herbal_remedies/prweb9260421.htm). Acceso Enero 13, 2014.
266. Wang YP, Shi B, Chen YX, Xu J, Jiang CF, XieWF. Drug-induced liver disease: an 8-year study of patients from one gastroenterological department. *J Dig Dis* 2009;10(3):195–200.
267. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. 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.

268. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004;10(8):1018–1023.
269. Qian Q, Nath KA, Wu Y, et al. Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 780–4.
270. Rafat C, Burbach M, Brocheriou I, et al. Bilirubin-associated acute tubular necrosis in a kidney transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 782–5.
271. Kessler RC, Davis RB, Foster DF, Van Rompay MI, Walters EE, Wilkey SA, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001;135:262-8
272. Fernández-Castañer A, García-Cortés M, Lucena MI, Borraz Y, Peláez G, Costa J, et al. Análisis de las causas, características y consecuencias de la reexposición al fármaco o compuesto responsable de un episodio de hepatotoxicidad. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 278-284.
273. Gavilan JC, Bermudez FJ, Salgado F, Peña D. Phytotherapy and hepatitis. *Rev Clin Esp* 1999;199:693-4.
274. Federico A, Tiso A, Loguercio C. A case of hepatotoxicity caused by green tea. *Free Radic Biol Med* 2007;43:474.
275. Bjornsson E, Olsson R. Serious adverse liver reactions associated with herbal weight-loss supplements. *J Hepatol* 2007;47:295-7.
276. Jimenez-Saenz M, Martinez-Sanchez M. Acute hepatitis associated with the use of green tea infusions. *J Hepatol* 2006;44:616-617.
277. Martinez-Sierra MC, Rendon P, Martín Herrera L. Hepatitis aguda tras la ingestión de té verde. *Med Clin (Barc)* 2006;127:119.
278. Lambert JD, Kennett MJ, Sang S, Reuhl KR, Ju J, Yang CS. Hepatotoxicity of high oral dose (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice. *Food Chem Toxicol.* 2010 Jan;48(1):409-16.
279. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, Huang WY. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl* 2006;12:1892-5.
280. Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, Mosquet L, Rousselot P, Salame E, et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1135-7.

281. Abu el Wafa Y, Benavente Fernandez A, Talavera Fabuel A, Perez Ramos MA, Ramos-Clemente JI. Acute hepatitis induced by *Camellia sinensis* (green tea). *An Med Interna* 2005;22:298.
282. Garcia-Moran S, Saez-Royuela F, Gento E, Lopez Morante A, Arias L. Acute hepatitis associated with *Camellia thea* and *Orthosiphon stamineus* ingestion. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:559-60.
283. Vial T, Bernard G, Lewden B, Dumortier J, Descotes J. Acute hepatitis due to Exolise, a *Camellia sinensis*-derived drug. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1166-7.
284. Pedros C, Cereza G, Garcia N, Laporte JR. Liver toxicity of *Camellia sinensis* dried etanolic extract. *Med Clin (Barc)* 2003;121:598-9.
285. Dueñas Sadornil C, Fabregas Puigtio S, Durandez R. Hepatotoxicity due to *Camellia sinensis*. *Med Clin (Barc)* 2004;122:677-678.
286. Stickel F. Slimming at all costs: Herbalife-induced liver injury. *J Hepatol* 2007;47:444-6.
287. Duque JM, Ferreiro J, Salgueiro E, Manso G. Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal slimming products. *Med Clin (Barc)* 2007;128:238-9.
288. Manso G, López-Rivas L, Duque JM, Salgueiro E. Spanish reports of hepatotoxicity associated with Herbalife® products. *J Hepatol* 2008;49:289-90.
289. US Food and Drug Administration. Disponible en: [http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/MedicationHealthFraud/ucm404290.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/MedicationHealthFraud/ucm404290.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery). Acceso Noviembre 10, 2015.
290. European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/01/WC500069995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/01/WC500069995.pdf). Acceso Noviembre 10, 2015.
291. Corey R, Werner KT, Singer A, Moss A, Smith M, Noelting J, Rakela J. Acute liver failure associated with *Garcinia cambogia* use. *Ann Hepatol*. 2015 Jan-2016 Feb;15(1):123-6.
292. Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int* 2011; 31: 595-605.
293. Beuers U, Spengler U, Pape GR. Hepatitis after chronic abuse of senna. *Lancet* 1991;337:372-3.

294. Seybold U, Landauer N, Hillebrand S, Goebel FD. Senna-induced hepatitis in a poor metabolizer. *Ann Intern Med* 2004;141:650-1.
295. Sonmez A, Yilmaz MI, Mas R, Ozcan A, Celasun B, Dogru T, et al. Subacute cholestatic hepatitis likely related to the use of senna for chronic constipation. *Acta Gastroenterol Belg* 2005;68:385-7.
296. Vanderperren B, Rizzo M, Angenot L, Haufroid V, Jadoul M, Hantson P. Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides. *Ann Pharmacother* 2005;39:1353-7.
297. Hattori M, Namba T, Akao T, Kobashi K. Metabolism of sennosides by human intestinal bacteria. *Pharmacology* 1988;36:172-9.
298. Takegoshi K, Tohyama T, Okuda K, Suzuki K, Ohta G. A case of Venoplant-induced hepatic injury. *Gastroenterol Jpn* 1986;21:62-5.
299. Cohen PA, Bloszies C, Yee C, Gerona R. An amphetamine isomer whose efficacy and safety in humans has never been studied,  $\beta$ -methylphenylethylamine (BMPEA), is found in multiple dietary supplements. *Drug Test Anal.* 2015 Apr 7.
300. Kılınçalp S, Ekiz F, Basar O, Coban S, Yüksel O. *Equisetum arvense* (Field Horsetail)-induced liver injury. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2012, 24:213–217.
301. Serrano-Gallardo, IB, Soto-Domínguez, A, Ruiz-Flores, P, Nava-Hernández, MP, Morán- Martínez, J, García-Garza, R et al. Efecto Tóxico del Extracto Acuoso de *Ruta graveolens* del Norte de México sobre el Hígado de Rata Wistar. *Int. J. Morphol.*, 31(3):1041-1048, 2013.
302. Roselle H, Ekatan A, Tzeng J, Sapienza M, Kocher J. Symptomatic hepatitis associated with the use of herbal red yeast rice. *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7;149(7):516-7.
303. Aithal GP. When is a herb a drug? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:391-3.
304. US Food and Drug Administration. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). Disponible en: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>. Acceso Enero 13, 2014.
305. Kneifel W, Czech E, Kopp B. Microbial contamination of medicinal plants—a review. *Planta Med* 2002;68(1):5–15.
306. Wong MK, Tan P, Wee YC. Heavy metals in some Chinese herbal plants. *Biol Trace Elem Res* 1993;36(2):135–142.

307. Miller GM, Stripp R. A study of western pharmaceuticals contained within samples of Chinese herbal/patent medicines collected from New York City's Chinatown. *Leg Med (Tokyo)* 2007;9(5):258–264.
308. Fleshner N, Harvey M, Adomat H, et al. Evidence for contamination of herbal erectile dysfunction products with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Urol* 2005;174(2):636–641, discussion 641, quiz 801.
309. Navarro VJ, Bonkovsky HL, Hwang SI, Vega M, Barnhart H, Serrano J. Catechins in dietary supplements and hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 2013;58(9):2682–2690.
310. Newmaster SG, Grguric M, Shanmughanandhan D, Ramalingam S, Ragupathy S. DINA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Med* 2013;11:2–13.
311. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retirada del productos Havoc. In: SANITARIOS) AAEDMYP ed. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad; 2014. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medillegales/2014/ICM\\_M I\\_14-14-havoc.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medillegales/2014/ICM_M I_14-14-havoc.htm). Acceso Octubre 10, 2014.

