

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen *Garcinia gummi-gutta* como ingrediente

Número de referencia: AESAN-2019-005

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 18 de septiembre de 2019

Grupo de trabajo

Rosa María Giner Pons (Coordinadora), Álvaro Daschner, Francisco José Morales Navas, María del Puy Portillo Baquedano, Magdalena Rafecas Martínez, María José Ruiz Leal, Pau Talens Oliag

Comité Científico

Carlos Alonso Calleja Universidad de León	Rosa María Giner Pons Universitat de València	Sonia Marín Sillué Universitat de Lleida	Magdalena Rafecas Martínez Universitat de Barcelona
Montaña Cámara Hurtado Universidad Complutense de Madrid	Elena González Fandos Universidad de La Rioja	José Alfredo Martínez Hernández Universidad de Navarra	David Rodríguez Lázaro Universidad de Burgos
Álvaro Daschner Hospital de La Princesa de Madrid	María José González Muñoz Universidad de Alcalá de Henares	Francisco José Morales Navas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Carmen Rubio Armendáriz Universidad de La Laguna
Pablo Fernández Escámez Universidad Politécnica de Cartagena	Esther López García Universidad Autónoma de Madrid	Victoria Moreno Arribas Consejo Superior de Investigaciones Científicas	María José Ruiz Leal Universitat de València
Carlos Manuel Franco Abuín Universidad de Santiago de Compostela	Jordi Mañes Vinuesa Universitat de València	María del Puy Portillo Baquedano Universidad del País Vasco	Pau Talens Oliag Universitat Politècnica de València

Secretario técnico
Vicente Calderón Pascual

Resumen

La *garcinia* o tamarindo Malabar (*Garcinia gummi-gutta*) se ha utilizado tradicionalmente como saborizante y se ha comercializado como complemento alimenticio para reducir el apetito y el peso.

La corteza o pericarpio del fruto de la *garcinia* contiene como principio activo el ácido α,β -dihidroxi-tricarboxílico o ácido (-)-hidroxicítrico (HCA), que representa un 20-30 % del peso seco y es responsable de las propiedades anti-obesidad que se le atribuyen.

Distintos autores han relacionado el consumo de complementos que contienen *Garcinia gummi-gutta* o ácido hidroxicítrico con efectos adversos tales como hepatotoxicidad, nefropatía, toxicidad cardiovascular, hipomanía o toxicidad por serotonina y psicosis.

El Comité Científico opina que es necesario que los profesionales de la salud, investigadores y ciudadanos notifiquen los efectos adversos serios de los complementos alimenticios a las instituciones

correspondientes. Además, las autoridades reguladoras deben desarrollar sistemas de vigilancia postcomercialización y hacer cumplir la legislación de la Unión Europea que exige a los operadores alimentarios que los alimentos que comercialicen sean seguros.

Hay evidencias clínicas suficientes que establecen una asociación causal entre el consumo de garcinia y la duración del tratamiento, y el desarrollo de lesión hepática aguda, observándose una mejora evidente de la función hepática tras la retirada del complemento alimenticio de garcinia.

Se debe vigilar la evolución de los pacientes con depresión o con episodios ocasionales de hipomanía que consuman garcinia ya que se puede agravar su situación. Se ha observado la mejora de los síntomas maníacos tras la retirada del complemento de garcinia.

Son necesarios más estudios que respalden la efectividad y los efectos beneficiosos o adversos a largo plazo de los complementos de garcinia en el tratamiento del sobrepeso.

Palabras clave

Ácido hidroxícitríco, complementos alimenticios, *Garcinia gummi-gutta*.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the risk associated with the consumption of food supplements that contain *Garcinia gummi-gutta* as an ingredient

Abstract

Garcinia or Malabar tamarind (*Garcinia gummi-gutta*) has traditionally been used as flavouring and has been marketed as a food supplement for decreasing appetite and weight loss.

The rind or pericarp of the garcinia fruit contains α,β -dihydroxy-tricarboxylic acid or hydroxycitric acid (HCA) as an active ingredient, which represents 20-30 % of the dry weight and is responsible for anti-obesity properties attributed to it.

Several authors have linked the consumption of supplements containing *Garcinia gummi-gutta* or hydroxycitric acid to side effects such as hepatotoxicity, nephropathy, cardiovascular toxicity, hypomania or serotonin toxicity and psychosis.

The Scientific Committee deems it necessary for health professionals, researchers and citizens to report the serious adverse effects of food supplements to the corresponding institutions. Furthermore, regulatory authorities must develop post-marketing monitoring systems and enforce European Union legislation requiring food business operators to ensure that the food they sell is safe.

There is sufficient clinical evidence to establish a causal association between the consumption of garcinia and the duration of treatment, and the development of acute liver injury, with a clear improvement in liver function after removing the garcinia food supplement.

The progress of patients with depression or occasional episodes of hypomania that consume garcinia should be monitored, as it may worsen their situation. An improvement of manic symptoms has been observed following the removal of the garcinia supplement.

More studies are needed to support the effectiveness and long-term benefits or adverse effects of garcinia supplements in obesity treatment.

Key words

Hydroxycitric acid, food supplements, *Garcinia gummi-gutta*.

1. Introducción

Las garcinias son árboles o arbustos conocidos por sus frutos con interés alimenticio y medicinal, que pertenecen a la familia Clusiaceae y son nativas de Asia, Australia, África tropical y meridional, y Polinesia. De las 250 especies descritas, las principales cultivadas en países tropicales son *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. (tamarindo Malabar), *G. mangostana* L. (mangostán o mangostán púrpura) y *G. indica* Choisy (kokum) (Murthy et al., 2018).

La garcinia o tamarindo Malabar es el nombre común de la especie botánica *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. (Sinónimo: *Garcinia cambogia* (Gaertn.) Desr.). Es una especie nativa del sur de la India que se encuentra distribuida en Sri Lanka y Nepal, aunque también se ha introducido en otras regiones tropicales y subtropicales de Asia, incluyendo China, Malasia y Filipinas. Sus frutos son pequeños (de unos 5 cm de diámetro con 6-8 surcos), comestibles y ácidos (ricos en los ácidos orgánicos málico e hidroxicitrico), y se emplean como agente conservante y saborizante. La corteza de los frutos, desecada al sol, se utiliza como condimento en el curri en lugar de lima o tamarindo en las regiones del Malabar de la India, de ahí su nombre popular. El extracto del fruto se ha utilizado de forma tradicional en el tratamiento del reumatismo y afecciones gastrointestinales. En medicina veterinaria se ha usado para tratar enfermedades bucales en el ganado (Murthy et al., 2018).

