

Hepatotoxicidad por infusión de hierbas

R.J. Andrade^a, M.I. Lucena^b y M. García-Cortés^a

^aUnidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. ^bServicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario. Virgen de la Victoria. Facultad de Medicina. Málaga.

La medicina alternativa basada en la utilización de remedios ancestrales aún pervive en numerosos países en vías de desarrollo y en determinadas culturas como un elemento autóctono folclórico, pero con fuerte contenido pragmático como expresión de la ausencia de una incorporación plena a los avances de la moderna medicina científica. Frente a este hecho, existe un importante movimiento en los países industrializados, en los que la medicina convencional es predominante, de exaltación de «lo ecológico» que se refleja en la utilización creciente de productos botánicos, esto es, hierbas, semillas, flores, frutas, hojas, tallos y raíces o combinaciones de ellos con fines terapéuticos. Esta nueva filosofía tiene su base en la creencia de que «lo natural» únicamente puede ser beneficioso, de tal modo que los productos botánicos no comportarían los riesgos inherentes a los tratamientos farmacológicos. Así, las ventas de suplementos herbales en EE.UU. se incrementaron en un 59% en 1997^{1,2}, alcanzando los 4 billones de dólares, y una encuesta en este país demostró que un tercio de la población (60 millones de americanos) confesaba haber consumido hierbas³. A modo de ejemplo, las ventas del remedio antidepresivo hierba de San Juan se incrementaron en un 2.800% en el plazo de un año⁴. Sin embargo, no todos los productos de herboristería carecen de efecto biológico (eficacia y toxicidad), pero por diversos motivos estas propiedades están escasamente contrastadas y documentadas⁵.

REGULACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE HERBORISTERÍA

Las autoridades reguladoras de la mayoría de los países clasifican los productos de herboristería como suplementos dietéticos, y esto permite que escapen a las exigencias que en materia de eficacia y seguridad (tales como estu-

dios preclínicos en animales, ensayos clínicos previos a la comercialización y vigilancia posterior) son aplicadas a los fármacos convencionales⁶. De otra parte, la imposibilidad de patentar productos de herboristería desincentiva a la industria para realizar los costosos estudios que son requeridos para los fármacos convencionales⁷. Hay que considerar también una serie de factores que contribuyen a la impredecibilidad de los efectos farmacológicos de los productos de herboristería y a la escasa fiabilidad de la información contenida en el etiquetado (tabla I).

Debido a la inexistencia de un programa específico de vigilancia poscomercialización (la notificación espontánea de reacciones adversas en vigor para los fármacos convencionales), la incidencia y naturaleza precisa de los efectos adversos relacionados con las plantas son desconocidas. Sin embargo, contra la noción empírica que proclama la seguridad de los remedios de herboristería, afianzada a través de un dilatado período de uso, comienza a emerger la evidencia del riesgo de toxicidad asociado con una amplia variedad de ellas. Antes de 1996 se habían comunicado más de 5.000 reacciones adversas posiblemente relacionadas con hierbas a la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸, y en el período comprendido entre enero de 1993 y octubre de 1998 se comunicaron a la Food and Drugs Administration (FDA) 2.621 eventos adversos, incluyendo 101 muertes⁹. A pesar de ello, la magnitud de la infranotificación de efectos adversos atribuidos a productos de herboristería es mayor que la acostumbrada con fármacos convencionales, por varias razones: ausencia de obligatoriedad sobre notificación espontánea (tarjeta amarilla) a diferencia de lo regulado con los medicamentos; falta de costumbre de los médicos al interrogar a los pacientes sobre productos tomados como automedicación¹⁰, y por último, aunque no menos importante, la escasa predisposición de los pacientes a comen-

TABLA I. Causas de impredecibilidad del efecto farmacológico de las hierbas y de su probable toxicidad

Variaciones de potencia entre lotes y laboratorios
Errores en la identificación
Sustitución deliberada por otras plantas
Adulteración con metales pesados, pesticidas o fármacos convencionales
Interacción entre distintos componentes herbales
Interacción entre hierbas y fármacos

Este estudio ha sido parcialmente financiado con fondos de la Agencia Española del Medicamento.

