

Lesión hepática inducida por consumo de *Valeriana officinalis* y *Passiflora incarnata*, reporte de caso

Mejía-Pinzón, Lizeth; Cubillos-Rojas, Julián David; Serrano-Giraldo, Julián; Téllez-Arévalo, Angélica María

Lizeth Mejía-Pinzón

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

Julián David Cubillos-Rojas

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

Julián Serrano-Giraldo

serrano.julian@javeriana.edu.co.

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

Angélica María Téllez-Arévalo

Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Colombia

HepatoLogía

Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia

ISSN: 2711-2330

ISSN-e: 2711-2322

Periodicidad: Semestral

vol. 4, núm. 3, 2023

editor@revistahepatologia.com

Recepción: 10 Junio 2023

Aprobación: 01 Agosto 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744426006/>

DOI: <https://doi.org/10.59093/27112330.92>.

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Los medicamentos homeopáticos y fitoterapéuticos que contienen productos herbarios son cada vez más utilizados, sin embargo, se desconoce el potencial de efectos adversos por parte de los usuarios y personal sanitario. Se reporta el caso de una mujer de 34 años quien consulta por dolor abdominal y náuseas, con alteraciones al ingreso de función hepática con patrón hepatocelular, se descartaron múltiples etiologías y se consideró que pudiera ser lesión hepática medicamentosa secundaria al consumo de medicamentos desde hacía una semana para dismenorrea, y a fitoterapéuticos que consumía de forma crónica, los cuales se suspendieron. A los doce días de su egreso, reingresó por sintomatología similar; se documentó nuevamente perfil hepático con patrón hepatocelular. Al reinterrogatorio, la paciente comentó la ingesta crónica de *Valeriana officinalis* y *Passiflora incarnata*, que retomó al egreso hospitalario, por lo que luego de descartar diagnósticos diferenciales, se consideró que el cuadro era inducido por el consumo de dichos medicamentos. Durante la hospitalización se suspendió su consumo, con normalización del perfil hepático. Es importante que los consumidores estén informados sobre los riesgos potenciales de los productos herbarios, sus efectos por consumos prolongados y las implicaciones de la autoformulación.

Palabras clave: enfermedad hepática inducida por sustancias y drogas, toxicidad, fitoterapia, valeriana, passiflora.

Abstract: Homeopathic and phytotherapeutic medicines containing herbal products are increasingly used, however the potential for adverse effects on users and healthcare personnel is unknown. We report the case of a 34-year-old woman who consulted for abdominal pain and nausea, accompanied by hepatocellular pattern on liver function tests. Multiple etiologies were ruled out and it was considered that it could be a drug-induced liver injury secondary to the consumption of medications she had been taking a week prior for dysmenorrhea, and phytotherapeutics that she had been taking for several years, which were all discontinued. Twelve days after her discharge, she was readmitted due to similar symptoms; a liver profile with a hepatocellular pattern was again documented. Upon further questioning, the patient mentioned a chronic intake of *Valeriana officinalis* and *Passiflora incarnata*, which she resumed upon discharge. After ruling out the differential diagnoses, it was concluded that the symptoms of the patient were induced by the consumption of these herbal products. During hospitalization, their consumption was suspended, with normalization of the

liver profile. It is important that consumers are informed about the potential risks of herbal products, their effects from long-term use, and the implications of self-medication.

Keywords: chemical and drug induced liver injury, phytotherapy, toxicity, valerian, passiflora.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos homeopáticos y fitoterapéuticos son una forma de terapia cada vez más usada. La Organización Mundial de la Salud estimó que aproximadamente el 80 % de la población mundial ha usado en algún momento de su vida este tipo de medicamentos con costos que superan el billón de dólares [1,2].

En la actualidad se estima que más de 60 millones de personas los utilizan con costos que superan los 30.000 millones de dólares [1]. Aunque ambas formas de terapia se basan en el uso de sustancias naturales y contienen productos herbarios, hay algunas diferencias entre ellas. Los medicamentos homeopáticos se elaboran a partir de una dilución de una sustancia natural, y de esta manera se cree que aumenta su potencia y reduce efectos secundarios, por otra parte, los fitoterapéuticos presentan principios activos que provienen de plantas medicinales o asociaciones de estas, de extractos, tinturas o aceites, presentado en estado bruto o en forma farmacéutica, empacados y etiquetados [3,4].