La corteza o pericarpio del fruto contiene como principio activo el ácido α,β -dihidroxi-tricarboxílico o ácido (-)-hidroxicitrico (HCA), que representa un 20-30 % del peso seco, responsable de las propiedades anti-obesidad que se le atribuyen. Además, contiene los isómeros II, III y IV de HCA, benzofenonas poliiisopreniladas como las gutiferonas I, N, J, K, M y N, xantonas poliiisopreniladas como las oxigutiferonas I, K, K2 y M, y aminoácidos (Semwal et al., 2015).

La garcinia se ha utilizado tradicionalmente como saborizante y se ha comercializado como complemento alimenticio para reducir el apetito, perder peso, disminuir los niveles de colesterol y regular la glucemia.

Diversos estudios han relacionado el extracto estandarizado de garcinia (GC), que contiene un 50-60 % de (-)-HCA, o el propio (-)-HCA, con una actividad anti-obesidad, que incluye una reducción de la ingesta de alimentos y la pérdida de grasa corporal. Estos efectos se asocian con la regulación de los niveles de serotonina, que están relacionados con la saciedad, así como a modificaciones de tipo metabólico, tales como un aumento de la oxidación de grasas y una disminución de la lipogénesis.

Actualmente se comercializa una gran cantidad de complementos alimenticios que contienen GC/(-)-HCA para reducir peso, a pesar de la posible toxicidad asociada con su uso regular.

La seguridad de garcinia está por tanto cuestionada. Por un lado, la mayoría de los estudios sobre complementos que contienen GC no han detectado efectos tóxicos significativos de GC y/o (-)-HCA. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de 4000 mg/día de (-)-HCA fue estimado por Hayamizu et al. (2002) al no observar ningún efecto adverso en 44 voluntarios sanos que recibieron esa dosis. Cuando administraron dosis secuencialmente superiores de hasta 3000 mg/día de (-)-HCA durante 10 días tampoco vieron cambios clínicos (parámetros séricos), considerando que el GC equivalente a 3000 mg/día de (-)-HCA era seguro en individuos sanos (Hayamizu et al., 2002). Posteriormente en

una revisión de Chuah et al. (2012) se indicaba el NOAEL de hasta 2800 mg/día de (-)-HCA, sugiriendo que su uso es seguro.

Es importante señalar que la mayoría de las alertas se han relacionado con formulaciones con múltiples ingredientes que contienen GC/(-)-HCA como componente activo, además de otros compuestos, por lo que el efecto tóxico no puede atribuirse a un ingrediente específico.

No obstante, aunque hay discrepancias y la mayoría de los estudios presentan limitaciones, se han observado asociaciones con suficiente evidencia científica de causalidad entre el consumo de GC/(-)-HCA y hepatotoxicidad, nefropatía, cardiomiopatía, toxicidad por serotonina y psicosis, entre otros.

Por ello, se ha solicitado al Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) que realice una evaluación del riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. (*G. cambogia*) como ingrediente, con el fin de poder tomar medidas de gestión y, eventualmente, rechazar las notificaciones para la comercialización en España de aquellos complementos alimenticios que superen el nivel considerado seguro.

En el presente informe se hace una revisión de la evidencia de la posible toxicidad de los complementos con GC/(-)-HCA.

2. Información nutricional

Desde un punto de vista nutricional, el análisis de los frutos de garcinia muestra un contenido elevado en carbohidratos. De acuerdo con Murthy et al. (2018), el fruto de garcinia presenta la siguiente composición: 86,90 % humedad, 0,28 % proteínas, 0,21 % grasa, 8,60 % azúcares (de los cuales 5,92 % son reductores), 3,10 % fibra, 0,49 % minerales, trazas de vitamina C y hierro, 2,10 mg de sodio y 169,00 mg de potasio.

Por otra parte, el análisis elemental del fruto de garcinia y de sus productos comerciales ha mostrado contener cantidades apreciables de los principales elementos nutricionales Na, K, Mg, Ca, así como los microelementos esenciales y traza tales como Co, Cr, Cu, Mo, Ni, Se, V, y Zn, por lo que son una fuente de minerales. Además, los elementos traza tóxicos detectados como As, Cd y Pb se encuentran dentro de los límites seguros y en concentraciones inferiores a los valores de ingesta tolerables establecidos por la FAO/OMS (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación/Organización Mundial de la Salud) (Jamila et al., 2019).

3. Actividad biológica

La actividad biológica de garcinia está relacionada con la capacidad del (-)-HCA de inhibir la lipogénesis, la síntesis de triglicéridos y colesterol, y estimular la glucogénesis hepática, promoviendo el gasto energético. (-)-HCA es un inhibidor competitivo de adenosina trifosfato (ATP)-citrato liasa, enzima que cataliza la rotura extramitocondrial del citrato en oxalacetato y acetil-CoA, por lo que limita la disponibilidad de acetil-CoA, compuesto que desempeña un papel clave en la síntesis de ácidos grasos en dietas ricas en carbohidratos.

En estudios *in vitro* se ha observado que (-)-HCA inhibe la síntesis de ácidos grasos (Jena et al., 2002). En concreto, en hepatocitos aislados, (-)-HCA inhibe la síntesis de ácidos grasos a partir de la

glucosa, pero no a partir de acetato. Por tanto, (-)-HCA es un inhibidor de la lipogénesis únicamente si el acetyl-CoA citoplasmático es producido por ATP-citrato liasa. Pese a ello, la síntesis de ácidos grasos podría seguir dándose siempre que hubiera disponible acetato, otro precursor de acetyl-CoA. Al reducirse la síntesis de acetyl-CoA, se reduce la de malonil-CoA, por reducción de la retroalimentación negativa de la carnitina aciltransferasa. Esto produce un aumento del transporte lipídico en la mitocondria y una oxidación ineficiente que promueve la formación de cuerpos cetónicos, que pasan al torrente sanguíneo, llegando así hasta el cerebro, donde constituyen una reserva energética en caso de ayuno (Jena et al., 2002).

En experimentación animal, la administración oral crónica de (-)-HCA a ratas reduce significativamente la ingesta de alimentos en la primera hora tras su administración, así como el peso corporal y las concentraciones de colesterol, triglicéridos y ácidos grasos. Al evaluar los efectos agudo y crónico de (-)-HCA sobre el metabolismo energético en ratones (Ishihara et al., 2000), se observó que la administración oral de una dosis de 10 mg aumentaba la concentración sérica de ácidos grasos libres y la concentración de glucógeno en el músculo esquelético. La administración crónica de 20 mg de (-)-HCA durante 25 días mejoró el ejercicio de resistencia, debido posiblemente a la reducción del consumo de glucógeno inducido al incrementar la oxidación lipídica. En un estudio cruzado en el que seis mujeres sedentarias recibieron 250 mg de (-)-HCA durante 5 días, 2 horas antes del ejercicio, el (-)-HCA redujo el cociente respiratorio y la utilización de glucógeno durante 1 hora de ejercicio, y aumentó el tiempo de actividad deportiva hasta agotamiento frente al placebo (Lim et al., 2003). En seis atletas que recibieron la misma dosificación, se observó un aumento de la oxidación de grasas y disminución de la oxidación de carbohidratos, respecto al placebo (Lim et al., 2002).