Correspondencia: Dr. R.J. Andrade.
Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina.
Campus Universitario de Teatinos, s/n. 29071 Málaga.
Correo electrónico: Andrade@uma.es

Recibido el 24-10-2001; aceptado para su publicación el 24-10-2001.

tar con los médicos tratamientos (y posibles problemas relacionados con ellos) no convencionales¹¹. Esta práctica suele ser ocultada al médico, debido a que es recomendada en consultas o clínicas de medicina alternativa⁶.

TOXICIDAD HEPÁTICA DE LOS PRODUCTOS HERBALES

El conocimiento de que diversas hierbas tomadas como remedios medicinales son capaces de lesionar el hígado no es estrictamente reciente al menos en África y Asia, donde se tiene constancia del potencial hepatotóxico de plantas cuyo elemento común es contener alcaloides de la pirrolizidina. En Occidente, sin embargo, el problema de la toxicidad hepática asociada a productos de herboristería emerge en las tres últimas décadas¹², y el reducido número de casos publicados procedentes de España se concentra en los últimos 9 años¹³⁻¹⁶. En la presente revisión se analizará sumariamente la hepatotoxicidad asociada a los productos de herboristería.

Las hierbas son ingeridas de diversos modos, incluyendo tabletas, infusiones, ensaladas, cocciones y enemas, y las lesiones hepáticas en las que se han visto involucradas comprenden desde hepatitis aguda hasta insuficiencia hepática fulminante, enfermedad venooclusiva y cirrosis. Diversas circunstancias tales como etiquetado incorrecto (tabla I) del remedio de herboristería, adulteración, sustitución y contaminación química o con microorganismos complican la identificación de la especie botánica causante del efecto tóxico^{17,18}.

Con excepción de los alcaloides de la pirrolizidina, presentes en muchas especies botánicas y causantes, sin margen de error, del daño hepático, las sustancias que provocan la toxicidad de muchas plantas son desconocidas o apenas sospechadas. Por esta razón, y teniendo en cuenta además que diferentes especies botánicas pueden inducir el mismo tipo de lesión hepática, se utilizará, a fin de evitar reiteraciones, una clasificación taxonómica para revisar las más importantes.

Alcaloides de la pirrolizidina

El número de plantas que contienen alcaloides de la pirrolizidina se estima superior a 2.000¹⁹, pertenecientes a 10 familias botánicas²⁰. Las especies vegetales que han sido incriminadas con mayor frecuencia en casos de hepatotoxicidad pertenecen a los géneros *Heliotropium*²¹, *Crotalaria*^{18,22}, *Senecio*^{14,23-25} y *Symphytum* (Comfrey)²⁶⁻²⁸. Los alcaloides de la pirrolizidina originan una enfermedad venooclusiva hepática caracterizada por una obstrucción vascular no trombótica de las venas centrolobulillares, debida a fibrosis concéntrica perivenular con congestión y dilatación sinusoidal centrolobulillar que resulta en necrosis hemorrágica de las células hepáticas circundantes^{29,30}. Se ha comprobado que estos compuestos son hepatotoxinas dependientes de la dosis (tabla II), y en virtud de dicha propiedad la expresión clínica del daño hepático puede ser de dos tipos. En la forma aguda, presumible-

mente relacionada con la ingestión de altas dosis de la planta tóxica, la enfermedad se manifiesta con dolor abdominal súbito, ascitis y hepatosplenomegalia³¹, y la biopsia hepática muestra necrosis centrolobulillar hemorrágica, de cuya extensión depende el pronóstico inmediato, que comprende desde insuficiencia hepática fulminante y muerte a recuperación completa. En la forma crónica, que se cree debida a exposición prolongada a dosis muy bajas de la especie botánica correspondiente, la presentación insidiosa puede remedar absolutamente a la cirrosis¹⁴. El mecanismo molecular de hepatotoxicidad de los alcaloides de la pirrolizidina parece residir en la biotransformación de alcaloides insaturados en metabolitos tóxicos inestables por acción del citocromo P-450 (CYP)³². Se ha demostrado que la monocrotalina, el alcaloide de *Crotalaria*, es metabolizado a un intermediario reactivo que es destoxificado por el glutatión reducido (GSH). Este proceso ocurre tanto en el hepatocito como en la célula endotelial, pero por ser esta última probablemente más susceptible al daño, se explica el peculiar tipo de lesión hepática inducida por los alcaloides de la pirrolizidina³³.