Dado que los medicamentos homeopáticos son formas diluidas de un compuesto activo y los fitoterapéuticos se basan en compuestos naturales, se suelen presentar al público como libres de eventos adversos, sin embargo, estos medicamentos pueden tener reacciones adversas serias que pueden llegar a comprometer la vida del paciente [5]. Por lo anterior, es importante que se reconozca y se informe sobre la toxicidad de los medicamentos homeopáticos y fitoterapéuticos, y que la evaluación de la seguridad de estos fármacos sea una prioridad para las autoridades sanitarias.

La información disponible acerca de las reacciones adversas de los medicamentos homeopáticos y fitoterapéuticos se basa principalmente en reportes de casos y revisiones de la literatura, ya que hasta la fecha se han llevado a cabo muy pocos ensayos prospectivos acerca de la seguridad de estos fármacos. Como resultado, los datos disponibles pueden no resaltar la real prevalencia de sus posibles efectos adversos [6], por lo tanto, la implementación de un programa de farmacovigilancia activa y pasiva con esta clase de medicamentos cobra gran relevancia en la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas posiblemente asociadas. Reconociendo tal problema, la Organización Mundial de la Salud desarrolló una guía en el 2004 para la monitorización de la seguridad de los medicamentos fitoterapéuticos [7].

Como reconoce dicha guía, hay muchos desafíos en la farmacovigilancia de productos que contienen suplementos herbarios y plantas medicinales, ya que estos medicamentos tienen una gran diversidad, y el desarrollo e implementación de un sistema estandarizado de denominación de principios activos no ha sido posible. Algunos de estos productos son considerados suplementos dietarios, lo que hace que no estén sujetos a las mismas regulaciones que los fármacos convencionales y, por ende, su seguridad y eficacia son evaluadas de manera menos rigurosa en el periodo previo a su comercialización. Por otra parte, los métodos de fabricación no se encuentran estandarizados de la misma forma que sucede con los fármacos convencionales, aumentando el riesgo de comercialización de formas fraudulentas que no contienen productos herbarios de buena calidad o contienen sustancias no declaradas, adulteradas o tóxicas, las cuales pueden poner en grave peligro la salud de los usuarios [7,8]. En Colombia, es frecuente encontrar productos fraudulentos cuyas alertas pueden ser reportadas y encontradas en la página del INVIMA [9].

Teniendo en cuenta lo anterior y haciendo hincapié a un llamado hacia el uso racional de medicamentos homeopáticos y fitoterapéuticos, reportamos el caso de una paciente que debuta con lesión hepática secundaria al uso de medicamentos fitoterapéuticos a base de *Passiflora incarnata* y *Valeriana officinalis*,

plantas conocidas por sus propiedades sedantes y ansiolíticas, y usadas como terapias naturales para trastornos del sueño y de ansiedad.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años de edad con antecedente de colecistectomía 17 años antes, trastorno depresivo mayor y de ansiedad generalizado manejados con escitalopram, suspendido hacía 6 meses por estreñimiento. Ingresó a urgencias por cuadro de un día de evolución consistente en dolor abdominal en hipocondrio derecho tipo cólico irradiado a dorso, asociado a náuseas y distensión abdominal. Al examen físico ingresó álgica, con escleras anictéricas, abdomen con dolor a la palpación en hipocondrio derecho y epigastrio, signo de Murphy positivo, y el resto del examen físico se encontró normal. Se inició manejo analgésico y antiemético.

En los paraclínicos de ingreso (**tabla 1**) se evidenciaron transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyltransferasa (GGT) elevadas, con bilirrubinas normales. El factor R se calculó en 6,2 que sugería lesión hepatocelular. Se realizó una ecografía hepatobiliar que no mostró dilatación de las vías biliares (colédoco de 3 mm) ni cambios en el parénquima hepático. Ante tales hallazgos, se ampliaron estudios encontrando serología negativa para VIH, hepatitis A, B y C, y Doppler portal sin alteraciones.