El mecanismo de hepatotoxicidad del (-)-HCA no está completamente elucidado. Un estudio realizado en Houston (Estados Unidos) por Asghar et al. (2007) demostró que el tratamiento de ratas obesas durante 90 días con un complemento alimenticio de hasta 2500 mg/kg p.c./día ((-)-HCA-SX, sal cálcica y potásica de (-)-HCA 50 %, más soluble y con mayor biodisponibilidad que la sal cálcica) reducía la ingesta de alimentos, el aumento de peso, la inflamación, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina, sin producir efectos adversos. Otro estudio realizado en roedores mostró que la DL_{50} oral de (-)-HCA-SX era superior a 5000 mg/kg. Sin embargo, al evaluar el efecto de GC a largo plazo en ratones obesos se observaron resultados contradictorios (Kim et al., 2013). La suplementación con GC reguló el control de peso, reduciendo significativamente la acumulación de grasa visceral y el tamaño de los adipocitos por la inhibición de la síntesis de ácidos grasos y el aumento de la β -oxidación de ácidos grasos, pero aumentó la acumulación del colágeno hepático, la peroxidación lipídica, los niveles de mRNA de genes relacionados con el estrés oxidativo (superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa) y la respuesta inflamatoria. Además, los ratones suplementados con GC mostraron insuficiencia hepática, con niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). El estrés oxidativo juega un papel importante en la progresión de la esteatohepatitis y la lesión hepatocelular. De hecho, las especies reactivas de oxígeno pueden dañar el ADN, los lípidos y las proteínas, induciendo necrosis y apoptosis de los hepatocitos y promoviendo la respuesta inflamatoria. Clouatre y Preuss (2013) propusieron que (-)-HCA protege frente a la toxicidad hepática asociada con la administración de

etanol y dexametasona, y mantiene los niveles de ALT, AST y fosfatasa alcalina (ALP) próximos a la normalidad. La administración de GC (1 % p/p) durante 16 semanas a ratones C57BL/6J propensos a desarrollar obesidad, alimentados con una dieta rica en grasas (45 % de kcal procedentes de la grasa), no produjo inflamación ni hepatotoxicidad, sino que redujo los marcadores de la inflamación en el cerebro, intestino, riñón y suero.

La revisión de Semwal et al. (2015) recoge un estudio que indica que GC, administrado a dosis de 778 y 1244 mg/kg p.c./día durante 13 semanas, produce atrofia testicular marcada y toxicidad en ratas Zucker macho. Sin embargo, dietas que contenían 389 mg/kg p.c./día no causaban estos efectos tóxicos, determinando que esa dosis fuera el NOAEL. Dada la controversia sobre la toxicidad testicular relacionada con (-)-HCA en estudios animales, Hayamizu et al. (2008) investigaron el efecto de (-)-HCA sobre los niveles séricos de hormonas sexuales, observando que GC (1667,3 mg/día equivalente a 1000 mg (-)-HCA/día) administrado durante 12 semanas a humanos (n= 44), no produjo cambios significativos en los niveles séricos de las hormonas sexuales testosterona, estrona y estradiol, y la hematología y los parámetros séricos no indicaban efectos adversos significativos. En un estudio previo, la administración de una dosis de 5000 mg/día de GC (3000 mg/día de (-)-HCA) a voluntarios sanos (24 mujeres, 24 hombres), durante 12 semanas, produjo un incremento, no de gran magnitud pero significativo, de los niveles séricos de inhibina B y de hormona folículo estimulante en hombres; en mujeres no hubo cambios significativos en las hormonas sexuales, ni en el ciclo menstrual, y tampoco se observaron efectos adversos, sugiriendo que estas elevadas dosis de garcinia mantenidas durante 12 semanas eran seguras (Ishii et al., 2003).

La administración oral del fruto de garcinia (1000 mg/kg p.c./día) durante 5, 10 y 15 días protegió la mucosa gástrica frente a la lesión inducida por indometacina en ratas, posiblemente al reducir la producción de ácido clorhídrico y la acidez, vía inhibición de la estimulación del nervio vago, y al promover los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica (Semwal et al., 2015).

Se ha observado el efecto del (-)-HCA en la reducción de la absorción de la glucosa y en la glucemia postprandial en roedores (Thazhath et al., 2016). Así, en un ensayo doble ciego aleatorizado cruzado con doce individuos sanos y ocho pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron una infusión intraduodenal de (-)-HCA (2800 mg) durante 60 minutos, seguido de una infusión intraduodenal de glucosa (60 g) durante 120 minutos, (-)-HCA no mostró efecto sobre la glucemia en los pacientes diabéticos. En los sujetos sanos, (-)-HCA produjo una modesta reducción de la glucemia y la estimulación del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y glucagón, pero no tuvo efecto sobre el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), insulina, o la absorción de glucosa (Thazhath et al., 2016).

El análisis histológico del hígado y los parámetros bioquímicos séricos en embriones de pollo mostraron que la administración de (-)-HCA, desde 0,1 a 50,0 mg/kg, fue segura, sugiriendo que la suplementación con (-)-HCA sería segura en animales y humanos (Peng et al., 2018).

Li et al. (2019) proporcionan un nuevo enfoque para comprender el mecanismo de reducción de grasa por (-)-HCA en animales y humanos al investigar su efecto en la regulación del metabolismo de los glicolípidos a nivel bioquímico. Estos investigadores observaron que el tratamiento de los pollos de engorde con (-)-HCA disminuía el depósito de lípidos a través de la activación de la vía

AMPK, con la consiguiente disminución en la expresión de genes relacionados con la lipogénesis y potenciación de los genes relacionados con la lipólisis. (-)-HCA disminuía la acumulación de lípidos y el contenido de triglicéridos al reducir la ácido graso sintasa y aumentar la fosforilación de acetil-CoA carboxilasa, potenciando así su inhibición. (-)-HCA aceleraba el metabolismo aeróbico de los carbohidratos al aumentar las actividades de fosfofructoquinasa-1, y de piruvato, succinato y malato deshidrogenasas. Además, (-)-HCA aumentaba la expresión génica del receptor 1 de adiponectina (AdipoR1) e incrementaba los niveles de fosfo-AMPK α , coactivador-1 α del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PGC-1 α), factor respiratorio nuclear-1 (NFR-1) y factor de transcripción mitocondrial de proteína A (TFAM). Estos datos indican que (-)-HCA es capaz de reducir la acumulación de lípidos, mejorar el catabolismo de la glucosa y acelerar el metabolismo energético en pollos de engorde, posiblemente a través de la activación de la vía de señalización de adiponectina-AMPK. Estos resultados apoyan su uso como aditivo para piensos, con el fin de controlar la defecación de grasas y la prevención de enfermedades relacionadas con trastornos metabólicos en pollos de engorde.