# ANEXOS

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## ANEXO 1.

## Lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad.

	<b>Nombre científico</b>	<b>Familia botánica</b>	<b>Nombre común</b>	<b>Toxicidad</b>
1	<i>Abrus precatorius</i> L.	Fabaceae.	Jequirití. Regaliz americano.	Planta entera.
2	<i>Aconitum</i> sp.	Ranunculaceae.	Acónito, napelo.	Planta entera.
3	<i>Acorus calamus</i> L.	Araceae.	Cálamo aromático.	Raíz.
4	<i>Actaea spicata</i> L.	Ranunculaceae.	Cristobalina.	Planta entera.
5	<i>Adonis vernalis</i> L. <i>A. autumnalis</i> .	Ranunculaceae.	Adonis, Adonis vernal.	Planta entera.
6	<i>Akebia</i> sp.	Lardizabalaceae.	Akebia.	Planta entera.
7	<i>Amanita muscaria</i> .	Amanitaceae.	Falsa oronja, matamoscas.	Hongo.
8	<i>Amanita pantherina</i> .	Amanitaceae.	Amanita pantera.	Hongo.
9	<i>Amanita phalloides</i> .	Amanitaceae.	Oronja verde.	Hongo.
10	<i>Anadenanthera collubrina</i> (Vell.) Brenan.	Mimosaceae.	Vilca, Anguo blanco.	Leño; semillas.
11	<i>Anagallis arvensis</i> L.	Primulaceae.	Anagalis, anagálida. Murajes.	Planta entera.
12	<i>Anemona nemorosa</i> , A. <i>pulsatilla</i> . (= <i>Pulsatilla vulgaris</i> Miller).	Ranunculaceae.	Anémona de los bosques, Pulsatilla y Nemorosa.	Planta entera.
13	<i>Argyreia</i> sp.	Convolvulaceae.	Rosa lisérgica.	Semillas.
14	<i>Aristolochia</i> sp.	Aristolochiaceae.	Serpentaria, elematítide.	Planta entera.
15	<i>Artemisia cina</i> (Berg.) Willkomm.	Asteraceae.		Capítulos florales.
16	<i>Arum maculatum</i> L, A. <i>italicum</i> , A. <i>vulgare</i> , A. <i>triphyllum</i> , A. <i>montanum</i> .	Araceae.	Aro, aro manchado.	Raíz, fruto.
17	<i>Asarum</i> sp.	Aristolochiaceae.	Ásaro.	Raíz.
18	<i>Asclepias vincetoxicum</i> L <i>Vincetoxicum officinale</i> . Pers.	Asclepidaceae.	Vencetósigo, hirundinaria.	Raíz.
19	<i>Atractylis gummifera</i> L.	Asteraceae.	Cardo de liga. Camaleón blanco.	Raíz.

20	<i>Atropa belladonna</i> L.	Solanaceae.	Belladona.	Planta entera.
21	<i>Banisteriopsis</i> <i>caapi</i> .	Malpigiaceae.	Ayahuasca; liana de la muerte.	Raíz.
22	<i>Berberis vulgaris</i> L.	Berberidaceae.	Agrecillo.	Corteza, Corteza raíz
23	<i>Boletus satanas</i> .	Poliporaceae.	Boleto tóxico, Boleto de Satanás.	Hongo.
24	<i>Bragantia</i> sp.	Aristolochiaceae.	Bragantia.	Raíz.
25	<i>Brunfelsia</i> <i>bonodora</i> , B. <i>chiricaspi</i> . B. <i>eximia</i> , B. <i>grandiflora</i> , B. <i>hopeana</i> .	Solanaceae.	Jazmín del Paraguay, «Ayer, hoy y mañana».	Raíz, vástagos.
26	<i>Bryonia dioica</i> .	Cucurbitaceae.	Nueza.	Planta entera.
27	<i>Buxus</i> <i>sempervirens</i> L.	Buxaceae.	Boj.	Parte aérea.
28	<i>Cannabis</i> sp.	Moraceae.	Cáñamo, cannabis.	Planta entera.
29	<i>Catha edulis</i> .	Celastraceae.	Cata, kat.	Hoja.
30	<i>Catha europaea</i> .	Celastraceae.	Cata, kat.	Hoja.
31	<i>Cephaelis</i> <i>ipecacuanha</i> .	Rubiaaceae.	Ipecacuana.	Raíz.
32	<i>Cerbera thevetia</i> = <i>Thevetia neriifolia</i> , <i>T. peruviana</i> (Pers.) K Schum, <i>Cerbera</i> <i>peruviana</i> .	Apocinaceae.	Laurel amarillo.	Planta entera.
33	<i>Cheiranthus cheiri</i> L.	Brassicaceae.	Alhelí amarillo.	Planta entera.
34	<i>Chelidonium majus</i> L.	Papaveraceae.	Celidonia; Celandine; Bai qu cai.	Planta entera.
35	<i>Chenopodium</i> <i>ambrosioides</i> L.	Quenopodiaceae.	Quenopodio.	Parte aérea, Aceite esencial.
36	<i>Chrysanthemum</i> <i>cinerariifolium</i> (Trevir.) Vis.	Asteraceae.	Piretro.	Sumidad florida.
37	<i>Chrysanthemum</i> <i>Leucanthemum</i> . = <i>Leucanthemum</i> <i>vulgare</i> .	Asteraceae.	Crisantemo.	Sumidad florida.
38	<i>Cicuta maculata</i> .	Apiaceae.	Cicuta.	Planta entera.
39	<i>Cicuta virosa</i> L.	Apiaceae.	Cicuta acuática.	Planta entera.
40	<i>Citrullus</i> <i>colocynthis</i> (L)	Cucurbitaceae.	Coloquintida.	Fruto.

Schrad.				
41	<i>Claviceps paspali.</i>	Clavicipitaceae.	Hongos/ascomicetos.	Hongo.
42	<i>Claviceps purpurea (Fr) Tuzlane.</i>	Clavicipitae Hongos/ascomicetos	Cornezuelo del centeno.	Esclerocio.
43	<i>Clematis sp.</i>	Ranunculaceae.	Clemátide, Hierba de pordioseros.	Planta entera.
44	<i>Clitocybe sp.</i>	Tricholomataceae.	Corneta, Señorita.	Hongo.
45	<i>Cocculus sp.</i>	Menispermaceae.	Colombo (y otras especies).	Fruto.
46	<i>Colchicum autumnale L.</i>	Liliaceae.	Cólchico, azafrán silvestre.	Semillas.
47	<i>Coleus forskholii = Plectranthus barbatus.</i>	Lamiaceae.	Cóleo.	Parte aérea.
48	<i>Conium maculatum L.</i>	Apiaceae.	Cicuta mayor, Cicuta.	Planta entera.
49	<i>Conocybe sp.</i>	Tricholometaceae.	Conocybe, Teonanácatl, Hongo San Isidro, She-To.	Hongo.
50	<i>Convallaria majalis L.</i>	Liliaceae.	Convallaria, lirio de los valles, muguete.	Planta entera.
51	<i>Convolvulus purga = Ipomoea purga.</i>	Convolvulaceae.	Jalapa, Jalapa tuberosa, Jalapa de Méjico, Jalapa de Orizaba.	Raíz.
52	<i>Convolvulus scammonia.</i>	Convolvulaceae.	Escamonea.	Raíz, Resina.
53	<i>Copelandia sp.</i>	Coprinaceae.	Copelandia.	Hongo.
54	<i>Coronilla varia L.</i>	Fabaceae. Papilionaceae	Carolina.	Planta entera.
55	<i>Cortinarius orellanus, C. speciosissimus.</i>	Cortinariaceae.		Hongo.
56	<i>Corydalis ambigua.</i>	Fumariaceae.	Corydalis.	Raíz.
57	<i>Corydalis cava, Corydalis yanhusuo W.T. Wang.</i>	Fumariaceae.	Violeta bulbosa.	Raíz.
58	<i>Crotalaria spectabilis.</i>	Fabaceae.	Crotalarias.	Partes aéreas.
59	<i>Croton tiglium L.</i>	Flacourtiaceae (Crotoneaceae).	Croton.	Semillas.
60	<i>Cynanchum vincetoxicum Pers.</i>	Asclepidaceae.	Vincetósigo.	Raíz.
61	<i>Cynoglossum</i>	Boraginaceae.	Cinoglosa, lengua	Planta entera.

