

Silimarina como potencial agente hepatoprotector

Silymarin as potential hepatoprotective agent

María Adelina Jiménez-Arellanes ¹, *

RESUMEN

El hígado es el encargado de la homeostasis y de metabolizar diversas sustancias (endógenas y exógenas, incluyendo fármacos), las cuales al metabolizarse generan metabolitos más tóxicos y/o reactivos; por esto el hígado es más susceptible de sufrir algún daño como cirrosis, esteatosis y/o hasta hepatocarcinoma. El ser humano ha empleado diversas plantas medicinales (PM) desde tiempos ancestrales para tratar sus padecimientos, enfermedades y dolencias; entre ellas esta *Sylibum marianum*. Planta utilizada en el tratamiento de ictericia u otras enfermedades biliares; así como, en terapia de apoyo en la intoxicación por hongos y en el tratamiento de diversas enfermedades hepáticas. A partir de esta especie medicinal se obtiene la silimarina (mezcla de flavonoides), esta sustancia tiene importante efecto antioxidante, también tiene diversas actividades biológicas como hepatoprotector. Esta actividad se ha demostrado mediante diversos estudios preclínicos y clínicos.

Palabras Clave: Silimarina, hepatotoxicidad, silibina, hepatoprotector, nefroprotector.

ABSTRACT

The liver is in charge of homeostasis and of metabolizing various substances (endogenous and exogenous, including drugs), many of which, when metabolized, generate more toxic and/or reactive metabolites, for this reason, the liver is more susceptible to suffer some damage such as cirrhosis, steatosis and/or even hepatocarcinoma. The humanity has been used several medicinal plants (PM) since ancestral times to treat their ailments, diseases and ailments; among them is *Sylibum marianum*, that has been used in the treatment of jaundice or other biliary diseases; as well as, in supportive therapy in fungal poisoning and in the treatment of some liver diseases. From this medicinal plant has been obtained silymarin (flavonoids mixture), this substance has significant antioxidant effect, also has some biological activities such as hepatoprotective. This activity has been demonstrated by preclinical and clinical trials.

Keywords: Silymarin, hepatotoxicity, silibin, hepatoprotective, nephroprotective.

D. R. © Jiménez-Arellanes MA. Silimarina como potencial agente hepatoprotector. Rev Cadena Cereb. 2019; 3(2): 60-70.

Disponible en: <https://www.cadenadecerebros.com/art-re-32-02>

Este artículo se distribuye bajo una licencia *Creative Commons* BY-NC 4.0 Internacional

Clave: ART-RE-32-02.

Recibido: 17/01/2020.

Aceptado: 05/02/2020.

1. Unidad de Investigación Médica en Farmacología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

* Autor de Correspondencia: adelinajim08@prodigy.net.mx

INTRODUCCIÓN

El hígado juega un papel fundamental en la homeostasis del organismo y es responsable de diversas funciones metabólicas y procesos fisiológicos; se encarga de llevar a cabo la captación, el metabolismo, la conjugación y la excreción de diversas sustancias endógenas (aminoácidos, carbohidratos y lípidos) y exógenas (acetaminofén, tetracloruro de carbono, isoniazida, rifampicina y pirazinamida), además de ser el principal biotransformador de xenobióticos, entre los que destacan: alimentos, etanol (EtOH), drogas y medicamentos^{1,2}. Durante el metabolismo de los xenobióticos se pueden producir productos que resultan más tóxicos y/o más reactivos, los cuales generan daño al hígado y al riñón, principalmente. Debido a esto, el hígado es susceptible de sufrir daño, lo cual puede conllevar a diversos tipos de enfermedades que pueden ser clasificadas en hepatitis aguda o crónica (enfermedades inflamatorias del hígado), hepatitis (enfermedades no inflamatorias), cirrosis (trastorno que conlleva a la generación de fibrosis hepática) y carcinoma hepatocelular, siendo este último la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo³.

Según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se reporta que la hepatitis viral causa aproximadamente 1.34 millones de muertes, cifras similares a las defunciones causadas por tuberculosis⁴. Gran parte de estas muertes fue debido a enfermedad hepática crónica con 720,000 muertes por cirrosis y cáncer de hígado; otro autor menciona que, al año, más de un millón de personas mueren por cirrosis (enfermedad prevenible) y se registran 470,000 muertes por carcinoma hepatocelular⁵.

Rowe I. (2017) realizó un análisis respecto a la mortalidad por enfermedades hepáticas, donde la cirrosis hepática ocupa el cuarto lugar entre las enfermedades crónicas de la vejez, solo detrás de enfermedad coronaria, cerebrovascular y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mientras que el cáncer de hígado se ubica en el lugar 21⁵. Por ello, las enfermedades hepáticas son consideradas la primera causa de mortalidad prematura a nivel mundial y se ubican entre las 10 principales causas de morbilidad y mortalidad. Algunos factores que contribuyen a la presencia y/o aparición de enfermedades hepáticas son: ingesta de alcohol, hepatitis B y C, obesidad, síndrome metabólico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, consumo de diversos medicamentos (metotrexato [MTX], rifampicina, isoniazida o pirazinamida, ocupados como fármacos de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis)^{6,7}.

Por otro lado, el ser humano se ha valido del uso de plantas medicinales (PM) desde tiempos ancestrales con el objetivo de tratar diversos padecimientos, enfermedades y dolencias, considerando que se ha descrito que estas poseen un bajo grado de toxicidad y parecen tener efectos secundarios menores en comparación con los fármacos alópatas actuales. El uso de PM para tratar enfermedades hepáticas no son la excepción, existen reportes que *Murraya koenigii*, *Organun majorana*, *Cnidioscolus*

chayamansa, *Silybum marianum* entre muchas otras especies medicinales poseen actividad hepatoprotectora⁸⁻¹⁰.

El empleo de la medicina complementaria o alternativa ha ido en aumento entre pacientes con diversos padecimientos crónicos, principalmente por el acceso a la información sobre el uso de PM, así como por la insatisfacción con las terapias convencionales aunado al deficiente sistema de atención medico correspondiente¹¹. Existen reportes que demuestran que las preparaciones herbólicas son muy utilizadas por pacientes de forma voluntaria, tal es el caso de la planta *Silybum marianum* con el objetivo de prevenir o aliviar la hepatotoxicidad inducida por quimioterapia, fármacos antituberculosos (anti-TB), EtOH o diversos agentes hepatotóxicos¹. Cabe destacar que las PM se encuentra en una posición de creciente importancia debido a que son fuente de diversos fitoquímicos con actividad terapéutica, como fenoles o flavonoides, los cuales han demostrado un importante impacto en la salud y la prevención de diversas enfermedades crónico degenerativas^{12,13}.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sobre la eficacia y seguridad de la silimarina (SLN), frente a diversos fármacos y xenobióticos hepatonefrotóxicos en ensayos clínicos o pre-clínicos tanto *in vivo* como *in vitro*.

Esta revisión se realizó consultando diversos portales científicos: Science Direct, Pubmed, Worldwidescience y Springer; el periodo de búsqueda comprendió del 2001 al 2019. Las palabras claves empleadas fueron: *silimarina*, *hepatoprotector*, *nefroprotector*, *xenobióticos*, *sinergia*.

RESULTADOS

Se encontraron e incluyeron un total de 50 artículos que cumplieron con los criterios de búsqueda anteriormente mencionados.

DISCUSIÓN

Obtención de silimarina

Esta sustancia se obtiene fundamentalmente del cardo mariano o cardo de Santa María (*Silybum marianum*); esta planta pertenece a la familia de *Asteraceae*, que se caracteriza por poseer ramas con púas agudas, savia lechosa y hojas ovaladas que pueden llegar a alcanzar hasta 30cm; las flores son de color rosa brillante y pueden medir hasta 8cm de diámetro^{1,14} (**Figura 1**).