3.1 Efectos antialérgicos

Hay algunos estudios que describen efectos anti-alérgicos.

La adición de *G. cambogia* al túnido barrilete fresco (*Katsuwonus pelamis*) inhibió la producción de histamina y podría así reducir el riesgo de escombroidosis (Thadhani et al., 2002).

Isogarcinol, extraído de la especie *G. mangostana*, en un estudio murino fue capaz de disminuir la respuesta de hipersensibilidad retardada demostrando una actividad inmunosupresora (Nakatani et al., 2002). Un extracto de la misma especie demostró tener actividad potente anti-alérgica reduciendo la síntesis de PGE₂ e inhibir la liberación de histamina (Cen et al., 2013).

Un compuesto de *G. nujiangensis* también produjo en experimento murino la supresión de activación mastocitaria e inhibición de liberación de histamina y mediadores pro-inflamatorios. En un modelo de asma inhibió la síntesis de citocina pro-alérgica e histamina (Lu et al., 2016).

4. Indicaciones

El extracto estandarizado de la corteza del fruto de garcinia (GC) al 50-60 % en (-)-HCA se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de sobrepeso, junto con una dieta hipocalórica y ejercicio aeróbico, en hiperlipidemias y para aumentar la resistencia en ejercicios aeróbicos (Vanaclocha y Cañigueral, 2019). GC y/o (-)-HCA son constituyentes activos de diversos complementos alimenticios para reducir peso. El (-)-HCA está comercializado en forma de sales (Ca, Mg, K y mezclas de éstas) que exhiben diferentes propiedades, algunas de ellas mejoran la tolerancia a la glucosa.

Aunque hay evidencias preclínicas que sugieren que el consumo oral de (-)-HCA reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal, no se ha podido observar en la mayoría de los estudios en humanos. Onakpoya et al. (2011) evaluaron la eficacia de (-)-HCA para reducir el peso en humanos mediante una revisión sistemática utilizando datos de nueve ensayos clínicos aleatorios. Aunque el meta-análisis reveló que (-)-HCA (dosis media 1000-3000 mg de GC) producía pérdida de peso con una pequeña diferencia significativa respecto al grupo placebo y causaba mínimos efectos secundarios,

principalmente gastrointestinales leves, la calidad metodológica de los estudios era deficiente y la mayoría eran de corta duración (2-12 semanas), factores que impiden sacar conclusiones firmes. La evidencia sugiere que GC (1000-2800 mg/día de (-)-HCA) puede causar pérdida de peso a corto plazo, pero la magnitud del efecto es pequeña y la relevancia clínica parece cuestionable.

5. Posología

Se recomienda no superar una dosis diaria de 3000 mg de extracto estandarizado al 50-60 % en (-)-HCA (dosis equivalente a 1500-1800 mg de (-)-HCA), administrada por vía oral y repartida en tres tomas, 30-60 minutos antes de las tres principales comidas. Los diferentes complementos comercializados en España que contienen GC y/o (-)-HCA, bien en forma de comprimidos, cápsulas, sobres o viales, presentan diferente composición y contenido en GC o (-)-HCA, con cantidades diarias recomendadas que suponen una ingesta mínima desde 30 mg a una máxima de 2070 mg de (-)-HCA.

Las dietas ricas en fibra disminuyen la absorción del (-)-HCA (Vanaclocha y Cañigueral, 2019).

6. Seguridad

A nivel europeo, existe heterogeneidad en los países en materia de seguridad en cuanto a las normas específicas relativas a sustancias utilizadas como ingredientes de complementos alimenticios, que no sean vitaminas o minerales. En el caso particular de plantas o extractos de plantas, hay un procedimiento (artículo 8 del Reglamento (CE) N° 1925/2006) (UE, 2006) que permite someter a control a una sustancia durante un período determinado, en caso de que la información científica disponible sea insuficiente. En los Estados Unidos, los complementos dietéticos no requieren una revisión o autorización por la FDA (*Food and Drug Administration*) antes de su comercialización, pero si la FDA encuentra un complemento que no es seguro, sí puede retirarlo del mercado o pedir al fabricante que lo haga.

Se ha relacionado el consumo de complementos que contienen GC/(-)-HCA con manifestaciones tóxicas, pero no se ha confirmado que garcinia sea el responsable dado que la mayoría presentan formulaciones compuestas. Sin embargo, sí se han descrito diversos efectos adversos asociados con el consumo de complementos alimenticios de GC/(-)-HCA que incluyen hepatotoxicidad, rabdomiolisis, nefropatía, toxicidad cardiovascular, hipomanía o toxicidad por serotonina y psicosis.

A continuación, se detallan los efectos de mayor relevancia.

6.1 Hepatotoxicidad

La Red de daño hepático inducido por fármacos (DILIN) de los Estados Unidos identifica los complementos alimenticios entre las causas más comunes de hepatotoxicidad inducida por fármacos (Lunsford et al., 2016). Cavalieri y D'Agostino (2017) confirmaron que la hepatitis, colestasis acompañada de ictericia, prurito, elevación marcada de ALP y leve elevación de ASP y ALT son evidencias clínicas de hepatotoxicidad inducida por fármacos (DILI) y de hepatotoxicidad inducida por plantas (HILI). En un estudio prospectivo realizado en los Estados Unidos, los complementos herbales y alimenticios están implicados en el 10 % de los casos de DILI (Crescioli et al., 2018).

En varios ensayos doble ciego, controlados con placebo, que emplearon hasta 2800 mg (-)-HCA/día, no se informaron efectos adversos relacionados con el tratamiento. Soni et al. (2004) indicaron que había suficiente evidencia científica cualitativa y cuantitativa, incluidos datos de animales y humanos, que sugería que la ingesta de (-)-HCA de hasta 2800 mg/día era segura para el consumo humano.