Se reinterrogó a la paciente quien refirió en su momento consumo desde hacía varios años de té verde y productos herbarios (moringa, caléndula, passiflora y valeriana), y autoformulación durante una semana previa a la consulta de naproxeno y metocarbamol por dismenorrea. Teniendo en cuenta resultados de estudios y la mención de medicación con plausibilidad biológica, se consideró que cursaba con lesión hepática asociada a medicamentos. Se suspendieron medicamentos, y la paciente durante la hospitalización tuvo un descenso en transaminasas y fosfatasa alcalina, y por adecuado control sintomático se dio egreso hospitalario.

A los doce días de su egreso, la paciente reingresó a urgencias por dolor abdominal en hipocondrio derecho, múltiples episodios eméticos de contenido alimentario y labilidad emocional. Al examen físico se encontró álgica, abdomen con dolor a la palpación en hipocondrio derecho, signo de Murphy negativo, y resto del examen físico normal, con llanto fácil al interrogatorio. Se inició manejo analgésico y antiemético.

En los paraclínicos de reingreso (**tabla 1**) presentaba transaminasas, fosfatasa alcalina y GGT elevadas (AST 29 veces el valor normal y ALT 26 veces el valor normal) con factor R en 9 sugestivo de lesión hepatocelular, las enzimas más altas comparadas con los niveles al egreso (ALT con más de 8 veces el valor de corte y AST más de 3 veces el valor de corte). Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y colangiografía, las cuales no mostraron alteraciones. Durante el seguimiento de su función hepática, se observó descenso en las transaminasas, sin embargo, la fosfatasa alcalina y la GGT persistieron elevadas sin que se elevaran las bilirrubinas, por lo que se realizó una gammagrafía con ácido iminodiacético hepatobiliar para descartar una disfunción del esfínter de Oddi, estudio que no evidenció obstrucción de la vía biliar o reflujo enterogástrico, con función hepatocelular normal.

Dado el antecedente reciente de lesión hepática secundaria a consumo de medicamentos, una vez la paciente estuvo más calmada se reinterrogó sobre noxas tóxicas. Al nuevo interrogatorio refirió consumo de valeriana desde hacía 6 meses y de passiflora desde hacía 2 meses para manejo de patología psiquiátrica, dado que había suspendido el escitalopram.

De acuerdo al fabricante de los productos que consumía la paciente, cada mL contenía 200 mg de valeriana y de passiflora, y recomendaba una dosis de 20 gotas vía oral, 3 veces al día para la passiflora, y de 30 gotas 3 veces al día de valeriana. Al egreso de la hospitalización previa, la paciente consumía aproximadamente 60 gotas de valeriana y passiflora al día, y había suspendido los medicamentos de síntesis química, el té verde y otros productos herbarios. Con lo anterior se consideró que la paciente presentaba lesión hepática inducida por productos herbarios secundaria a valeriana y passiflora, debido a que se cumplieron criterios de temporalidad y plausibilidad, y a que se descartaron de manera razonable otros diagnósticos diferenciales. En

cuanto al patrón hepatocelular, este venía en descenso, y dado un adecuado control sintomático, se da egreso, explicando la importancia de la suspensión de la valeriana y passiflora, y de los otros productos herbarios, con seguimiento por psiquiatría quienes indicaron manejo con mirtazapina. El seguimiento de la función hepática durante ambas hospitalizaciones se muestra en las figuras 1 y 2.

TABLA 1.
Paraclínicos de ingreso y reingreso.

Laboratorio	Primera hospitalización	Segunda hospitalización	Valores de referencia
Recuento de glóbulos blancos	4.800 μ /L	4.300 μ /L	4.500-10.000
Hemoglobina	12,1 g/dL	12,3 g/dL	12,5-16
Hematocrito	37,2 %	37,2 %	37-47
Plaquetas	381.800/ μ L	424.100/ μ L	150.000-450.000
Neutrófilos	58 %	54 %	45-70
Linfocitos	30 %	28 %	20-45
Bilirrubina total	0,99 mg/dL	1,34 mg/dL	0,3-1
Bilirrubina directa	0,32 mg/dL	0,41 mg/dL	0-0,2
Bilirrubina indirecta	0,67 mg/dL	0,93 mg/dL	0-1
Tiempo de protrombina	12 seg	12,1 seg	11,5
Tiempo de tromboplastina	32 seg	32,2 seg	29,9
INR	1,1	1,1	1
Amilasa	18 U/L	27 U/L	22-88
Fosfatasa alcalina	360 U/L	347 U/L	30-120
Aspartato aminotransferasa (AST)	906 U/L	1.046 U/L	0-35
Alanina aminotransferasa (ALT)	530 U/L	935 U/L	0-35
Creatinina	0,54 mg/dL	0,5 mg/dL	0,55-1,02
Gamma-glutamilttransferasa (GGT)	344 U/L	388 U/L	12-73