Teucrium chamaedrys (camedrio)

Teucrium chamaedrys o camedrio es una planta de la familia *Labiatae* que se utiliza desde hace más de 2.000 años por supuestas y diversas propiedades (tabla II), incluido el tratamiento de la obesidad. Esta especie botánica se consume en forma de hierbas para infusión o cápsulas, bien sola o asociada a otras preparaciones de hierbas¹⁶. Desde principios de la década de los noventa se comunicó una agregación de casos de hepatitis aguda en Francia que afectaba particularmente a mujeres de mediana edad y comenzaba aproximadamente dos meses tras el inicio del tratamiento^{34,35}. El sustrato de lesión hepática es el de una necrosis hepática centrolobulillar^{16,34} con expresión clínica leve o moderada, aunque también se han publicado casos de insuficiencia hepática fulminante^{36,37}, y de presentación más insidiosa con hepatitis crónica y cirrosis³⁸ en pacientes que habían consumido las preparaciones durante períodos prolongados. La hepatotoxicidad de *Teucrium chamaedrys* ha podido ser reproducida en ratones tratados con té liofilizado, demostrando ser dependiente de la dosis³⁹. En elegantes estudios se ha identificado un componente de la planta, los diterpenoides, como el compuesto tóxico al ser oxidado por el CYP-3A³⁹. Los metabolitos electrofílicos así formados agotan las reservas de glutatión y de proteínas tiólicas del citosqueleto de las células hepáticas³⁹. Posiblemente los intermediarios reactivos actúan también induciendo la apoptosis⁴⁰. Merece señalarse que los diterpenoides comparten un anillo furano con otras moléculas involucradas en reacciones hepatotóxicas, tales como nitrofurantoína y ketoconazol⁴¹.

Las preparaciones de *Teucrium chamaedrys* fueron retiradas del mercado de las hierbas medicinales y su libre venta quedó prohibida en Francia, pero permanecen en otros países, entre ellos España, donde se han comunicado recientemente dos nuevos casos¹⁶.

TABLA II. Plantas medicinales que pueden producir toxicidad hepática

Planta	Supuestas acciones	Características	Mecanismo patogénico	Tipo de lesión hepática
Alcaloides pirrolizidínicos <i>Heliotropium Crotalaria</i> <i>Senecio vulgaris</i> <i>Symphytum officinale</i> (consuelda, comfrey) <i>Teucrium chamaedrys</i> (camedrio-germander)	Diurético, colerético, antipirético y adyuvante en obesidad	Dependiente de la dosis Reproducible en animales	Mecanismo tóxico por formación de derivados pirrólicos por CYP Lesión endotelial	Enfermedad veno- oclusiva hepática aguda Cirrosis
<i>Atractylis gummifera</i>	Antipirético, diurético, abortivo, purgante y emético	Dependiente de la dosis. Reproducible en animales Hipoglucemia y alteraciones renales	Estructura furano- diterpenoide. Formación de metabolitos tóxicos por CYP-3A que producen necrosis y apoptosis de los hepatocitos Atractilato de potasio y gummiferina: inhiben la fosforilación oxidativa mitocondrial y el ciclo de Krebs	Lesión hepatocelular Hepatitis fulminante
<i>Callilepis laureola</i>		Probablemente dependiente de la dosis	Atractilato de potasio	Lesión hepatocelular Hepatitis fulminante
Hierbas chinas (7.000 especies) <i>Lycopodium</i> <i>serratum</i> (Jin Bu Huan)	Eccema y dermatitis atópica. Sedante y analgésico		Mezcla de plantas (tóxico no identificado). Metabolito levotetrahidropalmitina con similitud estructural a los alcaloides pirrolizidínicos	Lesión hepatocelular
<i>Celedonium majus</i> (celandina mayor)	Tratamiento de litiasis biliar y dispepsia	Autoanticuerpos positivos Eosinófilos intrahepáticos Reexposición positiva	Probable mecanismo idiosincrásico	Hepatitis colestásica y fibrosis hepática
<i>Cassia angustifolia</i> (senna) y <i>Rhemus</i> <i>purshiana</i> (cáscara sagrada)	Laxante		Senósidos: antrón Glucósido antraceno	Colestasis intrahepática e hipertensión portal
<i>Larrea tridentata</i> (chaparral)	Antimicrobiano		Ácido norhidroguayarático (NDGA)	Lesión hepatocelular
Otros <i>Viscus album</i> (muérdago, <i>mistletoe</i>) <i>Scutellaria</i> (skullcap) y <i>Valeriana officinalis</i> <i>Camellia thea</i> <i>Teucrium polium</i>	Asma, epilepsia e infertilidad Sedante			Hepatitis aguda
<i>Piper methysticum</i> (kava)				Hepatitis aguda
<i>Azadirachza indica</i>				Hepatitis aguda
<i>Sasafras albidum</i>		Safrole		Hepatitis aguda
<i>Labiatae</i> sp. (Pennyroyal oil) <i>Hedeoma pulegioides</i> , <i>Menta pulegium</i> (poleo), <i>Berberis</i> <i>vulgaris</i>		Pulegone transformado (CYP) a metofurano Manifestaciones de hipersensibilidad		Fallo hepático fulminante Fallo hepático fulminante Esteatosis microvesicular Hepatitis