Sharma et al. (2010) reportaron que la FDA advirtió a los consumidores sobre los efectos adversos graves asociados al consumo de uno de los complementos alimenticios más utilizados en Estados Unidos para perder peso y desarrollar musculación. El complemento contenía entre otros ingredientes *Garcinia cambogia*, *Cissus quadrangularis*, cafeína, efedra y té verde. Para ello, se basó en 23 casos de daño hepático, incluyendo una muerte y un trasplante de hígado. Ello dio lugar a la retirada del complemento del mercado (Sharma et al., 2010). Estos mismos autores (Sharma et al., 2010) reportaron el primer caso de hepatotoxicidad por este mismo complemento alimenticio en un varón de 19 años sin historial médico significativo, que se presentó a un centro médico con antecedentes de 2 días de fiebre, fatiga, mialgias, artralgias y una erupción eritematosa en las extremidades inferiores. El paciente había comenzado a tomar este complemento la semana anterior para quemar grasa y conseguir musculación. No era fumador, ni consumía alcohol ni medicamentos. El examen inicial indicó toxicidad, ictericia, fiebre elevada, niveles anormales de AST, ALT, ALP y bilirrubina total (BT), así como leucocitosis grave. Su hígado parecía normal en tamaño y textura y no había evidencia de cálculos, ascitis o dilatación ductal biliar, pero la biopsia sugería colangitis, probablemente secundaria a una lesión infecciosa o mediada por fármacos. GC se ha asociado con un patrón de lesión hepatocelular y colestásica. El paciente mejoró con una terapia de apoyo y la retirada del complemento que contenía GC. La función hepática se recuperó gradualmente y volvió a la normalidad 14 semanas después del inicio de los síntomas. La ausencia de cualquier otra etiología señalaron a este complemento alimenticio como responsable de la posible hepatotoxicidad. Otros dos casos similares, uno de toxicidad hepatocelular y otro con toxicidad hepática colestásica secundario al uso de dicho complemento, habían sido previamente descritos.

La formulación de este complemento alimenticio ha ido variando con los años. Las primeras notificaciones de lesión hepática aguda relacionada con dicho complemento alimenticio fueron parte de una serie de casos de cuatro centros de trasplante de pacientes que desarrollaron hepatitis severa después de tomar complementos que contenían efedra y su principio activo efedrina. Tras eliminar el contenido de efedra, se informaron nuevos casos de hepatotoxicidad. A pesar de reformular el complemento alimenticio, en 2015 se informó un nuevo caso de hepatotoxicidad con elevación de los niveles de AST, ALT, BT, alteración en la coagulación e insuficiencia renal. Posteriormente, García-Cortés et al. (2016) publicaron una revisión sobre complementos alimenticios que inducen hepatotoxicidad entre los que se incluía al complemento citado. Se han reportado al menos 28 casos de daño hepático inducido por este complemento. Los episodios ocurren después de semanas de consumo y muestran un patrón hepatocelular de daño hepático (25/28) y altos niveles de transaminasas. Sólo unos pocos casos mostraron colestasis (3/28). En cinco casos informados de hepatotoxicidad inducida por este complemento alimenticio, no se especificaba el patrón de lesión hepática. En estos informes, seis pacientes desarrollaron fallo hepático agudo inducido; de ellos, tres recibieron un

trasplante de hígado. Otro paciente se sometió a laparotomía exploratoria para trasplante de hígado, y al diagnosticar un infarto intestinal, se abortó el trasplante y el paciente falleció.

Por otra parte, en una revisión de Márquez et al. (2012) se analizó un total de 13 estudios que informaron sobre los efectos a medio plazo de la administración de 1500-4667 mg/día de GC (rango de dosis equivalente a 900-2800 mg/día de (-)-HCA) en un total de 930 sujetos. Ninguno de los estudios indicó efectos adversos graves atribuibles a la ingesta de GC/(-)-HCA, siendo los principales efectos secundarios náuseas y cefalea. En general, no hubo diferencias entre los pacientes tratados. Solamente uno de los estudios incluyó calambres en las piernas, acidez estomacal, diarrea, flatulencia, aumento del apetito, dolores de cabeza, y trastornos menstruales.

En un ensayo en el que participaron 60 mujeres brasileñas con sobrepeso, distribuidas al azar en dos grupos (2400 mg/día de GC o placebo) durante 60 días, el análisis de transaminasas hepáticas y el aclaramiento de creatinina no demostraron signos de toxicidad aguda durante el tratamiento, informando como efectos adversos malestar gástrico, aumento de evacuación y náuseas (Vasques et al., 2014).

Al-kuraishy y Al-Gareeb (2016) estudiaron el efecto de orlistat (fármaco para tratar la obesidad mediante la inhibición selectiva y reversible de las lipasas gástricas y pancreáticas), solo y en combinación con GC, sobre el índice de adiposidad visceral en pacientes obesos. Para ello, 99 pacientes masculinos obesos fueron asignados al azar a tres grupos de 33 sujetos cada uno: un primer grupo recibió orlistat (120 mg/día), un segundo grupo GC en cápsulas (166 mg/día) y un tercer grupo fue tratado con ambos. La combinación de orlistat y GC mejoró el perfil cardiometabólico y el índice de adiposidad visceral respecto al orlistat solo, pero los pacientes tratados con GC informaron efectos secundarios: dolor de cabeza (12 pacientes), acidez estomacal (9), estreñimiento (5), dolor abdominal (4), flatulencia (2) y diarrea (3).

Lunsford et al. (2016) presentaron el primer caso conocido de insuficiencia hepática fulminante asociada a un complemento alimenticio de GC aumentando la preocupación del riesgo de estos productos. Un varón hispano de 34 años con náuseas, vómitos, dolor abdominal, orina oscura, y valores elevados de AST, ALT y BT, indicó haber tomado únicamente un complemento de GC a razón de 2 cápsulas tres veces al día (480 mg de GC/día) antes de las comidas durante los 5 meses anteriores. La biopsia hepática demostró necrosis submasiva con colapso de la arquitectura hepática que afectaba al 70 % del parénquima hepático, consistente con una lesión hepática severa inducida por fármacos. Recibió un trasplante de hígado y se recuperó sin incidentes.

Un estudio de Crescioli et al. (2018) describió cuatro estudios de casos de reacciones adversas después del consumo de complementos alimenticios que contenían GC. Así mismo revisaron evidencias clínicas de hepatotoxicidad en pacientes que tomaban complementos con GC. De un total de 1510 informes recogidos en el Departamento de urgencias del Sistema Italiano de Vigilancia de la Salud de Productos Naturales (Enero 2000-Octubre 2017) seleccionaron 24 informes de casos y 8 series de casos, reportando efectos adversos tras consumir GC. Del total de 32 estudios, 17 describieron casos de lesión hepática aguda, insuficiencia hepática y hepatotoxicidad en pacientes que consumieron complementos alimenticios de GC. Los autores utilizaron varios algoritmos y escalas para evaluar la causalidad entre los efectos observados y el consumo de GC. Los clínicos utilizan el criterio de la Orga-

nización Mundial de la Salud (OMS) (*The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment*. <https://www.who-umc.org/media/2768/standardisedcase-causality-assessment.pdf>), y la escala de hepatotoxicidad específica recientemente actualizada del Consejo para Organizaciones Internacionales de Medicina (CIOMS) como herramienta para confirmar el diagnóstico HILI. En cuatro estudios se utilizó el criterio del CIOMS, con un total de 1 posible, 2 ciertos y 12 casos probables. Elinav et al. (2007), utilizando los criterios de la OMS, diagnosticaron 3 casos como ciertos, 6 como probables, y 3 como posibles. Usando el criterio de estudio de DILIN, 2 casos fueron clasificados como probables, 2 posibles y 5 altamente relacionados con la utilización de GC.