	<i>officinale L.</i>		de perro.	
62	<i>Cytisus laburnum</i> (= <i>Laburnum vulgare</i> ).	Fabaceae.	Lluvia de oro, Ébano de europa; laburno.	Planta entera.
63	<i>Cytisus scoparius</i> (L.) Link (= <i>Spartium scoparium L.</i> ).	Fabaceae.	Retama negra.	Partes aéreas.
64	<i>Daphne mezereum.</i> <i>Daphne gnidium.</i>	Timelaceae.	Dafne, Mezereón, Torvisco.	Planta entera.
65	<i>Datúra stramonium L.</i> <i>D. tátula.</i> <i>D innoxia Mill.;</i> <i>D metel L;</i>	Solanaceae.	Estramonio.	Hoja, semillas. Floripondio. Túnica de Cristo.
66	<i>Delphinium sp.</i>	Ranunculaceae.	Pie de golondrina (D. Staphisagria), Hierba piojera, Albarraz (D. Consolida) Estafisagria, Consuelda real.	Planta entera.
67	<i>Dieffenbachia sp.</i>	Araceae.		Planta entera.
68	<i>Digitalis sp.</i>	Scrophulariaceae.	Digitales.	Partes aéreas.
69	<i>Diploclisia sp.</i>	Menispermaceae.	Xiang fangchi.	Planta entera.
70	<i>Dryopteris filix-mas L.</i>	Polypodiaceae.	Helecho macho.	Planta entera.
71	<i>Duboisia myoporoides R. Br.</i>	Solanaceae.	Pituri.	Hoja.
72	<i>Ecballium elaterium.</i>	Cucurbitaceae.	Pepino amargo, pepino del diablo, cohombriillo amargo.	Fruto.
73	<i>Ephedra sp.</i>	Ephedraceae.	Efedra, Ma Huang.	Partes aéreas.
74	<i>Erythroxylon sp.</i>	Erythroxylaceae.	Coca; Catuaba.	Planta entera.
75	<i>Eupatorium purpureum,</i> <i>E. rugosum</i> <i>Houttuyn.</i>	Asteraceae.	Eupatorio.	Planta entera.
76	<i>Euphorbia sp.</i>	Euphorbiaceae.	Euforbia; tártago; lechetreña; Fitimalo; cagamujo.	Planta entera.
77	<i>Evonymus europaeus L,</i> <i>E. atropurpureus</i> <i>Jacquin.</i>	Celastraceae.	Evónimo, bonetero.	Planta entera.
78	<i>Exogonium purga</i>	Convolvulaceae.	Jalapa.	Raíz, Semillas.

	<i>(Wenderot) Benth.</i>			
79	<i>Galerina marginata; G autumnalis; G unicolor.</i>	Cortinariaceae.		Hongo.
80	<i>Gelsemium sempervirens L.</i>	Loganiaceae.	Gelsemio.	Raíz.
81	<i>Genista tinctoria L.</i>	Fabaceae. Papilionaceae.	Retama de tintoreros.	Partes aéreas.
82	<i>Gloriosa superba L.</i>	Liliaceae.	Gloriosa, pipa de turco.	Planta entera.
83	<i>Gratiola officinalis.</i>	Scrophulariaceae.	Graciola, hierba del pobre.	Planta entera.
84	<i>Grewia sp.</i>			
85	<i>Gyromitra esculenta; G. Gigas.</i>	Helvellaceae.		Hongo.
86	<i>Hedera helix L.</i>	Araliaceae.	Hiedra.	Hoja, fruto, resina.
87	<i>Heliotropium sp.</i>	Boraginaceae.	Heliotropo.	Planta entera.
88	<i>Helleborus niger, H. foetidus L. H. vindis L.</i>	Ranunculaceae.	Eléboro negro, Eléboro fétido, Vedegambre.	Planta entera.
89	<i>Helvella sp.</i>	Helvelaceae.		Hongo.
90	<i>Hydrastis canadensis L.</i>	Ranunculaceae.	Curcuma canadiense.	Raíz.
91	<i>Hyosciamus niger L.</i>	Solanaceae. Saceae.	Beleño, beleño negro.	Hoja, inflorescencias.
92	<i>Ilex aquifolium L.</i>	Aquifoliaceae.	Acebo.	Partes aéreas.
93	<i>Illicium anisatum L. (= I. religiosum Sieb. &amp; Zucc.; I japonicum).</i>	Magnoliaceae.	Badiana del Japón, Shikimi.	Fruto.
94	<i>Inocybe sp.</i>		«Brujas» y otras especies.	Hongo.
95	<i>Ipomoea purga = Convolvulus purga.</i>	Convolvulaceae.	Jalapa, Jalapa tuberosa, Jalapa de Méjico, Jalapa de Orizaba.	Raíz.
96	<i>Ipomoea turpethum R. Brown.</i>	Convolvulaceae.	Turbit.	Raíz.
97	<i>Ipomoea violacea L (= I. purpurea).</i>	Convolvulaceae.	Ololiuqui; bodo negro.	Raíz.
98	<i>Juniperus sabina L.</i>	Cupressaceae.	Sabina; Sabina común.	Planta entera.

99	<i>Lactarius torminosus</i> (Fr.) Gray.	Agaricaceae.	Níscalo falso.	Hongo.
100	<i>Lactuca virosa</i> L.	Asteraceae.	Lechuga salvaje, lechuga venenosa.	Planta entera.
101	<i>Lathyrus sativus</i> L.	Fabaceae.	Almortas.	Semillas.
102	<i>Ledum palustre</i> L.	Ericaceae.	Romero silvestre.	Planta entera.
103	<i>Lepiota elveola</i> , L. <i>Joserandii</i> , L. <i>Fuscovinacea</i> , L. <i>Lilacea</i> , L. <i>Pseudoelveola</i> , L. <i>Subincarnata</i> .	Agaricaceae.		Hongo.
104	<i>Leucanthemum vulgare</i> .	Asteraceae.	Crisantemo.	Sumidad florida.
105	<i>Lobelia inflata</i> L.	Campanulaceae.	Lobelia.	Planta entera.
106	<i>Lophophora williamsii</i> = <i>Echinocactus williamsii</i> .	Cactaceae.	Peyote.	Planta entera.
107	<i>Lupinus reflexus</i> L.	Fabaceae.	Lupinos.	Semillas.
108	<i>Magnolia officinalis</i> Rehd et Wils.	Magnoliaceae.	Magnolia china.	Planta entera.
109	<i>Mallotus philipensis</i> (Lam.) Müller-Arg.	Flacourtiaceae (Crotoneaceae).	Kamala.	Fruto, glándulas, tricomas, raíz.
110	<i>Mandragora officinarum</i> L. <i>M. autumnalis</i> .	Solanaceae.	Mandrágora.	Planta entera.
111	<i>Melaleuca alternifolia</i> L.	Myrtaceae.	Árbol del té australiano.	Hoja.
112	<i>Melia azedarach</i> L.	Meliaceae.		Fruto, hoja.
113	<i>Menispermum canadense</i> .	Menispermaceae.		Raíz.
114	<i>Nerium oleander</i> L (relacionada con <i>thevetia</i> ).	Apocynaceae.	Adelfa.	Planta entera.
115	<i>Nierembergia veitchii</i> , N. <i>aristata</i> ).	Solanaceae.		Planta entera.
116	<i>Nigella damascena</i> L.	Ranunculaceae.	Arañuela.	Planta entera.
117	<i>Oenanthe crocata</i> .	Apiaceae.	Nabo del diablo.	Planta entera.
118	<i>Oenanthe phellandrium</i> Lam.	Apiaceae.	Oenante azafranado.	Fruto.
119	<i>Paeonia officinalis</i>	Ranunculaceae.	Peonia.	Flores.