CYP: Citocromo P450.

Atractylis gummifera L

Esta planta, común en países mediterráneos, puede producir una toxicidad hepática grave con insuficiencia hepática fulminante, asociada a fallo renal e hipoglucemia¹³, cuando se consume como goma de mascar una sustancia que segrega la planta^{13,42}, se ingiere al ser confundida con alcachofas salvajes⁴² o se utilizan sus

raíces como antipirético, purgante, emético, diurético o abortivo⁴³.

La hepatotoxicidad por esta especie botánica es reproducible en animales de experimentación y dependiente de la dosis⁴⁴, y aparentemente se debe a la inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial y del ciclo de Krebs por dos sustancias que contiene, el atractilato de potasio y la gummiferina⁴²⁻⁴⁴.

Callilepis laureola

Se trata de otra planta con toxicidad intrínseca para el hígado, habiéndose comunicado numerosos casos de hepatitis fulminante asociados con necrosis tubular renal en Sudáfrica⁴⁵. Su potencial tóxico parece residir en su contenido en compuestos químicamente relacionados con el atracilato de potasio⁴⁴.

Preparaciones de hierbas chinas

Las hierbas chinas se encuentran entre los remedios de herboristería más usados en el mundo, especialmente en Asia y entre las comunidades de asiáticos emigrados a Occidente^{46,47}. Se les atribuyen efectos beneficiosos sobre el eccema y la dermatitis atópica^{48,49}. Se han comunicado numerosos casos en la bibliografía de toxicidad hepática relacionada con estas hierbas^{46,50-53} y, de hecho, en una revisión de las incidencias adversas de las hierbas medicinales comunicadas a un centro británico de toxicología, 14 del total de 23 casos de probable toxicidad hepática se asociaron con el consumo de hierbas chinas⁵⁴. El patrón de lesión hepática es el de una necrosis hepatocelular habitualmente moderada, aunque se han descrito casos de fallo hepático fulminante y muerte^{46,51,54}. La implicación de estos preparados en la aparición de toxicidad hepática se ve apoyada por una respuesta positiva a la reexposición en varios casos^{51,54}.

Debido a que los preparados de hierbas chinas son mezclas de numerosas plantas^{18,46}, la responsable de la toxicidad hepática no ha podido ser identificada. Además, su adulteración con fármacos, metales pesados y otras hierbas constituye otro importante elemento de confusión⁴⁷.

Lycopodium serratum (Jin Bu Huan), una hierba utilizada tradicionalmente como analgésico y sedante en China y disponible en Occidente desde hace unos años, ha sido incriminada en varios casos de hepatitis aguda, con reexposición positiva en dos de ellos⁵⁵. Aunque la toxicidad hepática se ha atribuido al ingrediente activo de Jin Bu Huan, la levotetrahidropalmitina, que presenta algunas similitudes estructurales con los alcaloides de la pirrolizidina, su concentración en el lote analizado era tan elevada que se pensó en un posible error en la identificación botánica o en su etiquetado¹⁸.