A continuación se incluye una descripción de cada uno de los cuatro casos que informaron de hepatotoxicidad aguda (según el criterio del CIOMS):

- Caso 1. Mujer de 61 años que presentó síntomas de dolor abdominal durante 10 días, náuseas, debilidad progresiva, ictericia, orina oscura y heces acólicas. La anamnesis indicaba colecistectomía, dislipidemia mixta e hipotiroidismo (tratamiento con levotiroxina). No había historial de alcoholismo o exposición a hepatotoxinas; negó el abuso de paracetamol. Informó haber tomado 1 sobre/día de un complemento alimenticio que contenía GC al 60 % (-)-HCA, durante 2 meses para adelgazar. Las pruebas de laboratorio revelaron niveles elevados de ALT, AST, ALP, BT, albúmina y gamma glutamil transferasa (GGT). Cuatro semanas después de la retirada del complemento, los síntomas y las pruebas de función hepática mejoraron gradualmente. Cuatro meses después, los niveles séricos revirtieron a valores normales. Se obtuvo un valor 7 (rango 6-8) diagnosticado como probable de HILI.
- Caso 2. Mujer de 39 años con síntomas de ictericia, astenia, pérdida de apetito y dolor abdominal (hipocondrio derecho). Su anamnesis denotaba hipertensión arterial, obesidad (índice de masa corporal, IMC 44,9 kg/m²) y hernia de hiato. Su medicación al ingreso era metildopa, domperidona y omeprazol. También informó haber estado tomando el mes anterior dos complementos alimenticios para reducir peso, recomendados por su dietista. Uno de ellos, contenía entre otros ingredientes GC (72 mg (-)-HCA). Los principales marcadores hepáticos estaban alterados. Después de la retirada de los complementos y de los medicamentos, los síntomas y los niveles de BT disminuyeron, y las pruebas de funcionamiento hepático mejoraron gradualmente. Después de 12 días de hospitalización, la paciente fue dada de alta sin necesidad de terapias complementarias. Un diagnóstico de hepatitis colestásica aguda se relacionó con el consumo de este complemento, a pesar del empleo simultáneo de metildopa, y dosis altas de sinefrina. Se obtuvo un valor 6, consistente con el diagnóstico probable de HILI.
- Caso 3. Mujer de 47 años con síntomas de dolor abdominal severo (hipocondrial derecho). Su anamnesis indicaba hipotiroidismo (tratado con levotiroxina), hipertensión arterial (enalapril), y obesidad leve. Informó haber estado tomando durante 1 mes 2 cápsulas/día de un complemento que contenía 400 mg de GC al 50 % (-)-HCA/cápsula. Las pruebas de laboratorio revelaron una leve elevación de AST, ALT y BT. Durante la estancia en el hospital, después de la retirada del complemento los niveles de BT disminuyeron espontáneamente y sus síntomas y pruebas de función hepática mejoraron rápidamente. Diagnóstico de hepatitis aguda, y la puntuación total fue 6, consistente con probable diagnóstico de HILI.

- Caso 4. Mujer de 52 años con diagnóstico de hepatitis aguda. Había estado tomando dos complementos (1 cápsula/día de cada uno) durante 1 mes para controlar el peso. Uno contenía 400 mg de GC al 60 % de (-)-HCA (240 mg) y otro con 400 mg de un extracto al 50 % de ácido clorogénico (200 mg). Las pruebas de laboratorio revelaron una leve elevación de AST, ALT y BT, y se observaron evidencias de esteatosis. Después de la retirada de los complementos, los parámetros hepáticos disminuyeron espontáneamente, y la hepatitis aguda se resolvió por completo. La puntuación total fue 6, consistente con el diagnóstico probable de HILI.

El trabajo de Crescioli et al. (2018) sugiere una posible asociación causal entre el consumo de GC y el desarrollo de lesión hepática aguda. Aunque en algunos casos el daño hepático progresó más lentamente que en otros, esta asociación se apoya en los resultados clínicos de mejora después de la retirada de la ingesta de los complementos alimenticios. Los síntomas de daño hepático fueron similares en todos los pacientes y también fue confirmado, en algunos casos, por las biopsias de hígado.

La duración del tratamiento con GC es muy heterogénea entre los casos. Sin embargo, dada la falta de factores individuales, como las comorbilidades, el tratamiento concomitante y los factores genéticos no se pudieron evaluar la posible relación entre la duración de la exposición a GC y la gravedad del daño hepático inducido por los complementos alimenticios.

Sharma et al. (2018) describieron un caso de hepatitis aguda por GC, que se resolvió al suspender la ingesta del complemento y se agravó al volver a tomarlo. Una mujer de 57 años con vómitos y dolor abdominal (7/10 en severidad), no irradiante y difuso, más intenso en el cuadrante superior derecho. Ella negó fiebre o escalofríos pero informó de tres episodios de emesis no sangrienta y no biliosa después del dolor. Tenía una historia de insuficiencia cardíaca conservada. Había estado tomando vitaminas A y D y, durante 1 mes, 2 cápsulas/día de un complemento que contenía GC (1400 mg/cápsula). Sus signos vitales eran normales pero la analítica reveló niveles elevados de ALT, AST, ALP y BT. Cuando se le sugirió que dejara de tomar el complemento, los síntomas abdominales y los niveles de enzimas hepáticas disminuyeron significativamente, pero 6 meses más tarde volvieron a aparecer porque la paciente comenzó nuevamente a tomar el mismo complemento. La escala CIOMS/RUCAM dio una puntuación de 11, altamente probable (puntuación ≥ 9), concluyendo que la etiología de la hepatitis aguda del paciente fue GC.

6.2 Hipomanía

Se ha descrito que el (-)-HCA tiene efectos serotoninérgicos y podría estar implicado en casos de síndrome serotoninérgico severo, por lo que se ha asociado la aparición de manía con el consumo de complementos que contienen GC/(-)-HCA (Hendrickson et al., 2016).