	<i>L.</i>			
120	<i>Papaver somniferum L.</i>	Papaveraceae.	Adormidera.	Planta entera.
121	<i>Paris quadrifolia L.</i>	Liliaceae.	Uva de raposa.	Planta entera.
122	<i>Pausinystalia johimbe</i> (k. Schum.) Pierre ex. Beille.	Rubiaceae.	Yohimbo.	Planta entera.
123	<i>Peganum harmala.</i>	Zigofilaceae.	Peganina.	Planta entera.
124	<i>Petasites sp.</i>	Asteraceae.	Sombrerera, petasites.	Hoja, rizoma.
125	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nym. Ex A. W. Hill.	Apiaceae.	Perejil salvaje.	Fruto.
126	<i>Philodendron sp.</i>	Araceae.		Planta entera.
127	<i>Physalis alkekengi L.</i>	Solanaceae.	Linterna china.	Fruto, raíz.
128	<i>Physostigma venenosum Balfour.</i>	Fabaceae; Papilionaceae.	Haba del Calabar.	Semillas.
129	<i>Phytolacca sp.</i>	Phytolaccaceae.	Hierbas carmín, carmesí, grana encarnada, uvas de América.	Raíz, semillas.
130	<i>Pilocarpus jaborandi</i> Holmes.	Rutaceae.	Jaborandi.	Hoja.
131	<i>Piper betel L.</i>	Piperaceae.	Betel.	Planta entera.
132	<i>Piper methysticum G. Foster.</i>	Piperaceae.	Kava-Kava.	Planta entera.
133	<i>Piptadenia peregrina.</i>	Fabaceae.	Yopo.	Semillas.
134	<i>Pluteus sp.</i>	Amanitaceae.		Hongo.
135	<i>Podophyllum peltatum L.</i> <i>P. emodi.</i>	Berberidaceae.	Podofilo de América del Norte (Mayapple), Podofilo de la India.	Raíz.
136	<i>Polypodium filix-mas L.</i>	Polipodiaceae/filicineae.	Helecho macho.	Raíz.
137	<i>Prunus laurus cerasus L.</i>	Rosaceae.	Laurel-cerezo.	Fruto.
138	<i>Psilocybe sp.</i>	Tricholometaceae.		Hongo.
139	<i>Pulsatilla vulgaris</i> Miller = <i>Anemonapulsatilla,</i> <i>A. Nemorosa.</i>	Ranunculaceae.	Pulsatila.	Planta entera.
140	<i>Ranunculus acris L,</i> <i>R. arvensis, R.</i>	Ranunculaceae.	Botón de oro.	Planta entera.

	<i>bulbosus.</i>			
141	<i>Rauvolfia serpentina Benth.</i>	Apocinaceae.	Rauvolfia, leño serpentino.	Planta entera.
142	<i>Rauvolfia tetraphylla L.</i>	Apocinaceae.	Pinque-pinque.	Planta entera.
143	<i>Rhamnus catharticus L.</i>	Rhamnaceae.		Planta entera.
144	<i>Rhamnus purshianus DC.</i>	Rhamnaceae.	Cascara sagrada, cascara.	Planta entera.
145	<i>Rhododendron ferrugineum L.</i>	Ericaceae.	Rododendro, bujo, gabet.	Planta entera.
146	<i>Rhus toxicodendron L = Toxicodendron quercifolium.</i>	Anacardiaceae.	Zumaque venenoso.	Hoja, fruto, semillas.
147	<i>Ricinus communis L.</i>	Euphorbiaceae.	Ricino; Aceite de castor.	Semillas.
148	<i>Rubia tinctorum L.</i>	Rubiaceae.	Rubia, granza.	Raíz.
149	<i>Ruta graveolens L.</i>	Rutaceae.	Ruda.	Partes aéreas.
150	<i>Ryvea corimbosa.</i>	Convolvulaceae.	Ololiuqui.	Partes aéreas.
151	<i>Salvia divinorum Epl. et Jativa.</i>	Lamiaceae.	Salvia de los adivinos.	Planta entera.
152	<i>Sambucus ebulus L.</i>	Caprifoliaceae.	Yezgo.	Planta entera.
153	<i>Saponaria officinalis L.</i>	Cariofilaceae.	Saponaria, hierba jabonera.	Planta entera.
154	<i>Sassafras sp.</i>	Lauraceae.	Sasafrás.	Planta entera.
155	<i>Saussurea lappa Clarke (Decne.) Sch. Bip.</i>	Cardueaceae. Asteraceae.	Costo de los Huertos. Mu xiang.	Raíz.
156	<i>Schoenocaulon officinale A. Gray.</i>	Liliaceae.	Cebadilla.	Semillas.
157	<i>Scilla maritima L. = Urgínea marítima Bac).</i>	Liliaceaeáceas.	Escila.	Bulbo.
158	<i>Scopolia carniolica Jacq.</i>	Solanaceae.	Scopolia.	Planta entera.
159	<i>Selenicereus grandiflorus Britt. et Rose.</i>	Cactaceae.	Reina de la Noche.	Partes aéreas.
160	<i>Senecio vulgare. S. jacobaeae.</i>	Asteraceae.	Hierba cana. Hierba de santiago.	Planta entera.
161	<i>Sida acuta, S. cordifolia.</i>	Malvaceae.	Escobilla, escobillo, escoba negra.	Planta entera.
162	<i>Sinomenium acutum.</i>	Menispermaceae.		Planta entera.
163	<i>Solanum</i>	Solanaceae.	Dulcamara.	Planta entera.