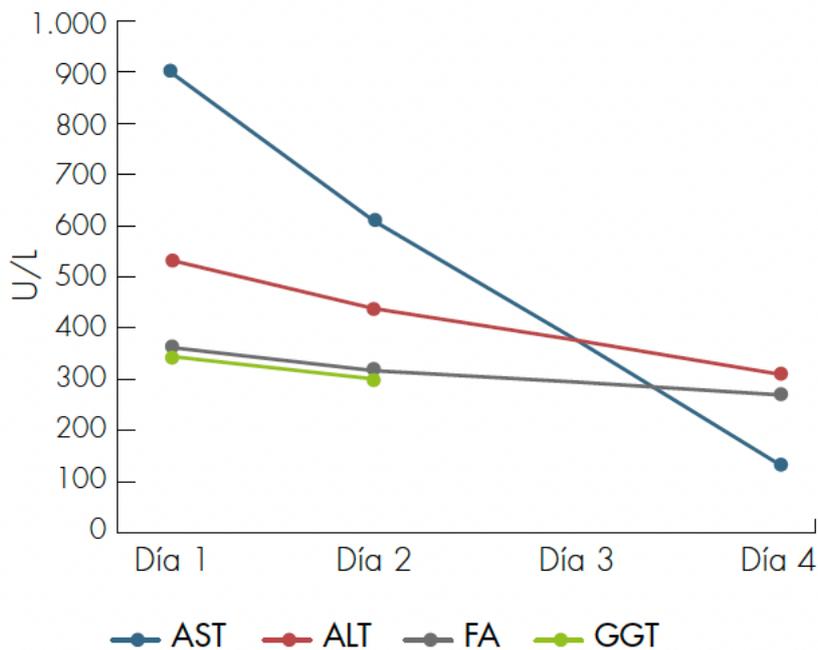


FIGURA 1.

Seguimiento de la función hepática durante la primera hospitalización. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamil-transferasa.

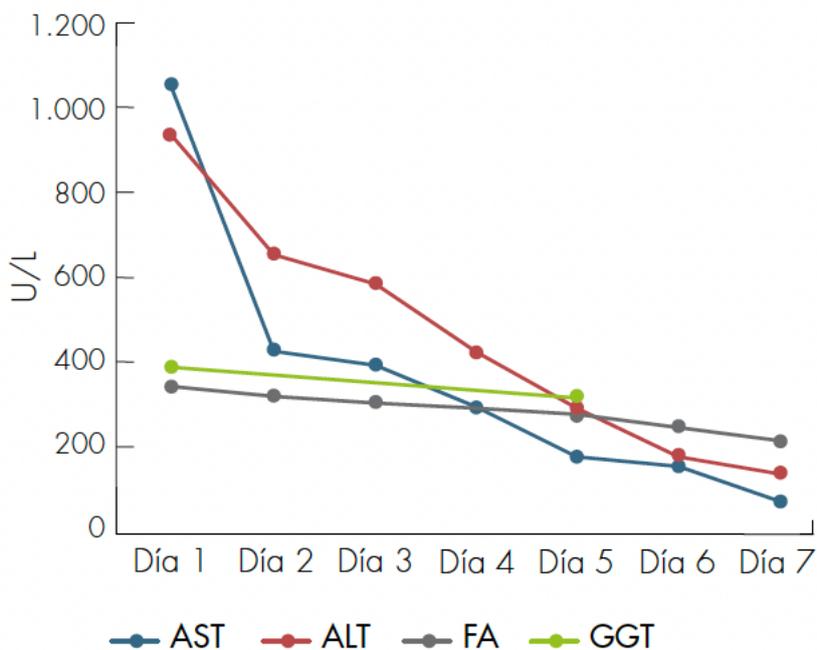


FIGURA 2.