Uno de los casos de sospecha de toxicidad por serotonina es el presentado por López et al. (2014). Una mujer de 35 años estabilizada durante más de 1 año con el antidepresivo escitalopram, y que durante los 2 últimos meses había tomado un complemento para perder peso que contenía 1000 mg de GC (60 % (-)-HCA), 200 µg cromo, 50 µg potasio y 50 µg calcio, a razón de 2 cápsulas tres veces al día. La mujer desarrolló temblor, enrojecimiento y diaforesis. Se suspendió el tratamiento con escitalopram cuando le diagnosticaron toxicidad por serotonina, pero dos semanas después

comenzó con sertralina, otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Una semana y media después ingresó en urgencias con hipertensión y taquicardia, ansiedad, diaforesis, clonus ocular bilateral, clonus en extremidades inferiores y mandíbula, y tartamudeo, síntomas consistentes con la toxicidad de la serotonina según el criterio de Sternbach. No hay una prueba definitiva de causa y efecto entre GC y la toxicidad por serotonina, pero pudo haber una posible interacción ya que la paciente estaba estable con escitalopram, sin síntomas durante un período prolongado de tiempo, y solo desarrolló toxicidad por serotonina cuando comenzó a tomar el complemento de GC.

Hendrickson et al. (2016) describieron tres casos de pacientes (varón de 50 años con trastorno bipolar, varón de 25 años sin historial psiquiátrico, y mujer de 34 años con trastorno bipolar tipo II) que sufrieron cuadros de manía tras la ingesta de complementos con GC/(-)-HCA, que remitieron al retirar dichos complementos. Los autores concluyeron que, debido a los mecanismos multifactoriales de la manía, era imposible afirmar que GC/(-)-HCA fueran la causa de los episodios de manía en estos tres casos. Además, indicaron que había una enorme variabilidad en la dosificación y en los ingredientes de los complementos. No obstante, sí consideraron el riesgo de estos complementos en lo que a esta problemática se refiere.

Cotovio y Oliveira-Maia (2017) presentaron un caso de hipomanía inducida por GC en una mujer de 51 años con historial de 12 años de trastorno bipolar tipo 1. Tras 2 años de estabilidad con ácido valproico y paroxetina, la paciente comenzó con un complemento para perder peso que contenía GC, calcio, cromo y potasio. Después de 2 semanas con irritabilidad, agitación, incremento de energía e insomnio, su psiquiatra diagnosticó episodio hipomaniaco relacionado temporalmente con el consumo del complemento alimenticio. Una semana después de suspender el complemento y mantener la otra medicación, su estado de ánimo se estabilizó con la remisión completa de todos los síntomas de la hipomanía. En este caso, mejoró la manía sólo por la retirada de garcinia, sugiriendo una asociación probable/probable causal entre el consumo del complemento de garcinia y la aparición de hipomanía. Los autores indicaron que en otros estudios en los que los efectos habían sido distintos, no se había declarado el resto de componentes del complemento de garcinia o habían observado el brote de manía tras la administración de un complemento que, además de garcinia, contenía otros estimulantes, como cafeína o guaraná. También señalaron que en otros estudios, los pacientes además de dejar el complemento de garcinia habían sido tratados con neurolépticos y/benzodiacepinas, por lo que la mejoría no podía atribuirse exclusivamente al hecho de haber dejado el complemento de garcinia.

Nguyen et al. (2019) han descrito el caso de una mujer adulta, sin trastorno bipolar, que desarrolló un cuadro de manía y psicosis tras 1 semana de tratamiento con garcinia. Tras eliminar el complemento e iniciar el tratamiento con sales de litio y el neuroléptico quetiapina, la paciente experimentó una rápida mejoría y fue dada de alta en 8 días.

6.3 Otros efectos adversos

Otro tipo de toxicidad asociada al consumo de GC se puede manifestar en pacientes con desórdenes metabólicos pre-existentes. Bystrak et al. (2017) describieron el caso de una mujer de 56 años insulino-dependiente, hipertensa, con hepatitis C crónica, que desarrolló cetoacidosis diabética,

pancreatitis y estrés cardiomiopático tras consumir durante el último mes un complemento de GC para perder peso (1400 mg (-)-HCA/día). Como la paciente había recibido tratamiento crónico sin cambios recientes en la dosis y sin episodios previos de pancreatitis, se sugirió que el complemento de GC podía haber tenido un efecto adictivo en el riesgo. Aplicando el algoritmo descrito por Naranjo et al. (1981) para estimar la causalidad de una reacción adversa a fármaco, se obtuvo un valor 5, probable reacción adversa al uso de GC.

En ensayos clínicos para complementos alimenticios y alimentos funcionales, la población estudiada tiende a ser una mezcla de individuos sanos y otros que no están tan sanos, pero tampoco enfermos, a los que se les llama “sujetos límite”. Ante una población tan heterogénea, Hayamizu et al. (2019) proponen evaluar la eficacia de los complementos con un nuevo análisis estadístico como es el modelo de regresión lineal del punto de cambio (CPRM). Al aplicar CPRM a los datos de garcinia han obtenido resultados clínicamente interpretables y comparables a los métodos tradicionales.

Respecto a la alergenidad de garcinia, no se han publicado informes.

Conclusiones del Comité Científico

El método primario para la detección de la toxicidad potencial de complementos alimenticios es postcomercialización, a través de estudios de casos de pacientes con reacciones adversas. Por ello, se requiere a los profesionales de la salud, investigadores y ciudadanos que notifiquen los efectos adversos serios a las instituciones correspondientes. Además, las autoridades reguladoras deben desarrollar sistemas de vigilancia postcomercialización y hacer cumplir la legislación de la Unión Europea que exige a los operadores alimentarios que los complementos alimenticios que comercialicen sean seguros.

Hay evidencias clínicas suficientes que establecen una asociación causal entre el consumo de garcinia y la duración del tratamiento, y el desarrollo de lesión hepática aguda, observándose una mejora evidente de la función hepática tras la retirada del complemento alimenticio de garcinia. Los casos descritos por Lunsford et al. (2016), Crescioli et al. (2018), y Sharma et al. (2018), entre otros, confirman este hecho.

Se debe vigilar la evolución de los pacientes con depresión leve o con episodios ocasionales de hipomanía que consuman garcinia ya que se puede agravar su situación. Se ha observado la mejora de los síntomas maníacos tras la retirada del complemento de garcinia.

Son necesarios más estudios que respalden la efectividad y los efectos beneficiosos o adversos a largo plazo de los complementos de garcinia en el tratamiento del sobrepeso.

Referencias

- Al-Kuraishy, H.M., y Al-Gareeb, A.I. (2016). Efect of orlistat alone or in combination with *Garcinia cambogia* on visceral adiposity index in obese patients. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5, pp: 408-414.
- Asghar, M., Monjok, E., Kouamou, G., Ohia, S.E., Bagchi, D. y Lokhandwala, M.F. (2007). Super CitriMax (HCA-SX) attenuates increases in oxidative stress, inflammation, insulin resistance, and body weight in developing obese Zucker rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 304, pp: 93-99.
- Bystrak, T., Cervera-Hernandez, M.E., Reddy, N., King, Z. y Bratberg, J. (2017). *Garcinia cambogia*, Diabetic Ketoacidosis, and Pancreatitis. *Rhode Island Medical Journal*, 100 (10), pp: 48-50.