Es una planta anual o bienal originaria de las regiones mediterráneas de Europa; sin embargo, también se distribuye en el norte de África, Oriente Medio y en algunas partes de EE. UU.;



Figura 1. *Silybum marianum* perteneciente a la familia de Asteraceae.

también es cultivada en Hungría, China y países de Sudamérica como Argentina, Venezuela y Ecuador; se utiliza en el tratamiento de ictericia u otras enfermedades biliares; así como, en terapia de apoyo en la intoxicación por hongos y en el tratamiento de diversas enfermedades hepáticas^{1, 15, 16}.

Composición química de silimarina

Actualmente los extractos elaborados a partir de frutos de cardo mariano contienen aproximadamente un 80% de SLN como ingrediente activo. SLN es el nombre de una mezcla compleja de moléculas polifenólicas, que incluyen siete flavolignanos: silibina A y B, isosilibina A y B, silicristina, isosilicristina, silidianina, así como quercetina, betaína y taxifolina (Figura 2); este último compuesto es el que presenta mayor actividad¹⁶⁻¹⁸.

La silibina A y B, son los constituyentes más abundantes y con mayor actividad antioxidante y hepatoprotectora, la cual representa aproximadamente 60-70%, seguido de silicristina (20%), silidinina (10%) e isosilibina (5%)^{19, 20}.

En México existen diversas empresas que comercializan este producto como suplemento nutricional en forma de cápsulas de 150mg o tabletas de 1300mg.

Efecto hepatoprotector de la silimarina

Existen diversos estudios donde se reporta la actividad hepatoprotectora de SLN, además de ser empleado como control positivo en diversas investigaciones para determinar este efecto. Jahan S, et al., (2015) determinó en un estudio en conejos (n=7) que la SLN (50 mg/kg/día) protege del daño hepático pro-

vocado por isoniazida (50 mg/kg/día) durante 19 días de tratamiento, reportando que el grupo tratado con SLN disminuyó significativamente los niveles de bilirrubina sérica (0.25 mg/dL) y aumento el nivel de alanina aminotransferasa (ALT; 37.03 U/L) en comparación con el grupo tratado con isoniazida, el cual presentó 0.46 mg/dL de bilirrubina sérica y 22.15 UI/L de ALT sérica²¹.

Respecto al daño hepático provocado por fármacos anti-TB, Panchabhai T, et al., (2008) evaluó el efecto hepatoprotector de extractos acuosos de *Tinospora cordifolia* y *Phyllanthus emblica* en ratas Wistar macho por 34 días, en el cual la SLN (94 mg/kg) fue el agente hepatoprotector empleado como control positivo; los resultados respecto a SLN mostraron que esta previene de manera significativa la necrosis provocada por la combinación de fármacos anti-TB²².

Otro estudio donde se llevó a cabo la inducción del daño hepático con CCl₄ en ratas Wistar (n=10), la SLN se evaluó a dos dosis (50 y 200 mg/kg/día) y se administró por vía oral durante 1 mes; los resultados indicaron que la dosis de 50 mg/kg/día demostró una reducción significativa sobre los niveles de lípidos oxidados reportados como malonaldehído -MDA- (0.08 nmol/mg) respecto al grupo que recibió solamente CCl₄ (0.22 nmol/mg); esta misma tendencia se presentó en los niveles de proteínas oxidadas (PO), donde SLN redujo de manera significativa los niveles de PO en comparación con el grupo tratado solamente con CCl₄. Así mismo, los niveles de ácido hialurónico disminuyeron en el grupo tratado con SLN a niveles muy similares al grupo de animales sanos, el cual fue administrado con el vehículo carboximetilcelulosa, demostrando que la SLN administrada a dosis de 50 mg/kg tiene la capacidad de inhibir el mecanismo fibrogenético y la progresión inicial de fibrosis hepática²³.

Resultados similares se han observado con el aceite de las semillas de *Silybum marianum*, al evaluarlo en este mismo modelo (daño hepático con CCl₄) en ratones machos suizos a dosis de 10 g/kg durante 21 días vía intraperitoneal; los resultados respecto a los marcadores hepáticos mostraron que en el grupo tratado con CCl₄ aumento la actividad sérica de aspartato aminotransferasa (AST), en 67.8 veces, ALT en 67.5 veces y gamma glutamil transferasa (GGT) en 2.7 veces, en comparación con el grupo control (animales sanos). En el grupo pretratado con aceite de semilla de *Silybum marianum* antes de la administración de CCl₄ disminuyó significativamente los niveles elevados de AST, ALT y GGT en un 42,45%, 50% y 32%, respectivamente, en comparación con el grupo tratado con CCl₄; estos resultados contribuyen a demostrar la capacidad hepatoprotectora de la SLN²⁴.

Este efecto hepatoprotector también se ha observado en el modelo de daño hepático inducido con acetaminofén; es bien sabido que este fármaco eleva los niveles de AST, ALT, así como niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina sérica (SCr) y los niveles de óxido nítrico (NO) sérico, hepático y renal. Bektur N. et al., (2013) realizaron un estudio donde al grupo con daño hepático inducido con acetaminofén se le administró SLN a dosis de 100 mg/kg durante 7 días; este grupo presentó valores de ALT, AST, BUN y SCr muy similares al del grupo control, el cual solo fue tratado con solución salina isotónica (SSI). Los autores mencionan que el efecto hepatoprotector de la SLN contra el daño inducido por acetaminofén es debido a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios²⁵.

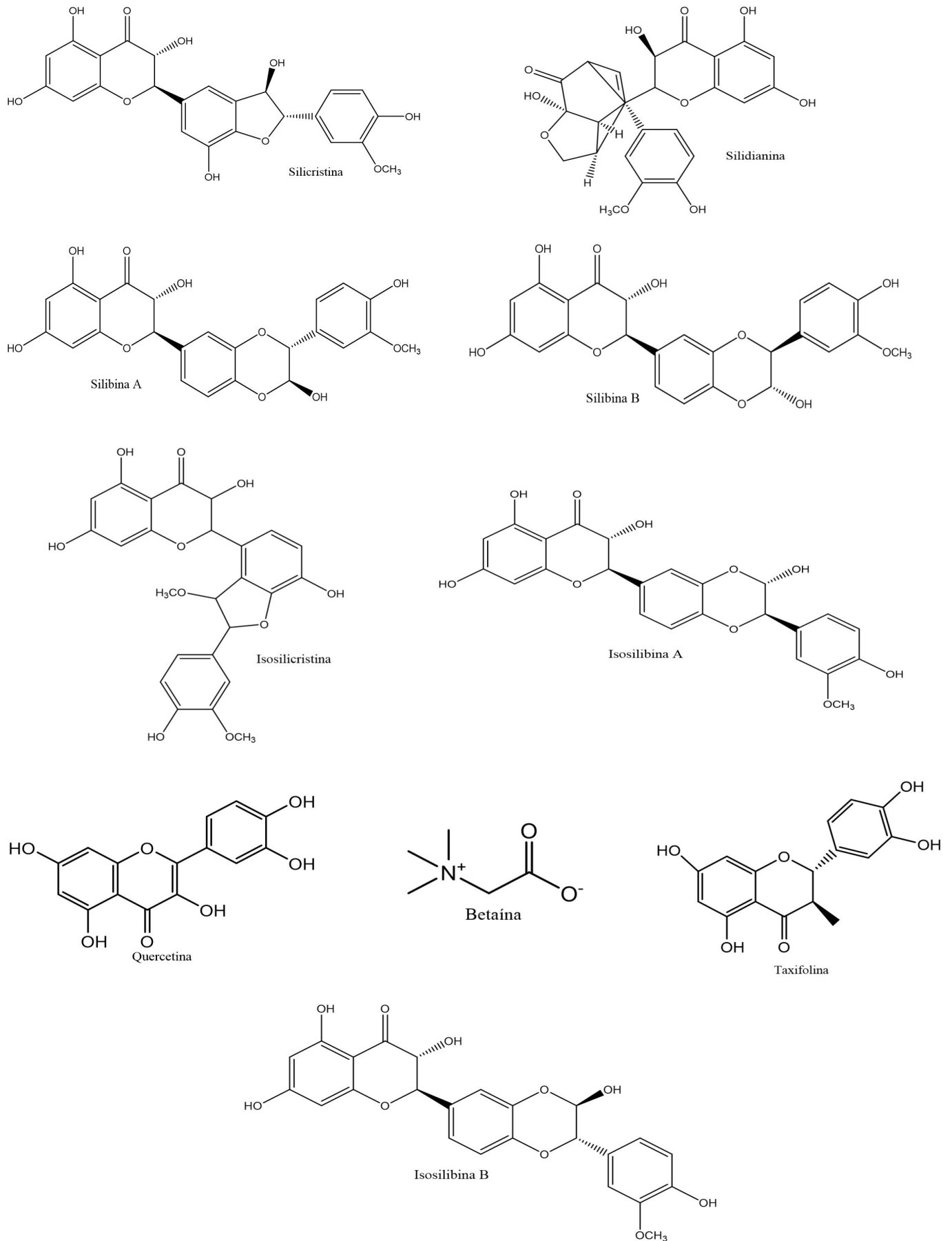


Figura 2. Flavonolignanos y flavonoides presentes en la silimarina obtenida de *Silybum marianum*.