Seguimiento de la función hepática durante la segunda hospitalización. AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamil-transferasa.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente con una lesión hepática por consumo de *Valeriana officinalis* y *Passiflora incarnata*. En la primera consulta por lesión hepática había múltiples fármacos que podían explicar el cuadro, por lo tanto, determinar la mayor causalidad por los productos herbarios era difícil. En la segunda consulta a urgencias, ya no había presencia de estos otros fármacos, por lo que la evaluación de la causalidad de la *Valeriana officinalis* por RUCAM (del inglés, *Roussel Uclaf Causality Assessment Method*) del CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas) se calculó en 9 puntos, es decir, se estableció una causalidad “Definitiva”, y para *Passiflora incarnata* se calculó en 7 puntos, es decir, se estableció una causalidad “Probable”. La causalidad de dicha asociación se apoyó en que la lesión hepatocelular apareció con la readministración de *Valeriana officinalis* y *Passiflora incarnata* entre los primeros 1 a 15 días posterior a la ingesta. La ALT disminuyó >50 % en 8 días con la suspensión del fármaco, y se descartaron todas las causas del grupo I de etiologías alternativas de lesión hepática propuestas por el RUCAM-CIOMS, aunque no se estudiaron todas las causas del grupo II como citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y virus del herpes. No hubo otros fármacos usados de forma concomitante que pudieran explicar el cuadro. La diferencia en el puntaje entre ambos fitoterapéuticos se da porque, de acuerdo a lo señalado por LiverTox, la *passiflora* no se ha podido asociar de manera convincente con casos de lesión hepática clínicamente evidente, lo cual sí sucede con reportes previos de hepatotoxicidad por *Valeriana officinalis*, además la consideran como una causa infrecuente de lesión hepática [10-12].

La *Valeriana officinalis* se utiliza como sedante y ansiolítico para el tratamiento de trastornos del sueño, ansiedad, depresión [12], trastorno obsesivo compulsivo [13], menopausia [14], dismenorrea [15], disfunción cognitiva postoperatoria [16] y síndrome de piernas inquietas [17]. La evidencia clínica sobre la eficacia de la valeriana en estos trastornos, se atribuye a las acciones gabaérgicas observadas en los extractos de valeriana, sin embargo, de acuerdo a una revisión sistemática de Cochrane, se requieren estudios adicionales con un mayor número de pacientes antes de sacar conclusiones sobre la eficacia y seguridad de la valeriana como opción de tratamiento para los trastornos de ansiedad, que es su uso más común [18]. Por su parte, la *Passiflora incarnata* se utiliza principalmente como ansiolítico natural [19], dicho efecto se cree que se da porque la *passiflora* aumenta los niveles de GABA a nivel cerebral [20], sin embargo, al igual que ocurre con la valeriana, una revisión sistemática de Cochrane concluye que se requieren más estudios para poder establecer su eficacia [21]. También se ha investigado su uso en el tratamiento del insomnio, depresión y síntomas de la menopausia como la cefalea y cambios en el estado de ánimo [19,22], no obstante, la evidencia para avalar su uso es poca [18].

Aunque la valeriana se considera segura para el consumo humano, hay informes sobre presentación de náuseas, cefalea, otalgia, fatiga extrema [23], así como de toxicidad hepática asociada a su consumo. La mayoría de los informes de toxicidad hepática relacionados con la valeriana son casos aislados y podría considerarse una causa muy poco frecuente de lesión hepática [12]. En cuanto a la *Passiflora incarnata* hay muy pocos efectos adversos asociados a su consumo, como la aparición de mareos, sedación excesiva, confusión y ataxia [11].