	<i>dulcamara L.</i>			
164	<i>Solanum nigrum L., S. Laciniatum, S. Pseudo-quina, S. Sessiflorum, S. Toxicarium.</i>	Solanaceae.	Hierba Mora.	Planta entera.
165	<i>Sophora secundiflora (Ortega) Lag; S tonkinensis.</i>	Fabaceae.	Mescal.	Planta entera.
166	<i>Spartium junceum L.</i>	Fabaceae.	Retama de olor, gayomba, retama de España.	Planta entera.
167	<i>Spartium scoparium L. = Cytisus scoparius (L.) Link.</i>	Fabaceae.	Retama negra.	Partes aéreas.
168	<i>Spigelia marilandica L.</i>	Loganiaceae.		Planta entera.
169	<i>Stellaria media (L) Villars; S dichotomae.</i>	Caryophyllaceae (Alsineae).	Alsine, Pamplina, hierba gallinera, Parietaria, hierba de los canarios.	Planta entera.
170	<i>Stephania sp.</i>	Menispermaceae.	Han fang ji; Fang ji.	Raíz.
171	<i>Stillingia sylvatica L (Mull.).</i>	Euphorbiaceae.	Raíz de la reina.	Raíz.
172	<i>Strophantus sp.</i>	Apocinaceae.	Estrofanto.	Semillas.
173	<i>Stropharia sp.</i>	Tricholometaceae.		Hongo.
174	<i>Strychnos nux- vomica L.</i>	Loganiaceae.	Nuez vómica.	Semillas.
175	<i>Symphytum officinale L.</i>	Borraginaceae.	Consuelda.	Planta entera.
176	<i>Tabernanthe iboga Baill.</i>	Apocinaceae.	Iboga.	Raíz.
177	<i>Tamus communis L.</i>	Dioscoriaceae.	Brionia.	Planta entera.
178	<i>Tanacetum vulgare L.</i>	Asteraceae.	Tanaceto.	Sumidad florida.
179	<i>Taxus baccata L.</i>	Taxaceae.	Tejo común, tajo.	Planta entera.
180	<i>Teucrium sp.</i>	Lamiaceae.	Camedrio, camaedrio germander.	Partes aéreas.
181	<i>Thevetia neriifolia = T. peruviana (Pers.) K Schum, Cerbera thevetia, Cerbera</i>	Apocinaceae.	Laurel amarillo.	Planta entera.

	<i>peruviana</i> ).			
182	<i>Toxicodendron quercifolium</i> = <i>Rhus toxicodendron</i> L.	Anacardiaceae.	Zumaque venenoso.	Hoja, fruto, semillas.
183	<i>Trichocereus pachanoi</i> .	Cactaceae.	Cactus de San Pedro. San Pedro.	Planta entera.
184	<i>Tujhla occidentalis</i> L.	Cupressaceae.	Tuya.	Partes aéreas.
185	<i>Tussilago farfara</i> L.	Asteraceae.	Tusílogo, farfara.	Planta entera.
186	<i>Urginea marítima</i> (L.) Baker = <i>U. scilla</i> Steinh, <i>Scilla marítima</i> L.	Liliaceae.	Escila blanca, escila del Mediterráneo.	Bulbo.
187	<i>Veratrum album</i> L.	Liliaceae.	Verdegambre, Eléboro blanco.	Planta entera.
188	<i>Veratrum californicum</i> .	Liliaceae.	Falso eléboro.	Planta entera.
189	<i>Veratrum sabadilla</i> Retz.	Liliaceae.	Sabadilla.	Planta entera.
190	<i>Veratrum viride</i> Aiton.	Liliaceae.	Eléboro verde, eléboro americano.	Planta entera.
191	<i>Vinca minor</i> L.	Apocinaceae.	Vinca.	Partes aéreas.
192	<i>Vincetoxicum officinale</i> . Pers.	Asclepidaceae.	Vencetósigo, hirundinaria.	Raíz.
193	<i>Viscum album</i> .	Loranthaceae.	Muérdago.	Fruto; hoja.
194	<i>Vladimira souliei</i> .	Liliaceae.		Planta entera.
195	<i>Volvaria</i> sp.	Volvariaceae.		Hongo.
196	<i>Withania somnifera</i> (L) Dunal.	Solanaceae.	Orovale, beleño macho.	Planta entera.
197	<i>Xanthium</i> sp.	Asteraceae.	Cadillo; Cachurera menor, cadillo menor.	Sumidad florida.

**ANEXO 2.****Tabla 1. Especies vegetales medicinales incluidas en el Anexo de la OM.03/10/73**

Abrótano	Acederas	Achicoria	Acederilla	Agrimonia
Anís verde	Arrayán	Azucena	Azufaifas	Ajedrea
Albahaca	Alcachofa	Alquejente	Amaro	Badiana (Anís estrellado)
Bardana	Berros	Betónica	Blugosa (Lengua de buey)	Boldo
Bolsa de pastor	Borraja	Brusco	Calaminta	Caléndula
Cantueso	Caña	Cardo santo	Celedonia mayor	Cerraja
Coclearia	Colombo	Culantrillo	Diente de león	Doradilla
Eneldo	Erísimo	Escabiosa	Escorzonera	Escrofularia
Estragón	Eufrasia	Fresa	Gayuba	Gordolobo
Gramma	Hepática	Hernaria (Hierba turca)	Hierbabuena	Hierbaluisa
Hinojo	Hisopo	Juncia larga	Laurel	Lepidio
Liquen de Islandia	Lirio	Lúpulo	Llantén	Maíz estigmas
Malva	Malvavisco	Manzanillas	Mastuerzo	Mate
Mejorana	Melisa	Menta	Mercurial	Musgo de cerveza
Naranja	Nogal	Ononis (Gatuña)	Orégano	Ortiga
Parietaria	Pentafilón (cincoenrama)	Pimpinela	Poleo	Polígala

Pulmonaria	Rábano rusticano	Ratania	Regaliz	Romanza
Romero	Salvia	Sanguinaria mayor	Saponaria	Saúco
Sauce	Sen	Siempreviva mayor y menor	Suelda consuelta	Té
Tila	Tomillo	Trébol acuático	Tusílogo	Verbena
Verdolaga	Violeta	Vulneraria	Yemas álamo	Yemas de pino
Yezgos	Zarzaparrilla			

**Tabla 2. Ampliación del Anexo de la O.M.03/10/73, de Junio 1976 (lista considerada válida aunque no fue publicada en el BOE)**

Alheña	Abedul	Agracejo	Ajenjo	Amapola
Angélica	Apio	Arenaria	Árnica	Avellano
Azahar	Carrasquilla	Centaurea	Cola de caballo	Corazoncillo
Correhuela	Encina	Endrino	Enebro	Escaramujo
Espantalobos	Espliego	Espino	Eucaliptos	Frángula
Fresno	Fucus vesiculosus	Genciana	Grosellero negro	Hipérico
Hojas de viña	Linaza	Mostaza	Olivo	Perejil
Ruda	Sanícula	Ulmaria	Valeriana	Vara de oro
Zaragatona				

**Tabla 3. Ampliación del Anexo de la OM 03/10/73, de Julio de 1.976 (lista considerada válida aunque no fue publicada en el BOE)**

Alholvas	Aspérula	Camedrios	Carragaen	Díctamo blanco
Higo chumbo	Mijo de sol	Oreja de oso	Rabo de gato	Rosas
Ruda	Hiedra silvestre			

## ANEXO 3.

## Monografías Comunitarias aprobadas

Nombre latín del género	Nombre latín de la sustancia vegetal	Nombre botánico de la planta	Nombre en inglés de la sustancia vegetal
Achillea	Millefolii herba	<i>Achillea millefolium</i> L.	Yarrow
Achillea	Millefolii flos	<i>Achillea millefolium</i> L.	Yarrow Flower
Aesculus	Hippocastani cortex	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Horse-chestnut bark
Aesculus	Hippocastani semen	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Horse-Chestnut Seed
Agropyron	Agropyri repentis rhizoma	<i>Agropyron repens</i> (L.) P. Beauv.	Couch grass rhizome
Allium	Allii cepae bulbus	<i>Allium cepa</i> L.	Onion
Aloe	Aloe bardadensis / Aloe capensis	<i>Aloe barbadensis</i> Miller / <i>Aloe ferox</i> Miller	Aloes
Althaea	Althaeae radix	<i>Althaea officinalis</i> L.	Marshmallow Root
Arctium	Arctii radix	<i>Arctium lappa</i> L.	Burdock Root
Arctostaphylos	Uvae ursi folium	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	Bearberry Leaf
Artemisia	Absinthii herba	<i>Artemisia absinthium</i> L.	Wormwood
Avena	Avenae herba	<i>Avena sativa</i> L.	Oat Herb
Avena	Avenae fructus	<i>Avena sativa</i> L.	Oat Fruit
Betula	Betulae folium	<i>Betula pendula</i> Roth / <i>Betula pubescens</i> Ehrh.	Birch Leaf
Calendula	Calendulae flos	<i>Calendula officinalis</i> L.	Calendula Flower
Capsella	Bursae pastoris herba	<i>Capsella bursa-pastoris</i> (L.) Medikus	Shepherds Purse
Cassia	Sennae fructus	<i>Cassia senna</i> L.; <i>Cassia angustifolia</i> Vahl	Senna pods
Cassia	Sennae folium	<i>Cassia senna</i> L.; <i>Cassia angustifolia</i> Vahl	Senna leaf