Cabe mencionar que la SLN es empleada frecuentemente como control positivo en estudios *in vivo*, donde se explora el efecto hepatoprotector de diferentes especies medicinales. Por ejemplo, en el estudio realizado sobre *Moringa oleifera* (planta ampliamente utilizada en la medicina tradicional): el extracto EtOH de esta planta mostró efecto hepatoprotector ante la hepatotoxicidad inducida con la mezcla de fármacos anti-TB (isoniazida [7.5 mg/kg] + rifampicina [10 mg/kg] + pirazinamida [35 mg/kg]) en ratas macho Wistar durante 45 días, el extracto fue administrado a 3 dosis (150, 200 y 250 mg/kg) mientras que el control SLN se administró a 200 mg/kg; se determinaron diferentes parámetros bioquímicos (AST, ALP, ALT y bilirrubina), así como los niveles de peroxidación lipídica en el hígado; los resultados mostraron que los todos los tratamientos (extracto y SLN) disminuyeron los niveles de los parámetros bioquímicos; así mismo, aminoraron los daños producidos por la peroxidación lipídica en comparación con el grupo al que solo se administraron fármacos anti-TB²⁶.

Domitrovic R, *et al.*, (2015), utilizaron SLN como control positivo con el fin de evaluar el efecto hepatoprotector de un compuesto polifenólico "Myricitrina" (10, 30 y 100 mg/kg) y SLN (100 mg/kg), ocupando CCl₄ como agente hepatotóxico; se realizaron análisis inmunohistoquímicos, así como determinación de los niveles de ALT, AST y glutatión (GSH). Los resultados mostraron que SLN redujo los niveles de ALT en comparación con el grupo tratado con CCl₄ (1217 vs 2126, U/L), AST (1384 vs 2538, U/L) y los niveles de GSH mostrando un aumento en comparación con CCl₄ (40.6 vs 20.6, μmol/g proteína), también redujo la expresión de los niveles de COX-2 y TNF-α comparado con CCl₄, así como proteínas presentes en un proceso inflamatorio como TGF-β1 y α-SMA en comparación con el grupo tratado con CCl₄ y Myricitrina (10 mg/kg). Estos resultados muestran la actividad hepatoprotector de SLN frente a CCl₄²⁷.

Otro estudio que evaluó el efecto hepatoprotector de SLN es el reportado por Kim S, *et al.*, (2016): se administró SLN (100 mg/kg, i.g.) a ratones Balb/C restringidos en jaulas para generar estrés durante un periodo de 6 horas, se evaluó el grado de peroxidación lipídica (MDA), AST y ALT, niveles de TNF-α, IL-1 e IL-6 presentes en sangre; los resultados mostraron que los animales tratados con SLN redujeron significativamente los niveles de estas enzimas (AST, ALT) y MDA al ser comparados solo con el grupo expuesto al estrés; además, se encontró que los ratones tratados con SLN mostraron un aumento en los niveles de GSH en comparación con los ratones expuestos a estrés. En lo que respecta a la expresión de TNF-α, IL-1, IL-6, estas citocinas aumentaron significativamente con el estrés de restricción en ratones, mientras que el tratamiento con SLN revirtió claramente el aumento inducido por el estrés de restricción en la expresión de estos genes en el hígado. Con ello, los autores concluyeron que SLN posee la capacidad de prevenir lesiones hepáticas generadas por estrés, debido a su acción antioxidante y antiinflamatoria de acuerdo a los parámetros y resultados obtenidos²⁸.

También se han realizado estudios donde se evalúa la SLN como agente hepatoprotector contra la fibrosis hepática crónica: Chen I. *et al.*, (2012) realizaron un estudio en ratas ICR machos (n=24), donde se indujo fibrosis hepática mediante la administración de tiacetamida (TAM, 100 mg/kg vía i.p.), las ratas fueron distribuidas aleatoriamente en 4 grupos de 6 individuos cada uno: 1) SSI (i.p.); 2) SSI (i.p.) + SLN, 150 mg/kg (vía oral); 3) TAM 100 mg/kg (i.p.) + SSI; y 4) TAM 100 mg/kg + SLN 150 mg/kg. El

tratamiento con SLN no afectó el peso corporal ni el tamaño del hígado, tampoco provocó alteración sobre los valores bioquímicos (triglicéridos, colesterol, bilirrubina, albumina, AST y ALT) en comparación con el grupo de daño hepático provocado por TAM; se observó que SLN reduce el daño hepático crónico que provoca la TAM²⁹.

Jaswal A. *et al.*, (2013) evaluaron el potencial terapéutico de la timoquinona (TQ) en ratas hembras Sprague Dawley, a las cuales se les indujo daño hepático empleando fármacos anti-TB (pirazinamida, etambutol, isoniazida y rifampicina) administrados por 8 semanas. La TQ fue administrada a 10, 20 y 40 mg/kg y como control positivo se utilizó SLN (40 mg/kg); los resultados en relación los parámetros bioquímicos determinados (AST, ALT, ALP y albúmina) mostraron que TQ a la dosis más alta (40 mg/kg) disminuyó los niveles bioquímicos, así mismo el grupo que recibió SLN presentó la mejor actividad hepatoprotectora al mostrar los niveles bioquímicos más bajos en comparación con los diversos tratamientos³⁰. Otro estudio evaluó un extracto etanólico de *Ziziphus oenoplia*, donde la hepatotoxicidad se indujo con isoniacida/rifampicina (50 mg/kg); el extracto etanólico se administró durante 21 días vía i.g. (150 y 300 mg/kg), como control positivo se administró SLN (100 mg/kg); los resultados mostraron que tanto el extracto como el control positivo disminuyeron los niveles de AST, ALT, ALP y bilirrubina, donde la silimarina mostró mejor efecto hepatoprotector³¹.

También se ha evaluado el efecto hepatoprotector de SLN en modelo murino utilizando micotoxina fumonisina B-1 (FB-1) como agente hepatotóxico. Sozmen M, *et al.*, (2014) evaluaron el efecto hepatoprotector de la SLN en ratones Balb/c (n=15), los ratones fueron divididos en 6 grupos: G1=solución salina, G2=SLN (100 mg/kg, i.g.), G3 y G4= FB1 (1.5 y 4.5 mg/kg, i.p.), G5= SLN + FB1 (100 mg/kg + 1.5 mg/kg) y G6= SLN + FB1 (100 mg/kg + 4.5 mg/kg); se realizó un análisis histológico y la detección de células apoptóticas usando el ensayo de TUNEL, encontrando que el tratamiento con SLN redujo significativamente la relación apoptótica generada por FB1; del mismo modo se llevó cabo la evaluación de los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y caspasa 8, donde los ratones tratados con FB1 mostraron niveles elevados de estos mediadores, por el contrario, los animales tratados con SLN (100 mg/kg) presentaron una reducción significativa (p<0.001). De acuerdo a los resultados obtenidos, los autores concluyeron que SLN reduce los niveles tóxicos generados por FB1 en ratones Balb/c³².