La valeriana por lo general, se usa en combinación con otros productos herbarios potencialmente hepatotóxicos, y ha sido implicada en un pequeño número de casos de daño hepático con un patrón de daño más comúnmente hepatocelular, seguido de colestásico o mixto [12]. Al año 2022, se habían reportado 19 casos de lesión hepática asociada al consumo de valeriana, de los cuales solo tres casos no tenían el uso concomitante de otros productos herbarios [24-28]. En cuanto a la *passiflora*, solo hay un reporte de lesión hepática asociada a su consumo, que involucra a una paciente que ingirió varias medicinas herbarias, incluyendo cohosh negro, valeriana y *passiflora* [6], por lo que en LiverTox se concluye que esta no se puede asociar de manera convincente con casos de lesión hepática clínicamente evidente [11]. Sin embargo, el presente caso sería el segundo reporte de lesión hepática por consumo concomitante de valeriana y *passiflora*

[6], pues no es posible descartar que la *passiflora* no haya contribuido a la lesión hepática observada en nuestra paciente.

El mecanismo celular y molecular de la toxicidad hepática por valeriana no se comprende completamente, y se han propuesto varios mecanismos. Los alcaloides presentes en la planta reaccionan con las distintas isoformas del citocromo P-450, desencadenando actividad inflamatoria y estrés oxidativo, lo cual provoca daño celular y contribuye a la injuria hepática y a la citotoxicidad [29]. Ciertos componentes químicos de la valeriana, como los ácidos valepotriatos y los iridoides, y de la *passiflora* como los flavonoides, pueden bioactivarse a nivel hepático e inducir genotoxicidad [30].

El pilar del tratamiento de la injuria hepática inducida por productos herbarios es el retiro inmediato del producto y vigilar estrechamente al paciente hasta la resolución de los síntomas. En la mayoría de los pacientes, la recuperación ocurre después de discontinuar el medicamento implicado, y el manejo médico recomendado es sintomático, con una recuperación de la función hepática entre 2 y 4 meses después de la suspensión. No hay suficiente evidencia para el uso de esteroides en este tipo de casos, aunque se podrían usar si la hepatotoxicidad se asocia a una reacción de hipersensibilidad. En casos de falla hepática aguda, se requiere manejo en unidades de trasplante hepático, pues sin trasplante estos pacientes pueden llegar a tener una mortalidad hasta del 80 % [12,29].

CONCLUSIÓN

La creciente popularidad de los medicamentos herbarios y la automedicación, hacen que sea crucial regular y evaluar la seguridad y eficacia de estos productos. Si bien es cierto que algunos medicamentos herbarios tienen un historial de uso seguro y eficaz, otros pueden causar efectos adversos graves, como lo muestra el presente reporte de caso. Por lo tanto, es importante que los consumidores estén informados sobre los riesgos potenciales de los medicamentos herbarios, sus efectos por consumos prolongados y/o asociados con otros xenobióticos. Dada la falta de regulación en su comercialización, es fundamental que se fomenten iniciativas para aumentar la conciencia y la educación en cuanto a la utilización de este tipo de medicamentos. La evaluación rigurosa de la seguridad y eficacia de los productos herbarios debe ser una prioridad para proteger la salud pública y garantizar el uso seguro y responsable de estos productos terapéuticos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la publicación de este reporte de caso, se contó con la autorización expresa de la paciente, para lo cual firmó un consentimiento informado.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). WHO traditional medicine strategy 2014-2023. Ginebra, Suiza: WHO. Acceso 27 de mayo de 2023. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>.
2. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 2014;4:177. <https://doi.org/10.3389/f-phar.2013.00177>.
3. Der Marderosian AH. Understanding homeopathy. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1996;Ns36:317-321. [https://doi.org/10.1016/s1086-5802-\(16\)30063-8](https://doi.org/10.1016/s1086-5802-(16)30063-8).
4. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am J Med* 1998;104:170-178. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00397-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00397-5).
5. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata*. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:63-66. <https://doi.org/10.1081/clt-100100919>.

6. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002;177:440-443. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2002.tb04886.x>.
7. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Ginebra, Suiza: WHO; 2004. Acceso 10 de mayo de 2023. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43034/9241592214_eng.pdf.
8. Shaw D, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C. Pharmacovigilance of herbal medicine. *J Ethnopharmacol* 2012;140:513-518. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.051>.
9. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). Invima-Alerta Nro. 006-2020. Alerta sanitaria de Lotes F715, F726, F782, F837 y F843 del producto Caléndula officinalis (DOLOLED). 2020. Acceso 10 de mayo de 2023. Disponible en https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTA%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2020/Enero/Alerta-No-006-2020-Lotes-F715-F726-F782-F837-y-F843-del-producto-Calendula-officinalis-DOLOLED.pdf.
10. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) in drug induced liver injury. Bethesda, Maryland: LiverTox; 2019. Acceso 10 de mayo de 2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548272/>.
11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Passionflower. Bethesda, Maryland: LiverTox; 2019. Acceso 10 de mayo de 2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548020/>.
12. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Valerian. Bethesda, Maryland: LiverTox; 2020. Acceso 10 de mayo de 2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548255/>.
13. Pakseresht S, Boostani H, Sayyah M. Extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) vs. placebo in treatment of obsessive-compulsive disorder: a randomized double-blind study. *J Complement Integr Med* 2011;8:/j/jcim.2011.2018. issue-2011/1553-3840. 1465/1553-3840.1465.xml.
14. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian root in treating sleep problems and associated disorders-a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Integr Med* 2020;25:2515690x20967323. <https://doi.org/10.1177/2515690x20967323>.
15. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD002124. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002124.pub2>.
16. Hassani S, Alipour A, Darvishi Khezri H, Firouzian A, Emami Zeydi A, Gholipour Baradari A, et al. Can Valeriana officinalis root extract prevent early postoperative cognitive dysfunction after CABG surgery? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:843-850. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3716-x>.
17. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a Joint Task Force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385-1396. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03853.x>.
18. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004515. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004515.pub2>.
19. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders-a systematic review. *Nutrients* 2020;12:3894. <https://doi.org/10.3390/nu12123894>.
20. Elsas SM, Rossi DJ, Raber J, White G, Seeley CA, Gregory WL, et al. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine* 2010;17:940-949. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.002>.

21. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Cd004518. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004518.pub2>.
22. Kim M, Lim HS, Lee HH, Kim TH. Role Identification of Passiflora Incarnata Linnaeus: A Mini Review. *J Menopausal Med* 2017;23:156-159. <https://doi.org/10.6118/jmm.2017.23.3.156>.
23. Hoban CL, Byard RW, Musgrave IF. Analysis of spontaneous adverse drug reactions to echinacea, valerian, black cohosh and ginkgo in Australia from 2000 to 2015. *J Integr Med* 2019;17:338-343. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2019.04.007>.
24. van Hunsel F, van de Koppel S, Skalli S, Kuemmerle A, Teng L, Wang JB, et al. Analysis of hepatobiliary disorder reports associated with the use of herbal medicines in the global suspected ADR database vigibase. *Front Pharmacol* 2019;10:1326. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01326>.
25. Cohen DL, Del Toro Y. A case of valerian-associated hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:961-962. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3180500348>.
26. Koenig G, Callipari C, Smereck JA. Acute liver injury after long-term herbal "liver cleansing" and "sleep aid" supplement use. *J Emerg Med* 2021;60:610-614. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.01.004>.
27. Lourdasamy V, Albers C, Malespin M, Kemmer N, Agrawal S, Syed R. 2267 Drug-induced autoimmune hepatitis from valerian root tea. *Am J Gastroenterol* 2019;114:S1268. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000-598600.20051.0f>.
28. Bergagnini I, Kadosh D, Nguyen A, Swaminath A. 2244 Getting to the root of the matter: A case of valerian root-induced hepatitis and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:S1254-S1255. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000598508.64641.c6>.
29. Girón-Pelaez D, Marulanda-Fernández H, Otero-Rengino W. Conceptos emergentes: Injuria hepática inducida por productos herbales (HILI). Revisión de tema. *Rev Colom Gastroenterol* 2019;34:61-68. <https://doi.org/10.22516/25007440.355>.
30. Al-Majed AA, Al-Yahya AA, Al-Bekairi AM, Al-Shabanah OA, Qureshi S. Studies on the cytological and biochemical effects of valerian in somatic and germ cells of Swiss albino mice. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1830-1837. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.06.001>.