<b>Centaurium</b>	<b>Centaurii herba</b>	<b><i>Centaurium erythraea Rafn.</i></b>	<b>Centaury</b>
<b>Centella</b>	<b>Centellae asiaticae herba</b>	<b><i>Centella asiatica L. Urban</i></b>	<b>Centella</b>
<b>Chamaemelum</b>	<b>Chamomillae romanae flos</b>	<b><i>Chamaemelum nobile (L.) All. (Anthemis nobilis L.)</i></b>	<b>Roman Chamomile Flower</b>
<b>Chelidonium</b>	<b>Chelidonii herba</b>	<b><i>Chelidonium majus L.</i></b>	<b>Greater Celandine</b>
<b>Cichorium</b>	<b>Cichorii intybi radix</b>	<b><i>Cichorium intybus L.</i></b>	<b>Chicory root</b>
<b>Cimicifuga</b>	<b>Cimicifugae rhizoma</b>	<b><i>Cimicifuga racemosa (L.) Nutt.</i></b>	<b>Black Cohosh</b>
<b>Cinnamomum</b>	<b>Cinnamomi corticis aetheroleum</b>	<b><i>Cinnamomum verum J. S. Presl (Cinnamomum zeylanicum Nees)</i></b>	<b>Cinnamon Bark Oil</b>
<b>Salvia</b>	<b>Salviae officinalis aetheroleum</b>	<b><i>Salvia officinalis L.</i></b>	<b>Sage Oil</b>
<b>Capsella</b>	<b>Bursae pastoris herba</b>	<b><i>Capsella bursa-pastoris (L.) Medikus</i></b>	<b>Shepherds Purse</b>
<b>Oenothera</b>	<b>Oenotherae biennis oleum</b>	<b><i>Oenothera biennis L.;</i> <i>Oenothera lamarckiana L.</i></b>	<b>Evening Primrose Oil</b>
<b>Aesculus</b>	<b>Hippocastani cortex</b>	<b><i>Aesculus hippocastanum L.</i></b>	<b>Horse-chestnut bark</b>
<b>Rhodiola</b>	<b>Rhodiolae roseae rhizoma et radix</b>	<b><i>Rhodiola rosea L.</i></b>	<b>Arctic root</b>
<b>Olea</b>	<b>Oleae folium</b>	<b><i>Olea europaea L.</i></b>	<b>Olive leaf</b>
<b>Fumaria</b>	<b>Fumariae herba</b>	<b><i>Fumaria officinalis L.,</i></b>	<b>Fumitory</b>
<b>Plantago</b>	<b>Plantaginis lanceolatae folium</b>	<b><i>Plantago lanceolata L.</i></b>	<b>Ribwort Plantain</b>
<b>Echinacea</b>	<b>Echinaceae angustifoliae radix</b>	<b><i>Echinacea angustifolia DC.</i></b>	<b>Narrow-leaved coneflower root</b>
<b>Filipendula</b>	<b>Filipendulae ulmariae herba</b>	<b><i>Filipendula ulmaria (L.) Maxim. (= Spiraea ulmaria L.).</i></b>	<b>Meadowsweet</b>

Leonurus	Leonuri cardiaca herba	<i>Leonurus cardiaca L.</i>	Motherwort
Eleutherococcus	Eleutherococci radix	<i>Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.) Maxim.</i>	Eleutherococcus
Humulus	Lupuli flos	<i>Humulus lupulus L.</i>	Hop Strobile
Achillea	Millefolii herba	<i>Achillea millefolium L.</i>	Yarrow
Achillea	Millefolii flos	<i>Achillea millefolium L.</i>	Yarrow Flower
Glycyrrhiza	Liquiritiae radix	<i>Glycyrrhiza glabra L. and/or Glycyrrhiza inflata Bat. and/or Glycyrrhiza uralensis Fisch.</i>	Liquorice Root
Thymus / Primula	Thymi herba / Primulae radix	<i>Thymus vulgaris L.;</i> <i>Thymus zygis Loefl. ex L. /</i> <i>Primula veris L.; Primula elatior (L.) Hill</i>	Thyme / Primula root
Cucurbita	Cucurbitae semen	<i>Cucurbita pepo L.</i>	Pumpkin seed
Thymus	Thymi aetheroleum	<i>Thymus vulgaris L.;</i> <i>Thymus zygis Loefl. ex L.</i>	Thyme oil
Hamamelis	Hamamelidis folium et cortex aut ramunculus destillatum	<i>Hamamelis virginiana L.</i>	Hamamelis Distillate
Pimpinella	Anisi aetheroleum	<i>Pimpinella anisum L.</i>	Anise Oil
Plantago	Plantaginis ovatae semen	<i>Plantago ovata Forssk.</i>	Ispaghula Seed
Cola	Colae semen	<i>Cola nitida (Vent.) Schott et Endl. and its varieties and Cola acuminata (P. Beauv.) Schott et Endl.</i>	Cola
Rhamnus	Rhamni purshianae cortex	<i>Rhamnus purshianus D.C.</i>	Cascara
Viola	Violae tricoloris	<i>Viola tricolor L.</i>	Wild Pansy

	herba cum flore		
Centella	Centellae asiaticae herba	<i>Centella asiatica</i> L. Urban	Centella
Quercus	Quercus cortex	<i>Quercus robur</i> L.; <i>Quercus petraea</i> (Matt.) Liebl.; <i>Quercus pubescens</i> Willd.	Oak Bark
Urtica	Urticae radix	<i>Urtica dioica</i> L.; <i>Urtica urens</i> L.	Nettle root
Linum	Lini semen	<i>Linum usitatissimum</i> L.	Linseed
Vitis	Vitis viniferae folium	<i>Vitis vinifera</i> L.	Grapevine Leaf
Syzygium	Caryophylli floris aetheroleum	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merill et L. M. Perry	Clove oil
Mentha	Menthae piperitae aetheroleum	<i>Mentha x piperita</i> L.	Peppermint oil
Euphrasia	Euphrasiae herba	<i>Euphrasia officinalis</i> L. (mainly subsp. <i>E. rostkoviana</i> Hayne)	Eyebright
Calendula	Calendulae flos	<i>Calendula officinalis</i> L.	Calendula Flower
Foeniculum	Foeniculi amari fructus	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller subsp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>	Bitter Fennel
Foeniculum	Foeniculi amari fructus aetheroleum	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller subsp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i>	Bitter Fennel Fruit Oil
Paullinia	Paullinae semen	<i>Paullinia cupana</i> Kunth, semen	Guarana
Tanacetum	Tanaceti parthenii herba	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Schultz Bip.	Feverfew
Cinnamomum	Cinnamomi corticis aetheroleum	<i>Cinnamomum verum</i> J. S. Presl ( <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Nees)	Cinnamon Bark Oil
Cichorium	Cichorii intybi	<i>Cichorium intybus</i> L.	Chicory root