Existen algunas revisiones bibliográficas sobre la actividad hepatoprotector de diversos extractos obtenidos de PM: Jiménez-Arellanes MA. *et al.*, (2016), reportaron una revisión sobre la actividad hepatoprotectora de extractos de plantas y diversos compuestos naturales, en donde se encontró que la SLN es frecuentemente empleada como control positivo en la mayoría de los estudios; generalmente es administrada por vía oral, en una dosis que varía dependiendo de cada autor, ocupando dosis que van de los 2.5, 100, 150 y 200 mg/kg principalmente en modelos murinos (ratas y ratones); en esta revisión se describen los artículos donde se ha utilizado la SLN en estudios clínicos (ciego y doble ciego) sobre todo en pacientes con TB. De acuerdo a los resultados encontrados en los diferentes estudios, se concluyó que la SLN reduce de manera significativa los niveles de los diferentes parámetros bioquímicos (AST, ALT, ALP y bilirrubina); además, disminuye el grado la peroxidación lipídica y restaura niveles de superóxido dismutasa (SOD), causados por fármacos anti-TB. También se

reporta que la SLN es un agente hepatoprotector contra diversos xenobióticos y no solo frente a fármacos anti-TB, los autores destacan que protege contra el daño que provoca el EtOH, CCl₄ y acetaminofén. La SLN es frecuentemente utilizada para tratar diversas enfermedades hepáticas a nivel mundial, siendo mejor su efecto frente a otros tratamientos administrados (curcumina, naringenina o N-acetilcisteína). Además, puede ser empleado como un suplemento nutricional en pacientes con tuberculosis y que son tratados con fármacos anti-TB⁶.

Así mismo, Bailon-Martínez D y Jiménez-Arellanes MA. (2018) realizaron una revisión sobre el efecto hepatoprotector de compuestos naturales y extractos de plantas medicinales contra el daño provocado por fármacos anti-TB, principalmente por isoniazida, rifampicina y pirazinamida. En esta revisión se encontró que la SLN es muy utilizada como control positivo a debido a su capacidad antioxidante y poder sobre la reducción de los valores de enzimas hepáticas (AST, ALT, ALP) y también se ha observado que provoca un aumento considerable en los niveles de SOD, catalasa (CAT) y GSH, observando que en la mayoría de estudios el efecto que ejerce la SLN es mejor y/o comparable con los extractos de especies medicinales y/o de compuestos naturales; las dosis mayormente empleadas se encuentran en 2.5, 50, 100 y 200 mg/kg¹⁰.

Efecto nefroprotector de la silimarina

Un estudio donde se llevó a cabo la evaluación de la actividad nefroprotectora de la SLN mediante la inducción de toxicidad renal con diclofenaco sódico (75 mg/kg) en ratas macho durante 1 mes, se reportó que la SLN (250 mg/kg) redujo los niveles de creatinina, urea y ácido úrico respecto al grupo de diclofenaco, siendo estos valores muy similares a los del grupo de animales sanos; debido a ello, se concluyó que la SLN tiene la capacidad de proporcionar protección contra la toxicidad renal inducida con diclofenaco³³.

Naik M, et al., (2015) también evaluaron la actividad nefroprotectora de la SLN en un modelo animal con daño renal por MTX en ratas Wistar albinas (n=6), donde el MTX fue administrado en una sola dosis al tercer día de iniciado el experimento por vía i.p y el grupo pre-tratado con SLN (50 mg/kg) durante 6 días mostró una reducción de urea (54.99 mg/dL), creatinina (1.32 mg/dL), AST (90.33 U/L), ALT (85 U/L), así como proteínas totales (31.45±1.40 mg/dL), niveles de sodio (208.04±1.40 meq/L) y potasio (3.10±0.03 meq/L) respecto al grupo con daño renal (inducido con MTX) donde los valores obtenidos fueron 64.87 mg/dL, 2.22 mg/dL, 143.00 U/L, 134.00 U/L, 40.34 mg/dL, 246.40 meq/L y 6.40 meq/L, respectivamente; los autores concluyeron que la SLN mostró un significativo efecto nefroprotector contra la toxicidad inducida por MTX en ratas³⁴.

Gopi K, et al., (2010) realizaron un estudio en ratas Wistar kyoto (n=24), con daño hepato y nefrotóxico inducido con acetaminofén (500 mg/kg v.o.), en este caso la SLN (25 mg/kg) fue empleada como control positivo; los resultados mostraron una disminución significativa de los parámetros evaluados (triglicéridos, colesterol total, BUN, SCR y AST) en el grupo de SLN³⁵.

Shahbazi F, et al., (2012) llevaron a cabo una revisión sobre el efecto nefroprotector de SLN contra fármacos nefrotóxi-

cos, haciendo mención que cerca del 60% de las lesiones renales agudas en hospitales son provocadas por fármacos, siendo esta una de las principales causas de morbi- y mortalidad; así mismo, los autores hacen hincapié sobre la actividad biológica de SLN frente a fármacos ocupados en la quimioterapia contra cáncer (cisplatino, doxorubicina), antibióticos tipo aminoglucósidos y ciclosporina (inmunosupresor), los cuales tienen la capacidad de generar nefrotoxicidad, concluyendo que muy posiblemente la capacidad nefroprotectora de la SLN está relacionada con la actividad antioxidante y antiinflamatoria de los compuestos activos, principalmente silibina (compuesto mayoritario)³⁶. Otro estudio en ratas Wistar hembras (n=12) pretratadas con silibina (200 mg/kg) en un modelo donde el daño renal fue inducido con cisplatino (5 mg/kg), se observó disminución del aclaramiento de creatinina, proteinuria y la alteración parcial del tubo proximal y protegiendo el riñón de necrosis tubular, en comparación con el grupo tratado sólo con cisplatino³⁷.

Silimarina y su efecto sinérgico

Al ser la SLN un producto natural, varios autores han reportado que estos productos con actividad antioxidante son efectivos para prevenir el estrés oxidativo, debido a posibles interacciones o sinergismo³⁸. Rassol M. et al., (2014) evaluaron el efecto hepatoprotector combinado de SLN y *Glycyrrhiza glabra* (glirricina, GLN) a diferentes dosis en un modelo donde el daño hepático fue inducido con CCl₄ en ratas Wistar macho (n=10); el extracto etanólico de SLN y GLN (solubilizada en dimetilsulfóxido) fueron evaluados por separado a las dosis de 200 y 50 mg/kg por vía oral³⁹. Además, se evaluaron las dosis combinadas de SLN (100 mg/kg) + GLN (25 mg/kg) y SLN (200 mg/kg) + GLN (50 mg/kg) durante 6 semanas; los resultados mostraron que las dosis combinadas (SLN + GLN) mostraron mejor efecto protector contra el estrés oxidativo en el hígado, siendo la dosis más alta la que presenta mejor efecto, disminuyendo los niveles séricos de ALT (41.32 IU/L), AST (37.19 IU/L), ALP (129.86 IU/L) en comparación con el grupo tratado con el agente hepatotóxico (CCl₄) donde los niveles séricos de ALT fueron de 94.83 IU/L, AST de 73.21 IU/L y 157.96 IU/L para ALP; así mismo, se determinó la actividad de las enzimas antioxidantes SOD, CAT, GSH y lípidos oxidados, en este caso se encontró que la combinación SLN + GLN a la dosis más alta presentó mejor efecto hepatoprotector, al aumentar los niveles de SOD (67.68 µg/mg tejido), CAT (45.65 µg/mg proteína), GSH (7.91 µg/mg proteína) y TBARS (46.56 nmol/g tejido) respecto al grupo tratado con CCl₄; los cuales exhibieron niveles enzimáticos más bajos, siendo de 54.59 µg/mg tejido (SOD), 20.26 µg/mg proteína (CAT), 2.99 µg/mg proteína (GSH) y 80.51 nmol/g tejido (TBARS); los autores concluyeron que la combinación de SLN y GLN tiene la capacidad de eliminar las especies reactivas de oxígeno (ERO), por lo que protege del daño oxidativo causado por CCl₄ en la lesión hepática y que esta recuperación se produce después de seis semanas de tratamiento³⁹.