***Celedonium majus* (celandina mayor)**

Los extractos de *Celedonium majus* están comercializados en diversos países europeos y en EE.UU. para el tratamiento de la litiasis biliar y de la dispepsia. Se han comunicado algunos casos de hepatitis aguda relacionados con esta planta^{56,57}, y otro caso en que la celandina era un componente de un preparado que contenía otros compuestos⁵⁸. Recientemente se ha identificado en una región de Alemania, y en el curso de dos años, a 10 mujeres con hepatitis aguda, en algunos casos de curso grave, tras el consumo de esta planta⁵⁹. La fibrosis fue un hallazgo constante en

las biopsias realizadas. En dos pacientes la reexposición no intencionada a celandina fue positiva. El mecanismo de hepatotoxicidad parece ser idiosincrásico, probablemente metabólico, teniendo en cuenta el relativamente largo período de latencia (> 3 meses) en casi todos los casos, aunque la presencia de eosinófilos en los infiltrados de las biopsias y de títulos elevados de autoanticuerpos (antinucleares y antímúsculo liso) en 9 de 10 casos evaluados no permite descartar un fenómeno de inmunología.

Debido a que *Celedonium majus* contiene más de 20 alcaloides con actividad biológica, el compuesto químico causante de la hepatotoxicidad de esta hierba medicinal es desconocido⁵⁹.

***Cassia angustifolia* (senna) y *Rhemnus purshiana* (cáscara sagrada)**

Estas plantas son utilizadas principalmente por sus propiedades laxantes. Se ha publicado un caso de hepatitis aguda con reexposición positiva tras la ingesta de *Cassia angustifolia*⁶⁰, y se ha notificado otro a un registro de hepatopatías asociadas a medicamentos, coordinado por los autores⁶¹. La hepatotoxicidad del senna podría ser debida a su contenido en senósidos, los alcaloides que le confieren sus propiedades laxantes y que son convertidos a antrón por las bacterias intestinales⁶⁰. El antrón tiene una estructura química muy similar al dantrón, un laxante con potencial demostrado de producir daño hepático⁶².

Recientemente un caso de hepatitis colestásica con hipertensión portal y ascitis ha sido relacionado con la exposición a cáscara sagrada, otra planta que contiene glucósidos antracénicos⁶³.

***Larrea tridentata* (chaparral).** Esta planta es muy popular en EE.UU. debido a sus supuestas propiedades antimicrobianas por su contenido en ácido norhidroguayarático, un antioxidante que inhibe las vías de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa⁶⁴. Se utiliza principalmente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁶⁵. Se han publicado algunos casos de hepatitis aguda^{64,66}, e incluso de fallo hepático fulminante⁶⁷, cuyo mecanismo de producción se desconoce.

Otras hierbas

Se ha ido acumulando cierta evidencia del potencial hepatotóxico de otras especies botánicas¹⁸ (tabla II).

Viscus album (muérdago), utilizado para el tratamiento del asma, la infertilidad y la epilepsia, se ha involucrado en un caso de hepatitis aguda con reexposición positiva⁶⁸, aunque la composición exacta de la preparación consumida no fue analizada¹⁸.

Scutellaria y *Valeriana officinalis*, que se encuentran en preparaciones para calmar la ansiedad, han sido señaladas como posibles causantes de una serie de 4 casos de hepatitis aguda, uno de ellos con insuficiencia hepática, encefalopatía y fibrosis hepática extensa⁶⁹. Asimismo se ha

publicado otro caso de hepatitis en un paciente que tomó una preparación que contenía ambas plantas y muérdago⁷⁰. Recientemente hemos atendido a un paciente que desarrolló una colestasis aguda (de predominio centrolobulillar en la biopsia) asociada a una vasculitis cutánea al tercer día de iniciar un tratamiento con cápsulas de valeriana (datos no publicados). No obstante, en ninguno de estos casos se ha efectuado una identificación botánica de las preparaciones consumidas.

El único caso de hepatotoxicidad posiblemente asociado a *Camellia thea* ha sido publicado en España¹⁵. En esta paciente, la hepatitis aguda reapareció tras ingerir de nuevo las cápsulas de té triturado, con insuficiencia hepática aguda, finalmente reversible.

Otras dos hierbas medicinales, *Teucrium polium*⁷¹ y *Piper methysticum* (kava)⁷², han sido involucradas en sendos casos de insuficiencia hepática fulminante con el resultado de trasplante hepático.