	radix		
Agropyron	Agropyri repentis rhizoma	<i>Agropyron repens</i> (L.) P. <i>Beauv.</i>	Couch grass rhizome
Chamaemelum	Chamomillae romanae flos	<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) <i>All. (Anthemis nobilis L.)</i>	Roman Chamomile Flower
Cinnamomum	Cinnamomi cortex	<i>Cinnamomum veri</i> J. S. <i>Presl (Cinnamomum</i> <i>zeylancium Nees)</i>	Cinnamon
Grindelia	Grindeliae herba	<i>Grindelia robusta</i> Nutt., <i>Grindelia squarrosa</i> (Pursh) Dunal, <i>Grindelia</i> <i>humilis</i> Hook. et Arn., <i>Grindel</i>	Gumweed herb
Arctostaphylos	Uvae ursi folium	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	Bearberry Leaf
Passiflora	Passiflorae herba	<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passion Flower
Citrus	Citri bergamia aetheroleum	<i>Citrus bergamia</i> Risso & <i>Poiteau.</i>	Bergamot oil
Betula	Betulae folium	<i>Betula pendula</i> Roth / <i>Betula pubescens</i> Ehrh.	Birch Leaf
Orthosiphon	Orthosiphonis folium	<i>Orthosiphon stamineus</i> <i>Benth.</i>	Java Tea
Peumus	Boldi folium	<i>Peumus boldus</i> Molina	Boldo Leaf
Taraxacum	Taraxaci folium	<i>Taraxacum officinale</i> <i>Weber ex Wigg.</i>	Dandelion Leaf
Sambucus	Sambuci flos	<i>Sambucus nigra</i> L.	Elder Flower
Althaea	Althaeae radix	<i>Althaea officinalis</i> L.	Marshmallow Root
Ribes	Ribes nigri folium	<i>Ribes nigrum</i> L.	Blackcurrant Leaf
Vitex	Agni casti fructus	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	Agnus Castus Fruit
Harpagophytum	Harpagophyti radix	<i>Harpagophytum</i> <i>procumbens</i> DC.; <i>Harpagophytum zeyheri</i> <i>Decne</i>	Devil's Claw Root

Urtica	Urticae herba	<i>Urtica dioica</i> L.; <i>Urtica urens</i> L.	Nettle Herb
Zingiber	Zingiberis rhizoma	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Ginger
Ruscus	Rusci rhizoma	<i>Ruscus aculeatus</i> L.	Butcher's Broom
Urtica	Urticae folium	<i>Urtica dioica</i> L.; <i>Urtica urens</i> L.	Nettle Leaf
Verbascum	Verbasci flos	<i>Verbascum thapsus</i> L.; <i>V. densiflorum</i> Bertol. ( <i>V. thapsiforme</i> Schrad); <i>V. phlomoides</i> L.	Mullein Flower
Salix	Salicis cortex	<i>Salix</i> [various species including <i>S. purpurea</i> L.; <i>S. daphnoides</i> Vill.; <i>S. fragilis</i> L.]	Willow Bark
Melilotus	Meliloti herba	<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Lam.	Melilot
Avena	Avenae fructus	<i>Avena sativa</i> L.	Oat Fruit
Valeriana/Humulus	Valerianae radix/Lupuli flos	<i>Valeriana officinalis</i> L. / <i>Humulus lupulus</i> L.	Valerian Root / Hop Strobile
Rosmarinus	Rosmarini aetheroleum	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Rosemary Oil
Hamamelis	Hamamelidis folium	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	Hamamelis Leaf
Cimicifuga	Cimicifugae rhizoma	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt.	Black Cohosh
Polypodium	Polypodii rhizoma	<i>Polypodium vulgare</i> L.	Polypody Rhizome
Aesculus	Hippocastani semen	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Horse-Chestnut Seed
Echinacea	Echinaceae pallidae radix	<i>Echinacea pallida</i> (Nutt.) Nutt.	Pale Coneflower Root
Plantago	Psyllii semen	<i>Plantago afra</i> L.; <i>Plantago indica</i> L.	Psyllium Seed
Echinacea	Echinaceae	<i>Echinacea purpurea</i> (L.)	Purple Coneflower

	purpureae radix	<i>Moench.</i>	Root
Ilex	Mate folium	<i>Ilex paraguariensis St. Hil.</i>	Maté Leaf
Solidago	Solidaginis virgaureae herba	<i>Solidago virgaurea L.</i>	European Goldenrod
Gentiana	Gentianae radix	<i>Gentiana lutea L.</i>	Gentian Root
Arctium	Arctii radix	<i>Arctium lappa L.</i>	Burdock Root
Rosmarinus	Rosmarini folium	<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	Rosemary leaf
Juniperus	Juniperi pseudo- fructus	<i>Juniperus communis L.</i>	Juniper berry
Artemisia	Absinthii herba	<i>Artemisia absinthium L.</i>	Wormwood
Rhamnus	Frangulae cortex	<i>Rhamnus frangula L.</i>	Frangula bark
Rheum	Rhei radix	<i>Rheum palmatum L.;</i> <i>Rheum officinale Baillon</i>	Rhubarb
Mentha	Menthae piperitae folium	<i>Mentha x piperita L.</i>	Peppermint leaf
Cassia	Sennae fructus	<i>Cassia senna L.;</i> <i>Cassia angustifolia Vahl</i>	Senna pods
Cassia	Sennae folium	<i>Cassia senna L.;</i> <i>Cassia angustifolia Vahl</i>	Senna leaf
Thymus	Thymi herba	<i>Thymus vulgaris L.;</i> <i>Thymus zygis Loefl. ex L.</i>	Thyme
Commiphora	Myrrha, gummi- resina	<i>Commiphora molmol Engler</i>	Myrrh
Valeriana	Valerianae radix	<i>Valeriana officinalis L.</i>	Valerian Root
Salvia	Salviae officinalis folium	<i>Salvia officinalis L.</i>	Sage Leaf
Solanum	Solani dulcamarae stipites	<i>Solanum dulcamara L.</i>	Woody nightshade stem
Juniperus	Juniperi aetheroleum	<i>Juniperus communis L.</i>	Juniper Oil
Echinacea	Echinaceae purpureae herba	<i>Echinacea purpurea (L.) Moench</i>	Purple Coneflower Herb
Melissa	Melissae folium	<i>Melissa officinalis L.</i>	Melissa Leaf

<b>Potentilla</b>	<b>Tormentillae rhizoma</b>	<b><i>Potentilla erecta (L.) Raeusch.</i></b>	<b>Tormentil</b>
<b>Primula</b>	<b>Primulae radix</b>	<b><i>Primula veris L.; Primula elatior (L.) Hill</i></b>	<b>Primula root</b>
<b>Primula</b>	<b>Primulae flos</b>	<b><i>Primula veris L.; Primula elatior (L.) Hill</i></b>	<b>Primula flower</b>
<b>Foeniculum</b>	<b>Foeniculi dulcis fructus</b>	<b><i>Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. dulce (Miller) Thellung.</i></b>	<b>Sweet Fennel</b>