También se ha reportado el efecto sinérgico de la mezcla de *Aloe vera* y SLN denominado "complejo ACTIValoe N-931", administrando dosis de 85 mg/kg (35 mg/kg *Aloe vera* y 50 mg/kg de SLN), 170 mg/kg (70 mg/kg *Aloe vera* y 100 mg/kg SLN) y 340 mg/kg (200 mg/kg *Aloe vera* y 140 mg/kg SLN) en un modelo crónico (8 semanas) donde el daño hepático fue inducido con CCl₄ en ratas macho Sprague-Dawley. La capacidad hepatoprotectora de la mezcla fue determinada mediante la determinación de los valores de ALT, AST, peroxidación lipídica y el contenido de glutatión

hepático. Los resultados mostraron que la dosis de 85 mg/kg redujo los niveles de ALT (1142.2 U/L) y AST (468.4 U/L) respecto al grupo de CCl₄, el cual presentó valores elevados (2112.7 y 1086.7 U/L, respectivamente). Por otro lado, las dosis de 170 y 340 mg/kg redujeron significativamente los niveles de MDA con valores de 0.39 y 0.40 nmol/mg proteínas, respectivamente. Los autores concluyeron que el efecto hepatoprotector de la mezcla puede atribuirse a la disminución del estrés oxidativo y sugieren que esta mezcla puede ser usada para prevenir el daño hepatocelular y fibrosis hepática⁴⁰.

Otro trabajo describe actividad hepatoprotectora de la combinación de SLN/quercetina, esta mezcla fue evaluada en un modelo de necrosis hepática inducida con TAM en ratones machos albinos (n=6). Los tratamientos fueron evaluados por separado: SLN (100 mg/kg/día) y quercetina (100 mg/kg/día) y en dos dosis combinadas: SLN (50 mg/kg/día) + quercetina (50 mg/kg/día) y SLN (100 mg/kg/día) + quercetina (100 mg/kg/día); al determinar los parámetros bioquímicos de ALT, AST, ALP y bilirrubina total, el grupo tratado con TAM mostró valores elevados (514.07 U/L, 859.66 U/L, 1095.83 U/L, 65.78 mg/dL, respectivamente) y el grupo tratado con la combinación más alta de SLN/quercetina (100 mg/kg de c/u) presentó disminución significativa de estos parámetros: ALT (78.30.45 U/L), AST (152.04 U/L), ALP (214 U/L) y la bilirrubina total (18.45 mg/dL), siendo estos valores muy similares al grupo de animales sanos. Los autores destacan que todos los tratamientos administrados presentaron efecto hepatoprotector al disminuir los niveles bioquímicos, sugiriendo que la combinación de SLN (100 mg/kg) + quercetina (100 mg/kg) demostró el mejor efecto hepatoprotector al reducir los niveles de marcadores enzimáticos, lo que indica una estabilización de la membrana plasmática traducida en la reducción del daño hepático causado por TAM⁴¹.

Se ha observado que la silibina (compuesto mayoritario de la SLN) en combinación con cisplatino presenta efectos contra células cancerígenas de ovario (A2780): la silibina inhibió el crecimiento de A2780 a una concentración de 10 μM, mientras que el cisplatino mostró una Cl₅₀ igual a 0.5 μM; la combinación de estos dos compuestos aumentó la actividad terapéutica del cisplatino de manera dosis-dependiente, reduciendo la Cl₅₀ del cisplatino entre 0.35 y 0.263 μM cuando se administra silibina a 1 y 10 μM, respectivamente. La administración de ambos compuestos potenció la actividad antitumoral del cisplatino, así mismo la silibina fue evaluada a las concentraciones mencionadas en células A2780 resistentes a cisplatino para determinar su efecto anticancerígeno, los resultados no mostraron efecto inhibitorio de la silibina sobre las células cancerígenas⁴².

Javed S, et al., (2018) evaluaron combinaciones de SLN con biopotenciadores naturales (lisergol, piperina, ácido fúlvico) en un modelo *in vivo* (ratas Wistar) con daño hepático inducido con CCl₄. Los tratamientos fueron administrados durante 6 días y se determinaron los parámetros bioquímicos (AST, ALT y fosfatasa alcalina). Aunque todos los tratamientos mostraron una reducción significativa sobre los niveles de enzimas hepáticas, la combinación de SLN + ácido fúlvico (100 mg/kg) fue el tratamiento más efectivo respecto al grupo con CCl₄, demostrando que SLN puede ser utilizada como agente hepatoprotector sola o en combinación con diferentes compuestos naturales⁴³.

La combinación de SLN con extracto de uva seca (EUS) ha sido evaluado en un modelo de fibrosis hepática inducido con

TAM (100 mg/kg vía i.p.) administrada durante 6 semanas. El efecto hepatoprotector de esta combinación fue estudiado en ratas Wistar macho (150-200 g); los animales fueron divididos en 7 grupos distintos (n=8) y los tratamientos fueron administrados de la siguiente manera: (1) control (SSI vía i.p.), (2) control negativo, del grupo 3 al 5 se administraron vía oral SLN (50 mg/kg), EUS (100 mg/kg) y EUS (200 mg/kg), el grupo 6 recibió la combinación de SLN (500 mg/kg) y EUS (100 mg/kg), mientras que el grupo 7 fue tratado con una combinación de SLN (50 mg/kg) y EUS (200 mg/kg). A partir de los parámetros bioquímicos evaluados al final del estudio (ALT, AST, ALP, bilirrubina total y proteínas totales), se observó que los diferentes tratamientos o en combinación poseen la capacidad de reducir los niveles de enzimas hepáticas de forma significativa en comparación con el grupo tratado solamente con TAM (100 mg/kg); sin embargo, los autores destacan que la combinación de SLN (50 mg/kg) y EUS (200 mg/kg) redujo los niveles de enzimas hepáticas a valores similares al control sano (SSI vía i.p.), concluyendo que esta combinación es la que posee mejor efecto hepatoprotector en este modelo⁴⁴.

Toxicidad y efectos adversos de silimarina

Se han realizado estudios en animales (ratones, ratas, conejos y perros) a los cuales se les ha administrado SLN (solubilizada en SSI) por infusión intravenosa con el objetivo de determinar su toxicidad aguda. La DL₅₀ fue de 400 mg/kg para ratones, 385 mg/kg para ratas y 140 mg/kg para conejos y perros, aunque estos valores pueden variar según la velocidad de infusión⁴⁵.

Así mismo, SLN ha mostrado un adecuado perfil de seguridad a dosis altas (>1500 mg/día) tanto en estudios en animales como en humanos demostrando una baja toxicidad. Sin embargo, se han encontrado algunos efectos adversos leves, los cuales se limitan a trastornos gastrointestinales, específicamente a un efecto laxante probablemente debido al aumento de la secreción de bilis y a los efectos estimulantes de la SLN en el hígado^{19, 46}.

Estudios clínicos de silimarina

Como hepatoprotector, la SLN ha sido ampliamente utilizada como control positivo en diversos estudios preclínicos, principalmente en modelos animales con daño hepático inducido con fármacos anti-TB, EtOH, CCl₄, TAM, entre otros.

Hasta el momento de esta revisión, existen escasos estudios clínicos que avalan el uso y seguridad de SLN. Luangchosiri C, et al., (2015) presentaron los resultados de un estudio doble ciego aleatorizado realizado en pacientes con tuberculosis pulmonar quienes recibieron su tratamiento normal [(isoniazida (5 mg/kg/día), rifampicina (10 mg/kg/día), pirazinamida (25 mg/kg/día) y etambutol (15 mg/kg/día)] y fueron divididos en dos grupos: uno recibió SLN (una tableta de 140 mg/día) y el otro grupo placebo. El total de pacientes que cumplieron con los criterios establecidos en el protocolo fueron 55 personas (n=27 y n=28). Se llevó a cabo una comparación de los parámetros bioquímicos (ALT, AST, ALP, albumina, bilirrubina total y bilirrubina directa); el análisis comparativo entre los grupos mostró que el grupo tratado con SLN presentó un 28% menor riesgo de sufrir daño que el grupo placebo, donde los autores concluyeron que la silimarina reduce la incidencia de daño hepático generado por fármacos anti-TB⁴⁷.