Un comentario

El uso terapéutico de hierbas medicinales seguirá con toda probabilidad creciendo en los países desarrollados en un futuro próximo⁷³. Este hecho plantea un importante desafío a las autoridades sanitarias y promoverá cambios en la legislación reguladora, tendentes a homogeneizar las exigencias entre países. El problema ha merecido incluso la atención de la OMS, que desde 1991 ha publicado una serie de guías técnicas al respecto, denominadas General Guidelines for Methodology on Research and Evaluation of Traditional Medicine, que cubre todos los aspectos referentes a evaluación de los productos de herboristería, investigación clínica y aspectos éticos, educacionales, de entrenamiento y de vigilancia⁷⁴.

Como se exige a los fármacos convencionales, las pruebas de seguridad con las hierbas medicinales deben tener prioridad sobre el establecimiento de la eficacia^{5,74}. Además de la identificación de posibles interacciones entre hierbas y fármacos que modificarían el efecto farmacológico de éstos^{6,75,76}, aspecto que está siendo objeto de una creciente atención, existe un amplio consenso sobre la necesidad de implementar sistemas nacionales de monitorización de reacciones adversas a hierbas, utilizando un formato de notificación de la reacción adversa similar al de los fármacos; desarrollar y facilitar el acceso a las bases de datos internacionales; fomentar la colaboración con los centros de toxicología; formar en esta materia a los profesionales de la salud con el concurso de herbalistas cualificados, y finalmente, de mejorar la información al público en general desarrollando programas educativos para los consumidores⁷⁴. Tales propósitos merecen continuados esfuerzos en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs and patterns of use. N Engl J Med 1993; 328:246-52.
- Richman A, Witkowski J. Herbs by the numbers. Whole Foods Magazine 1997;20, 22, 24, 26 y 28.
- Johnston BA. One-third of nation's adults use herbal remedies. Herbalgram 1997;43:40-9.
- Brevoort P. The booming US botanical market. A new overview. Herbalgram 1998;44:33-46.
- Ernst E. Herbal medicines: where is the evidence? BMJ 2000; 321:395-6.
- Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. JAMA 2001;286:208-16.
- Matthews HB, Lucier GW, Fisher KD. Medicinal herbs in the United States. Environ Health Perspect 1999;107:773-8.
- Edwards R. Monitoring the safety of herbal medicines. WHO project is underway. BMJ 1995;311:1569-70.
- Herbal Rx-the promises and pitfalls. Consumer Report. March 1999;44-8.
- Perharic L, Shaw D, Murray V. Toxic effects of herbal medications and food supplements. Lancet 1993;342:180-1.
- Barnes J, Mills SY, Abbot NC, Willoughby M, Ernst E. Different standards for reporting ADRs to herbal medicines and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal medicines. Br J Clin Pharmacol 1998;45:496-500.
- Huxtable RJ. The myth of beneficent nature: the risks of herbal preparations. Ann Int Med 1992;117:164-5.
- Nogué S, Sanz P, Botey A, Esforzado N, Blanche C, Álvarez L. Insuffisance rénale aiguë due à une intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera*-L). Nov Presse Med 1992;21:130.
- Ortiz A, Crespo E, Morales P, Sáenz de Santamaría J, González JM, Ruiz T. Enfermedad venooclusiva hepática por ingestión de infusiones de *Senecio vulgaris*. Gastroenterol Hepatol 1995; 18:413-6.
- Gavilán JC, Bermúdez FJ, Salgado F, Peña D. Fitoterapia y hepatitis. Rev Clin Esp 1999;199:693-4.
- Pérez Álvarez JC, Sáez-Royuela F, Gento Peña E, López Morante A, Velasco Osés A, Martín Lorente JL. Hepatitis aguda por ingestión de infusiones con *Teucrium chamaedrys*. Gastroenterol Hepatol 2001;24:240-3.
- Larrey D, Pageaux GP. Hepatotoxicity of Herbal remedies and mushrooms. Sem Liver Dis 1995;15:183-8.
- Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. J Hepatol 1997; 26(Suppl 1):47-51.
- Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Smith LW, Culvenor CCJ. Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. J Nat Prod 1981;44:129-52.
- Culvenor CCJ, Edgar JA, Smith LW, Kumana CR, Lin HJ. *Heliotropium lasiocarpum* fish and meiy identified as cause of veno-occlusive disease due to a herbal tea. Lancet 1986;1:978.
- Grases PJ, Beker SG. Veno-occlusive disease of the liver: a case from Venezuela. Am J Med 1972;53:511-6.
- Stillman AS, Huxtable R, Consroe P, Kohnen P, Smith S. Hepatic veno-occlusive disease due to pyrrolizidine (*Senecio*) poisoning in Arizona. Gastroenterology 1977;73:349-52.
- Fox DW, Hart MC, Bergeson PS, Jarret PB, Stillman AE, Huxtable RJ. Pyrrolizidine (*Senecio*) intoxication mimicking Reye's syndrome. J Pediatrics 1978;93:980-2.
- Vilar JH, García M, Cabrera P. Enfermedad venooclusiva hepática de causa tóxica por *Senecio vulgaris*. Gastroenterol Hepatol 2000;23:285-6.
- Weston CFM, Cooper BT, Davies JD, Levine DF. Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. BMJ 1987;295:183.
- Bach N, Thung SN, Schaffner F. Comfrey herb tea-induced hepatic veno-occlusive disease. Am J Med 1989;87:97-9.
- Ridker PM, McDermott V. Comfrey herb tea and hepatic veno-occlusive disease. Lancet 1989;7:657-8.
- Solís-Herruzo JA, Vidal-Ruiz JA. Enfermedad venooclusiva del hígado. Med Clin (Barc) 1985;84:146-9.
- Valla D, Benhamou JP. Drug-induced vascular and sinusoidal lesions of the liver. Clin Gastroenterol 1988;2:481-500.
- Kumana CR, Ng M, Lin HJ, Ko W, Wu P-C, Todd D. Herbal tea induced hepatic veno-occlusive disease: quantification of toxic alkaloid exposure in adults. Gut 1985;26:101-4.
- Huxtable RJ. New aspects of the toxicology of pyrrolizidine alkaloids. Mol Pharmacol 1979;10:159-67.