## ANEXO 4.

## Lista de suplementos herbales más comúnmente usados

<p><b>Black cohosh</b> (<i>Cimicifuga racemosa</i>)</p>	<p>Esta planta parecida a un arbusto, nativa de la parte este de Norte América toma su nombre de la palabra nativa americana "áspero" (haciendo referencia a su estructura). Generalmente se usa para aliviar las condiciones menopáusicas, las menstruaciones dolorosas, los espasmos uterinos, y la vaginitis.</p>
<p><b>Equinácea</b> (<i>Echinacea purpurea</i>)</p>	<p>Usada frecuentemente para fortalecer el sistema inmunológico del cuerpo, también se considera que la equinácea previene los resfriados y gripes. A esta planta nativa de Norte América también se le llama coneflower morada.</p>
<p><b>Evening primrose</b> (<i>Oenothera biennis</i>)</p>	<p>El aceite que proviene de esta planta de flores amarillas, que florece de noche, puede ayudar a reducir los síntomas de la artritis, el síndrome premenstrual (su sigla en inglés es PMS), y las enfermedades cardiovasculares, así como la hiperactividad en los niños.</p>
<p><b>Feverfew</b> (<i>Chrysanthemum parthenium</i>)</p>	<p>Las propiedades de alivio del dolor del feverfew han sido usadas para las migrañas, así como para los calambres menstruales.</p>
<p><b>Ajo</b></p>	<p>El ajo generalmente se usa para las condiciones cardiovasculares, incluyendo el colesterol alto y los niveles de triglicéridos asociados con el riesgo de aterosclerosis, una enfermedad de las arterias causada por el colesterol y los depósitos de placa en las paredes de las arterias. También ayuda en la prevención de los resfriados, gripe y otras enfermedades infecciosas.</p>
<p><b>Gingko biloba</b></p>	<p>Esta hierba es usada para muchas condiciones asociadas con el envejecimiento, incluyendo la circulación pobre y la pérdida de la memoria.</p>
<p><b>Ginseng (<i>Panax</i>)</b></p>	<p>Usada como un tónico general para aumentar el tono general del cuerpo, se considera que el ginseng ayuda a elevar los niveles de</p>

<b><i>ginseng</i></b>	energía y la resistencia al estrés.
<b>Goldenseal</b> <b>(<i>Hydrastis canadensis</i>)</b>	Esta hierba, nativa de Norte América, es popular por sus propiedades de curación y antisépticas, o por sus cualidades al parar los gérmenes. Frecuentemente se usa para los resfriados y la gripe, también es popular para suavizar el revestimiento de la nariz cuando está inflamada o adolorida.
<b>Té verde</b> <b>(<i>Camelia sinensis</i>)</b>	Esta hierba se usa para combatir la fatiga, prevenir la arteriosclerosis y ciertos cánceres, bajar el colesterol, reducir las caries y ayudar en la pérdida de peso.
<b>Espino de Oxicanta</b> <b>(<i>Crataegus oxycantha</i>)</b>	Es espinillo de oxicanta es usado popularmente para varias condiciones relacionadas con el corazón y apoya el tratamiento de la angina, la aterosclerosis, fallo o insuficiencia cardiaca congestiva, y la elevada presión sanguínea.
<b>Saw palmetto</b> <b>(<i>Serenoa repens</i>)</b>	Saw palmetto puede ayudar en el tratamiento del engrandecimiento de la próstata, una condición común en los hombres mayores de 50 años.
<b>St. John's wort</b> <b>(<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Planta silvestre de flores amarillas, esta hierba ha sido usada por siglos en el tratamiento de enfermedades mentales. Hoy en día, es popular en los casos de depresión de leve a moderada.

## ANEXO 5.

## Causality Assessment of a Drug in a Case of Acute Liver Injury. CIOMS\* Scale

	TIPO HEPATOCELULAR		TIPO COLESTASICO O MIXTO		EVALUACION
TIEMPO DESDE INICIO RA					
Incompatible	Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o > 15 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento)		Reacción ocurre antes de la ingesta del fármaco, o > 30 días después de finalizar (excepto para fármacos de metabolismo lento).		Sin relación
Desconocido	Cuando la información no está disponible para calcular el tiempo desde el inicio				Insuficiente Documentado
	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	Tratamiento inicial	Tratamiento subsiguiente	PUNTUACION
-Con inicio del tratamiento Sugestivo Compatible	5-90 días <5 o >90 días	1-15 días >15 días	5-90 días <5 o >90 días	1-90 días >90 días	+2 +1
-Con final del tratamiento Compatible	<= 15 días	<= 15 días	<= 30 días	<= 30 días	+1
EVOLUCION	Diferencia entre el pico de ALT (SGPT) y el límite superior de valores normales		Diferencia entre el pico de FA (o TB) y el límite superior de valores normales		
Después de cesar la ingesta	Disminución >= 50% en 8 días Disminución >= 50% en 30 días		No aplicable Disminución >= 50% en 180 días Disminución < 50% en 180 días		+3 +2 +1
Altam sugestivo	No aplicable		Persistencia o aumento o no información		0
Sugestivo Compatible	No información o disminución >= 50% después del día 30		No situación. No aplicable		-2
Inconclusivo	Disminución <= 50% después del día 30 o incremento recurrente		En todas las situaciones		0
En contra tipología del fármaco	En todas las situaciones				
Si continua tomado el fármaco					
Inconclusivo					
FACTORES DE RIESGO	Etanol		Etanol o embarazo		
Presencia					+1
Ausencia					0
Edad >= 50 años					+1
Edad < 50 años					0
TRATAMIENTO CONCOMITANTE					
No o no información o tratamiento concomitante con incompatibilidad desde inicio del tratamiento					0
Tratamiento concomitante compatible o sugestiva con el inicio de tratamiento					-1
Tratamiento concomitante conocido como hepatotóxico y con compatibilidad o sugestivo con el inicio del tratamiento					-2
Tratamiento concomitante con evidencia para este efecto (positivo "rechallenge" o test validado)					-3
BUSQUEDA DE CAUSAS NO RELACIONADAS CON FARMACOS					
Grupo I (6 causas) Reciente infección viral con VHA (IgM antiVHA) o VHB (IgM anti VHB) o VHC (antiVHC y test no A noB); Obstrucción biliar (ecografía); Alcoholismo (AST/ALT >= 2); Historia reciente de hipotensión aguda (particularmente si hay enfermedad cardíaca)			Todas las causas (grupo I y II) razonablemente descartadas		+2
Grupo II Complicaciones de enfermedad subyacente; Clínica y/o biológico Contexto sugerente de infección por CMV, EBV o Herpes virus			Las 6 causas del grupo I razonablemente descartadas		+1
			4 ó 5 causas del grupo I razonablemente descartadas		0
			Menos de 4 causas del grupo I razonablemente descartadas		-2
			Causas no farmacológicas altamente probable		-3
INFORMACION PREVIA DE HEPATOTOXICIDAD DEL FARMACO					
Reacción identificada en la ficha técnica del producto					+2
Reacción publicada pero no identificada en la ficha técnica					+1
Reacción desconocida					0
RESPUESTA A LA READMINISTRACION					
Positiva	Duplica ALT con el fármaco a solas		Duplica FA (o TB) con el fármaco a solas		+3
Compatible	Duplica ALT con los fármacos juntos		Duplica FA (o TB) con los fármacos juntos		+1
	Dados al mismo tiempo en la primera introducción		Dados al mismo tiempo en la primera introducción		
Negativa	Incremento de ALT pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		Incremento de FA (o TB) pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración		-2
No dada o no interpretable	Otras situaciones		Otras situaciones		0
Total (Suma de las puntuaciones marcadas)					

La puntuación total puede ser clasificada en 5 resultados: <= 0 excluido; 1-2 improbable; 3-5 posible; 6-8 probable; sobre 8 altamente probable.

\* Council for the International Organization of Medical Sciences.