Otro estudio clínico se realizó en pacientes diabéticos que recibieron SLN por vía oral durante 4 meses; este ensayo se realizó considerando que la SLN es un antioxidante ya que en pacientes con diabetes, el estrés oxidativo puede dañar las células β pancreáticas provocando anomalías que pueden generar o agravar este padecimiento. El ensayo realizado fue doble ciego aleatorizado durante 4 meses en 51 pacientes con diabetes tipo II divididos en dos grupos: el grupo 1 (n= 25) recibió la terapia convencional más SLN (tableta de 200 mg tres veces/día) vía oral, y el segundo grupo (26 pacientes) recibió la misma terapia más placebo. Los resultados se basaron en una comparación de los siguientes parámetros clínicos, hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucosa plasmática en ayunas (GPA), insulina, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos, AST, ALT al inicio y al final del estudio. Los pacientes que recibieron SLN mostraron disminución en los niveles de los parámetros antes mencionados, principalmente el tratamiento con SLN redujo significativamente los niveles de HbA_{1c} y GPA, LDL, triglicérido, AST y ALT. Por estos hallazgos, los autores concluyen que el co-tratamiento con SLN en pacientes diabéticos tipo II durante 4 meses tiene un efecto benéfico ya que mejora del perfil glucémico⁴⁸.

Hagag A, et al., (2016) evaluaron el efecto protector de la SLN en un estudio clínico sobre la toxicidad hepática provocada por MTX, en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (n=40). Los niños fueron separados aleatoriamente en dos grupos: a un grupo se le administró SLN (420 mg/día) una semana después de la administración de MTX y el segundo grupo recibió placebo, después del tratamiento realizaron la medición del perfil hepático (bilirrubina sérica, proteínas totales, fosfatasa alcalina sérica, ALT y AST), así como su respectivo perfil renal (sangre, y nitrógeno ureico en sangre y cistatina sérica C). De acuerdo a los resultados obtenidos, el grupo tratado con SLN mostró niveles significativamente más bajos de ALT, AST y fosfatasa alcalina después de la quimioterapia comparado con el grupo placebo. Además, los autores mencionan que después del tratamiento con quimioterapia/MTX se observó una reducción estadísticamente significativa de los niveles de urea en sangre y cistatina C sérica en el Grupo I (SLN) comparado con el Grupo II. Los autores concluyen que la SLN a dosis de 420 mg/día administrado durante una semana después de cada dosis de MTX mejora algunas funciones hepáticas y renales en niños con leucemia linfoblástica aguda que recibieron protocolos de quimioterapia basados en MTX⁴⁹.

También se han realizado estudios clínicos sobre el efecto nefroprotector de SLN en pacientes con hemodiálisis causada por enfermedades inflamatorias crónicas (arterosclerosis). Roozbeh J, et al., (2011) evaluaron el efecto de SLN y Vitamina E administrados separados y combinados en pacientes en hemodiálisis determinando niveles de hemoglobina, conteo de glóbulos rojos (RBC) y marcadores de estrés oxidativo (MDA, Glutatión peroxidasa). Los pacientes (n=80) fueron separados en 4 grupos de manera aleatoria: el grupo 1 recibió SLN (140 mg/3 veces día, v.o.), el grupo 2 recibió vitamina E (400 UI/día, v.o.), el grupo 3 fue tratado con la mezcla de SLN/vitamina E (140 mg/3 veces día) y el grupo 4 fue control. La administración duró 21 días y se observó que la combinación de SLN/Vitamina E redujo de manera significativa los niveles de MDA respecto al grupo MTX; así mismo, los tres grupos presentaron aumento significativo en los niveles de RCB y GPx en comparación con el grupo MTX. Los autores concluyeron que es necesario realizar estudios con tama-

ños de muestra más grande y por mayor tiempo para investigar el efecto de la SLN sobre los resultados cardiovasculares y el requerimiento de eritropoyetina⁵⁰.

Salmond S, et al., (2018) llevaron a cabo un estudio doble ciego aleatorizado (n=118) durante 48 semanas (24 semanas con tratamiento/24 semanas de seguimiento) evaluando el efecto de SLN y una mezcla de SLN con otros trece antioxidantes (SOX) en pacientes con hepatitis C crónica (HCC). Los pacientes fueron divididos en tres grupos: (1) pacientes tratados con placebo, (2) pacientes tratados con SLN y (3) pacientes tratados con SOX. Al final del tratamiento se determinaron los niveles de ALT, isoprostanos (estrés oxidativo), daño al hígado y calidad de vida. Los resultados sobre que la mezcla de SLN con antioxidantes mostró una normalización de niveles de ALT significativa en comparación con el grupo 1 y 2. Respecto a los parámetros (isoprostanos y daño al hígado) no hubo mejora significativa entre los 3 grupos y mediante un test los participantes mencionaron que existió una mejora respecto a la calidad de vida. Los autores concluyeron que el tratamiento con compuestos naturales (SOX) o SLN ayuda a normalizar los niveles de ALT y mejorar la calidad de vida de los pacientes con HCC⁵¹.

Otro estudio clínico doble ciego donde evaluaron el efecto hepatoprotector de SLN en pacientes con HCC tratadas con interferón fue llevado a cabo por Fried MW, et al., (2012), en el cual los pacientes fueron separados aleatoriamente en 3 grupos: el grupo 1 recibió SLN (420 mg), el segundo grupo recibió SLN (700 mg) y el tercero placebo, 3 veces al día durante 24 semanas. Los resultados fueron analizados tomando en cuenta los niveles séricos de ALT, donde no existió diferencia significativa en los niveles de ALT entre grupo placebo vs SLN a 420 y 700 mg; con estos resultados los autores concluyeron que las dosis de silimarina superiores a las habituales no redujeron significativamente los niveles séricos de ALT más que el placebo en participantes con infección crónica por HCC tratados sin éxito con terapia basada en interferón⁵².

Así mismo, se realizó la evaluación de la SLN en pacientes con HCC en Egipto, donde 177 pacientes cumplieron con los diversos criterios de inclusión y fueron agrupados al azar en dos grupos, recibiendo 127 mg SLN (n=88) y placebo (multivitamínico y minerales en bajas concentraciones, n=89); este estudio tuvo un periodo de duración de 12 meses y al final se determinaron los niveles de ALT, marcadores de fibrosis hepática (ácido hialurónico y glicoproteína del cartílago humano). Los resultados mostraron que los niveles de ALT no mostraron diferencia entre los grupos al igual que los marcadores de fibrosis hepática después de los 12 meses de tratamiento. Los autores concluyeron que SLN no mostró efecto sobre la HCC en los pacientes tratados durante este periodo; sin embargo, mencionan que quizás una dosis mayor y administrado por un tiempo más prolongado podría contribuir a determinar si la SLN ayuda a prevenir las complicaciones causadas por este virus⁵³.

Conclusión

La silimarina es una mezcla de diversos flavolignanós que se obtiene de *Silybum marianum*, esta mezcla tiene diversas actividades biológicas tanto *in vitro* como *in vivo*, siendo las más importantes la actividad antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena y nefroprotectora, actividades que han sido evaluadas en distintos modelos animales. Otra de las actividades de gran relevancia que

se le ha demostrado es su efecto hepatoprotector contra el daño provocado por diversas sustancias como: acetaminofén, EtOH, TAM, CCl₄, y contra fármacos anti-TB. En la mayoría de estudios realizados en este aspecto, la SLN muestra un efecto protector, por lo que numerosos autores recomienda el uso de esta sustancia para revertir y/o disminuir el daño que ocasionan diversos agentes. Respecto a los estudios clínicos que se han realizado, se ha demostrado que la SLN tiene un importante efecto protector en pacientes con tuberculosis, diabetes tipo II, HCC y en pacientes con daño renal, padecimientos en los que los tratamientos ocasiona daño hepático.