33. DeLeve L, Wang X, Kuhlenskamp J, Kaplowitz N. Selective toxicity to sinusoidal endothelial cells by agents that cause hepatic veno-occlusive disease is modulated by GSH: azathioprine and monocrotaline. *Hepatology* 1996;23:589-99.
34. Larrey D, Vial T, Pawels A, Castot A, Biour M, David M, et al. Hepatitis after Germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Int Med* 1992;117:129-32.
35. Castot A, Larrey D. Hépatites observées au cours d'un traitement par un médicament ou une tisane contenant de la Germandrée petit-chêne. Bilan des 26 cas rapports aux centres Régionaux de Pharmacovigilance. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:916-22.
36. Mostefa-Kara N, Pauwels A, Pines E, Biour M, Levy VG. Fatal hepatitis after herbal tea. *Lancet* 1992;340:674.
37. Díaz D, Ferroudji S, Heran B, Barneon G, Larrey D, Michel H. Hépatite aigüe à la germandrée petit-chêne. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:1006-7.
38. Ben Yahia M, Mavie P, Metreau JM, Zafrani ES, Fabre M, Gatienau-Sailant, et al. Hépatite chronique active et cirrhose induites par la germandrée petit-chêne à propos de tríos cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:959-62.
39. Loeper J, Descatoire V, Letteron P, Moulis C, Degott C, Dansette P, et al. Hepatotoxicity of Germander in mice. *Gastroenterology* 1994;106:464-72.
40. Fau D, Lekehal M, Farrel G, Moreau A, Moulis C, Feldmann G, et al. Diterpenoids from Germander, an herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1997;113:1334-46.
41. Andrade RJ, Lucena MI. ¿Es inevitable la hepatotoxicidad inducida por fármacos? *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:48-53.
42. Lemaigre G, Tebbi Z, Galinsky R, Michowicz S, Abelanet R. Hépatite fulminante par intoxication due au charbon à glue (*Atractylis gummifera-L*). *Nouv Presse Med* 1975;4:2865.
43. Georgiou M, Sianidou L, Hatzis T, Papadatos J, Koutselinis A. Hepatotoxicity due to *Atractylis gummifera-L*. *Clin Toxicol* 1989;26:487-93.
44. Heidili A, Warnet JM, Thevenin M, Martin C, Yacoub M, Claude JR. Biochemical investigation of *Atractylis gummifera-L* hepatotoxicity in the rat. *Arch Toxicol* 1989;13 (Suppl):312-5.
45. Mokhobo KP. Herbs use and necro-degenerative hepatitis. *S Afr Med J* 1976;50:1096-9.
46. Yoshida EM, McLean CA, Cheng ES, Blanc PD, Somberg KA, Ferrell LD, et al. Chinese herbal medicine, fulminant hepatitis and liver transplantation. *Am J Med* 1996;91:2647-8.
47. Chan TYK, Chan JCN, Tomlinson B, Critchley AJH. Chinese herbal medicines revisited: a Hong-Kong perspective. *Lancet* 1993;342:1532-4.
48. Davies KG, Pollock I, Steel HM. Chinese herbs for eczema. *Lancet* 1990;336:177.
49. Sheehan MP, Rustin MH, Atherton DJ, Buckley C, Harris DJ, Brostoff J, et al. Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. *Lancet* 1992;340:13-7.
50. Sheehan MP, Atherton DJ. One year follow-up of children with atopic eczema treated with traditional Chinese medicinal plants. *Br J Dermatol* 1992;127(Suppl 40):13.
51. Perharic-Walton L, Murray V. Toxicity of Chinese herbal remedies. *Lancet* 1992;340:674.
52. 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;91:1436-8.