REFERENCIAS

- Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González Á, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, García-Luna y González-Rubio M, et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol.* 2014; 6(3): 144-9. DOI: [10.4254/wjh.v6.i3.144](https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i3.144)
- Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GAA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, et al. Physiological and Biochemical Basis of Clinical Liver Function Tests. *Annals Surg.* 2013; 257(1): 27-36. DOI: [10.1097/sla.0b013e31825d5d47](https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31825d5d47)
- Bertuccio P, Turati F, Carioli G, Rodriguez T, La Vecchia C, Malvezzi M, et al. Global Trends and Predictions in Hepatocellular Carcinoma Mortality. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 302-9. DOI: [10.1016/j.jhep.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.011)
- Global Hepatitis Report 2017. 1a Edición. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf>
- Rowe IA. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis.* 2017; 35(4): 304-9. DOI: [10.1159/000456580](https://doi.org/10.1159/000456580)
- Jiménez-Arellanes MA, Gutiérrez-Rebolledo GA, Meckes-Fischer M, León-Díaz R. Medical plant extracts and natural compounds with a hepatoprotective effect against damage caused by antitubercular drugs: A review. *Asian Pac J Trop Med.* 2016; 9(12): 1141-9. DOI: [10.1016/j.apjtm.2016.10.010](https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.10.010)
- Damian D. Efecto hepatoprotector del extracto orgánico de las partes aéreas de *Cnidocolus chayamansa*. Tesis de Maestría. Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec. 2018.
- Salwe KJ, Mirunalini R, Mano J, Manimekalai K. Hepatoprotective and antioxidant activity of *Murraya Koenigii* leaves extract against paracetamol induced hepatotoxicity in Rats. *Int J Bas Clin Pharmacol.* 2017; 6(6): 1274-81. DOI: [10.18203/2319-2003.ijbcp20172044](https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20172044)
- Asadi-Samani M, Kafash-Farkhad N, Azimi N, Fasihi A, Alinia-Ahandani E, Rafeiean-Kopaei M. Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015; 5(2): 146-57. DOI: [10.1016/S2221-1691\(15\)30159-3](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(15)30159-3)
- Bailón-Martínez D, Jiménez-Arellanes MA. Efecto hepatoprotector de compuestos naturales, productos biológicos y extractos de plantas medicinales contra el daño provocado por fármacos antituberculosos (Parte II). *Rev Mex Cienc Farm.* 2018; 49(3): 1-31.
- Quezada SM, Briscoe J, Cross RK. Complementary and Alternative Medicine. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(6): 1523-30. DOI: [10.1097/MIB.0000000000000761](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000761)
- Azwanida NN. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Med Arom Plants.* 2015; 4(3): 1000196. DOI: [10.4172/2167-0412.1000196](https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000196)
- Comelli MC, Mengs U, Schneider C, Prosdoci M. Toward the Definition of the Mechanism of Action of Silymarin: Activities Related to Cellular Protection from Toxic Damage Induced by Chemotherapy. *Integr Cancer Ther.* 2007; 6(2): 120-9. DOI: [10.1177/1534735407302349](https://doi.org/10.1177/1534735407302349)
- Mastron J, Siveen K, Sethi G, Bishayee A. Silymarin and hepatocellular carcinoma: A systematic, comprehensive and critical review. *Anti-cancer Drugs.* 2015; 26(5): 475-86. DOI: [10.1097/cad.0000000000000211](https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000211)
- Kumar T, Larokar YK, Iyer SK, Kumar A, Tripathi DK. Phytochemistry and Pharmacological Activities of *Silybum marianum*: A Review. *Int J Pharm Phytopharm Res.* 2011; 1(3): 124-33. Disponible en: https://www.academia.edu/2470494/Phytochemistry_and_Pharmacological_Activities_of_Silybum_marianum_A_Review
- Hellerbrand C, Schattenberg JM, Peterburs P, Lechner A, Brignoli R. The potential of silymarin for the treatment of hepatic disorders. *Clin Phytosci.* 2016; 2(7): 1-14. DOI: [10.1186/s40816-016-0019-2](https://doi.org/10.1186/s40816-016-0019-2)
- Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, Brinda BJ, Chavin KD, Bernstein HJ, et al. The Effects of Milk Thistle (*Silybum marianum*) on Human Cytochrome P894 Activity. *Drug Metab Dispos.* 2014; 42(10): 1611-6. DOI: [10.1124/dmd.114.057232](https://doi.org/10.1124/dmd.114.057232)
- Ferenci P. Silymarin in the treatment of liver diseases: What is the clinical evidence? *Clin Liv Dis (Hoboken).* 2016; 7(1): 8-10. DOI: [10.1002/cld.522](https://doi.org/10.1002/cld.522)
- Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res.* 2006; 124(5): 491-504. Disponible en: <http://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2013;volume=137;issue=2;spage=423;epage=436;aulast=Pradhan;type=0>
- Hogan FS, Krishnegowda NK, Mikhailova M, Kahlenberg MS. Flavonoid, Silibinin, Inhibits Proliferation and Promotes Cell-Cycle Arrest of Human Colon Cancer. *J Surg Res.* 2007; 143(1), 58-65. DOI: [10.1016/j.jss.2007.03.080](https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.03.080)
- Jahan S, Khan M, Imran S, Sair M. The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65(6): 620-2. Disponible en: https://jpma.org.pk/article-details/7375?article_id=7375
- Panchabhai TS, Ambarkhane SV, Joshi AS, Samant BD, Rege NN. Protective Effect of *Tinospora cordifolia*, *Phyllanthus emblica* and Their Combination Against Antitubercular Drugs Induced Hepatic Damage: An Experimental Study. *Phytother Res.* 2008; 22(5): 646-50. DOI: [10.1002/ptr.2356](https://doi.org/10.1002/ptr.2356)
- Clichici S, Olteanu D, Nagy A, Oros A, Filip A, Mircea PA. Silymarin Inhibits the Progression of Fibrosis in the Early Stages of Liver Injury in CCl₄-Treated Rats. *J Med Food.* 2015; 18(3): 290-8. DOI: [10.1089/jmf.2013.0179](https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0179)
- Hermenean A, Stan M, Ardelean A, Pilat L, Mihali CV, Popescu C, et al. Antioxidant and hepatoprotective activity of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) seed oil. *Open Life Sci.* 2015; 10(1): 225-36. DOI: [10.1515/biol-2015-0017](https://doi.org/10.1515/biol-2015-0017)
- Bektur NE, Sahin E, Baycu C, Unver G. Protective effects of silymarin against acetaminophen-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in mice. *Toxicol Ind Health.* 2013; 32(4): 589-600. DOI: [10.1177/0748233713502841](https://doi.org/10.1177/0748233713502841)
- Pari L, Kumar NA. Hepatoprotective Activity of *Moringa*

- oleifera* on Antitubercular Drug-Induced Liver Damage in Rats. *J Med Food*. 2002; 5(3): 171-7. DOI: [10.1089/10966200260398206](https://doi.org/10.1089/10966200260398206)
27. Domitrović R, Rashed K, Cvijanović O, Vladimir-Knežević S, Škoda M, Višnić A. Myricitrin exhibits antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic activity in carbon tetrachloride-intoxicated mice. *Chem Biol Interact*. 2015; 230: 219. DOI: [10.1016/j.cbi.2015.01.030](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.01.030)
 28. Kim SH, Oh DS, Oh JY, Son TG, Yuk DY, Jung YS. Silymarin Prevents Restraint Stress-Induced Acute Liver Injury by Ameliorating Oxidative Stress and Reducing Inflammatory Response. *Molecules*. 2016; 21(4): 443. DOI: [10.3390/molecules21040443](https://doi.org/10.3390/molecules21040443)
 29. Chen IS, Chen YC, Chou CH, Chuang RF, Sheen LY, Chiu CH. Hepatoprotection of silymarin against thioacetamide-induced chronic liver fibrosis. *J Sci Food Agric*. 2012; 92(7): 1441-7. DOI: [10.1002/jsfa.4723](https://doi.org/10.1002/jsfa.4723)
 30. Jaswal A, Sinha N, Bhadauria M, Shrivastava S, Shukla S. Therapeutic potential of thymoquinone against anti-tuberculosis drugs induced liver damage. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013; 36(3): 779-86. DOI: [10.1016/j.etap.2013.07.010](https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.07.010)
 31. Rao CV, Rawat A, Singh AP, Singh A, Verma N. Hepatoprotective potential of ethanolic extract of *Ziziphus oenoplia* (L.) Mill roots against antitubercular drugs induced hepatotoxicity in experimental models. *Asian Pac J Trop Med*. 2012; 5(4): 283-8. DOI: [10.1016/s1995-7645\(12\)60040-6](https://doi.org/10.1016/s1995-7645(12)60040-6)
 32. Sozmen M, Devrim AK, Tunca R, Bayazit M, Dag S, Essiz D. Protective effects of silymarin on fumonisin B₁-induced hepatotoxicity in mice. *J Vet Sci*. 2014; 15(1): 51-60. DOI: [10.4142/jvs.2014.15.1.51](https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.1.51)
 33. Amin KA, Ahmed RR, Hozayen WG, Antar A. Renoprotective and Antioxidant Effects of Silymarin and Propolis on Diclofenac Sodium - Induced Renal Toxicity in Rats. *Int J Pure Appl Biosci*. 2017; 5(2): 31-42. DOI: [10.18782/2320-7051.2421](https://doi.org/10.18782/2320-7051.2421)
 34. Naik M, Chakraborty M, Ahmed R, Hamza S, Afsal M. Investigation of nephroprotective effect of silymarin against methotrexate and ifosfamide induced toxicity in rats. *Int J Pharm Sci Res*. 2015; 6(1): 174-9. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/INVESTIGATION-OF-NEPHROPROTECTIVE-EFFECT-OF-AGAINST-Naik-Chakraborty/ood48d4f16d7cf6997b40c6f7ef4a667fc84boaf>
 35. Gopi K, Reddy A, Jyothi K, Kumar B. Acetaminophen-induced Hepato- and Nephrotoxicity and Amelioration by Silymarin and *Terminalia chebula* in Rats. *Toxicol Int*. 2010; 17(2): 64-6. DOI: [10.4103/0971-6580.72672](https://doi.org/10.4103/0971-6580.72672)
 36. Shahbazi F, Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Lessan-Pezeshki M. Potential renoprotective effects of silymarin against nephrotoxic drugs: A review of literature. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2012; 15(1): 112-23. DOI: [10.18433/J3F88S](https://doi.org/10.18433/J3F88S)
 37. Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, Mengs U, Stolte H, Lentzen H. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silybinin. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11(1): 55-62.
 38. Bailón D. Evaluación del efecto hepatoprotector de *Rosmarinus officinalis* y la mezcla de triterpenos contra el daño inducido por fármacos antituberculosos. Tesis Maestría. Instituto Politécnico Nacional. 2016.
 39. Rasool M, Iqbal J, Malik A, Ramzan HS, Qureshi MS, Asif M, et al. Hepatoprotective Effects of *Silybum marianum* (Silymarin) and *Glycyrrhiza glabra* (Glycyrrhizin) in Combination: A Possible Synergy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014; 2014: 641597. DOI: [10.1155/2014/641597](https://doi.org/10.1155/2014/641597)
 40. Kim SH, Cheon HJ, Yun N, Oh ST, Shin E, Shim KS, et al. Protective Effect of a Mixture of *Aloe vera* and *Silybum marianum* Against Carbon Tetrachloride-Induced Acute Hepatotoxicity and Liver Fibrosis. *J Pharmacol Sci*. 2009; 109(1): 119-27. DOI: [10.1254/jphs.08189fp](https://doi.org/10.1254/jphs.08189fp)
 41. Jashitha M, Chakraborty M, Kamath JV. Effect of quercetin on hepatoprotective activity of silymarin against thioacetamide intoxicated rats. *Int Res J Pharm*. 2013; 4(7): 138-40. DOI: [10.7897/2230-8407.04730](https://doi.org/10.7897/2230-8407.04730)
 42. Giacomelli S, Gallo D, Apollonio P, Ferlini C, Distefano M, Morazzoni P, et al. Silybin and its bioavailable phospholipid complex (IDB 1016) potentiate *in vitro* and *in vivo* the activity of cisplatin. *Life Sci*. 2002; 70(12): 1447-59. DOI: [10.1016/s0024-3205\(01\)01511-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01511-9)
 43. Javed S, Ahsan W, Kohli K. Pharmacological influences of natural products as bioenhancers of silymarin against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Clin Phytosci* 2018; 4(1): 18. DOI: [10.1186/s40816-018-0079-6](https://doi.org/10.1186/s40816-018-0079-6)
 44. Nada SA, Gowife AMH, El-Denshary EES, Salama AA, Khali MG, Ahmed KA. Protective Effect of Grape Seed Extract and/or Silymarin Against Thioacetamide-induced Hepatic Fibrosis in Rats. *J Liver*. 2015; 4(2): 1-7. DOI: [10.4172/2167-0889.1000178](https://doi.org/10.4172/2167-0889.1000178)
 45. Ghosh A, Ghosh T, Jain S. Silymarin-A review on the pharmacodynamics and bioavailability enhancement approaches. *J Pharm Sci Techn*. 2010; 2(10): 348-55. Disponible en: <http://www.onlinepharmacytech.info/docs/vol2issue10/JPST10-02-10-04.pdf>
 46. Bahmani M, Shirzad H, Rafieian S, Rafieian-Kopaei M. *Silybum marianum*: Beyond Hepatoprotection. *J Evid Based Complement Altern Med*. 2015; 20(4): 292-301. DOI: [10.1177/2156587215571116](https://doi.org/10.1177/2156587215571116)
 47. Luangchosiri C, Thakkinstian A, Chitphuk S, Stitchantrakul W, Petraksa S, Sobhonslidsuk A. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *BMC Complement Altern Med*. 2015; 15(334): 1-7. DOI: [10.1186/s12906-015-0861-7](https://doi.org/10.1186/s12906-015-0861-7)
 48. Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, Fakhrzadeh H, Radjabipour B, Toliat T, et al. The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phytother Res*. 2006; 20(12): 1036-9. DOI: [10.1002/ptr.1988](https://doi.org/10.1002/ptr.1988)
 49. Hagag A, Elgamsy M, El-Asy H, Mabrouk M. Protective Role of Silymarin on Hepatic and Renal Toxicity Induced by MTX Based Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8(1): 1-9. DOI: [10.4084/MJHID.2016.043](https://doi.org/10.4084/MJHID.2016.043)
 50. Roozbeh J, Shahriyari B, Akmal M, Vessal G, Pakfetrat M, Jalali GAR, et al. Comparative Effects of Silymarin and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers, and Hemoglobin Levels Among Patients on Hemodialysis. *Ren Fail*. 2011; 33(2): 118-23. DOI: [10.3109/0886022x.2010.541579](https://doi.org/10.3109/0886022x.2010.541579)
 51. Salmund S, George J, Strasser S, Byth K, Rawlinson B, Mori T, et al. Hep573 Study: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of silymarin alone and combined with antioxidants to improve liver function and quality of life in people with chronic hepatitis C. *Aust J Herb Med*. 2018; 30(1): 12-25.
 52. Fried MW, Navarro VJ, Afdhal N, Belle SH, Wahed AS, Hawke RL, et al. Effect of Silymarin (Milk Thistle) on Liver Disease in Patients with Chronic Hepatitis C Unsuccessfully

Treated with Interferon Therapy A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012; 308(3): 274-82. DOI: [10.1001/jama.2012.8265](https://doi.org/10.1001/jama.2012.8265)

53. Tanamly M, Tadros F, Labeeb S, Makld H, Shehata M, Mikhail N, et al. Randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C in an Egyptian village: study description and 12-month results. *Dig Liver Dis*. 2004; 36(11): 752-9. DOI: [10.1016/j.dld.2004.06.015](https://doi.org/10.1016/j.dld.2004.06.015)

FINANCIAMIENTO

La autora declara que no recibió apoyo financiero de alguna persona física o moral.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara que no tiene conflictos de interés.