53. Levi M, Guchelaar HJ, Woerdenbag HJ, Zhu YP. Acute hepatitis in a patient using Chinese herbal tea-a case report. *Pharm World Sci* 1998;20:43-4.
54. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murray V. Traditional remedies and food supplements. A 5-year Toxicological study (1991-1995). *Drug Safe* 1995;17:342-6.
55. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Wainwright S, Villamil FG, Katkov WN, et al. Acute hepatitis associated with the herbal product Jin Bu Huan. *Ann Intern Med* 1994;121:729-35.
56. Greving I, Meister V, Monnerjahn C, Müller KM, May B. *Chelidonium majus*: a rare reason for severe hepatotoxic reaction. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1998;7:S66-S9.
57. Strahl S, Ehret V, Dahm, HH, Maier KP. Nekrotisierende Hepatitis nach, Einnahme pflanzlicher Heilmittel. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:1410-4.
58. De Smet PA, Van den Eertwegh AJ, Lesterhuis W, Striker BH. Hepatotoxicity associated with herbal tablets. *BMJ* 1996;313:92.
59. Benninger J, Scheinder HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 1999;117:1234-7.
60. Bauers U, Splenger U, Pape GR. Hepatitis after chronic abuse of senna. *Lancet* 1991;337:372-3.
61. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez C, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123-30.
62. Tolman KG, Hammar S, Sannella JJ. Possible hepatotoxicity of Doxidan. *Ann Intern Med* 1976;84:290-2.
63. Nadir A, Reddy D, Van Thiel DH. Cascara Sagrada-induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: a case report and review of herbal hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3634-7.
64. Katz M, Saibil F. Herbal hepatitis: subacute hepatic necrosis secondary to chaparral leaf. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:203-6.
65. Kassler WJ, Blanc P, Greenblatt R. The use of medicinal herbs by human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1991;151:2281-8.
66. Anonymous. Chaparral-induced toxic hepatitis. *California and Texas. MMWR* 1992;41:812-4.
67. Sheikh NM, Philen RM, Love LA. Chaparral-associated hepatotoxicity. *Arch Intern Med* 1997;157:913-9.
68. Harvey J, Colin-Jones DG. Mistletoe hepatitis. *BMJ* 1981;282:186-7.
69. MacGregor FB, Abernethy VE, Dahabra S, Cobden I, Hayes PC. Hepatotoxicity of herbal remedies. *BMJ* 1989;299:1156-7.
70. Weeks GR, Proper JS. Herbal medicines. Gaps in our knowledge. *Aust J Hosp Pharm* 1989;19:155-7.
71. Mattei A, Rueay P, Samuel D, Feray C, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation for severe acute liver failure after herbal medicine (*Teucrium polium*) administration. *J Hepatol* 1995;22:597.
72. Escher M, Desmeules J, Giostra E, Mentha G. Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *BMJ* 2001;322:139.
73. Seef LB, Lindsay K, Baco B, Kresina TF, Hoofnagle JH. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001;34:595-603.
74. Herbal Medicines. WHO Drug Information 2000;14:237-43.
75. Miller LG. Herbal medicinals. *Arch Intern Med* 1998;159:2200-11.
76. Fugh-Berman A. Herb drug interactions. *Lancet* 2000;355:134-8.