- Cavaliere, M.L. y D'Agostino, D. (2017). Drug-, herb- and dietary supplement-induced liver injury. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 115, pp: 397-403.
- Cen, J., Shi, M., Yang, Y., Fu, Y., Zhou, H., Wang, M., Su, Z. y Wei, Q. (2013). Isogarcinol is a new immunosuppressant. *PLoS One*, 13, pp: e66503.
- Chuah, L.O., Yeap, S.K., Ho, W.Y., Beh, B.K. y Alitheen, N.B. (2012). *In vitro* and *in vivo* toxicity of garcinia or hydroxycitric Acid: a review. *Evidence Based Complementary and Alternat Medicine*, 2012: 197920.
- Clouatre, D.L. y Preuss, H.G. (2013). Hydroxycitric acid does not promote inflammation or liver toxicity. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (44), pp: 8160-8162.
- Cotovio, G. y Oliveira-Maia, A.J. (2017). Hypomania induced by a *Garcinia cambogia* supplement. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51 (6), pp: 641-642.
- Crescioli, G., Lombardi, N., Bettiol, A., Marconi, E., Risaliti, F., Bertoni, M., Menniti Ippolito, F., Maggini, V., Gallo, E., Firenzuoli, F. y Vannacci, A. (2018). Acute liver injury following *Garcinia cambogia* weight-loss supplementation: case series and literature review. *Internal and Emergency Medicine*, 13 (6), pp: 857-872.
- Elinav, E., Pinsky, G., Safadi, R., Pappo, O., Bromberg, M., Anis, E., Keinan-Boker, L., Broide, E., Ackerman, Z., Kaluski, D.N., Lev, B. y Shouval, D. (2007). Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*, 47, pp: 514-520.
- García-Cortés, M., Robles-Díaz, M., Ortega-Alonso, A., Medina-Caliz, I. y Andrade, R.J. (2016). Hepatotoxicity by Dietary Supplements: A Tabular Listing and Clinical Characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*, 17, pp: 537-560.
- Hayamizu, K., Ishii, Y., Kaneko, I., Shen, M., Okuhara, Y., Sakaguchi, H., Shigematsu, N. y Shimasaki, H. (2002). No-observed-Adverse-Effect Level (NOAEL) and Sequential-High-Doses Administration Study on *Garcinia cambogia* Extract in Humans. *Journal of Oleo Science*, 51, pp: 365-369.
- Hayamizu, K., Tomi, H., Kaneko, I., Shen, M., Soni, M.G. y Yoshino, G. (2008). Effects of *Garcinia cambogia* extract on serum sex hormones in overweight subjects. *Fitoterapia*, 79 (4), pp: 255-261.
- Hayamizu, K., Yamashita, N., Hattori, S. y Kakuma, T. (2019). A Change-point Regression Approach for Efficacy Evaluation of Dietary Supplements (P13-017-19). *Current Developments in Nutrition*, 3 (Suppl 1).
- Hendrickson, B.P., Shaikh, N., Occhiogrosso, M. y Penzner, J.B. (2016). Mania Induced by *Garcinia cambogia*: A Case Series. *Primary Care Companion CNS Disorders*, 18 (2). doi: 10.4088/PCC.15101890.
- Ishihara, K., Oyaizu, S., Onuki, K., Lim, K. y Fushiki, T. (2000). Chronic (-)-hydroxycitrate administration spares carbohydrate utilization and promotes lipid oxidation during exercise in mice. *The Journal of Nutrition*, 130 (12), pp: 2990-2995.
- Ishii, Y., Kaneko, I., Shen, M., Hayamizu, K., Shigematsu, N., Tomi, H., Yoshino, G. y Shimasaki, H. (2003). Safety of *Garcinia cambogia* extract in healthy volunteers: High-dose administration study II. *Journal of Oleo Science*, 52 (12), pp: 663-671.
- Jamila, N., Khan, N., Hwang, I.M., Choi, J.Y., Nho, E.Y., Khan, S.N., Atlas, A. y Kim, K.S. (2019). Determination of macro, micro, trace essential, and toxic elements in *Garcinia cambogia* fruit and its anti-obesity commercial products. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99 (5), pp: 2455-2462.
- Jena, B.S., Jayaprakasha, G.K., Singh, R.P. y Sakariah, K.K. (2002). Chemistry and biochemistry of (-)-hydroxycitric acid from *Garcinia*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (1), pp: 10-22.
- Kim, Y.J., Choi, M.S., Park, Y.B., Kim, S.R., Lee, M.K. y Jung, U.J. (2013). *Garcinia cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. *World Journal of Gastroenterology*, 19, pp: 4689-4701.
- Li, L., Zhang, H., Yao, Y., Yang, Z. y Ma, H. (2019). (-)-Hydroxycitric Acid Suppresses Lipid Droplet Accumulation and Accelerates Energy Metabolism via Activation of the Adiponectin-AMPK Signaling Pathway in Broiler Chickens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67, pp: 3188-3197.
- Lim, K., Ryu, S., Ohishi, Y., Watanabe, I., Tomi, H., Suh, H., Lee, W.K. y Kwon, T. (2002). Short-term (-)-hydroxycitrate ingestion increases fat oxidation during exercise in athletes. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, 48 (2), pp: 128-133.

- Lim, K., Ryu, S., Nho, H.S., Choi, S.K., Kwon, T., Suh, H., So, J., Tomita, K., Okuhara, Y. y Shigematsu, N. (2003). (-)-Hydroxycitric acid ingestion increases fat utilization during exercise in untrained women. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* (Tokyo), 49 (3), pp: 163-167.
- López, A.M., Kornegay, J. y Hendrickson, R.G. (2014). Serotonin toxicity associated with *Garcinia cambogia* over-the-counter supplement. *The Journal of Medical Toxicology*, 10 (4), pp: 399-401.
- Lu, Y., Cai, S., Nie, J., Li, Y., Shi, G., Hao, J., Fu, W., Tan, H., Chen, S., Li, B. y Xu, H. (2016). The natural compound nujiangexanthone A suppresses mast cell activation and allergic asthma. *Biochemical Pharmacology*, 100, pp: 61-72.
- Lunsford, K.E., Bodzin, A.S., Reino, D.C., Wang, H.L. y Busuttill, R.W. (2016). Dangerous dietary supplements: *Garcinia cambogia*-associated hepatic failure requiring transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 22, pp: 10071-10076.
- Márquez, F., Babio, N., Bullo, M. y Salas-Salvado, J. (2012). Evaluation of the safety and efficacy of hydroxycitric acid or *Garcinia cambogia* extracts in humans. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 52, pp: 585-594.
- Murthy, H.N., Dandin, V.S., Dalawai, D., Park, S.Y. y Paek, K.Y. (2018). Breeding of *Garcinia* spp. Chapter 19. En libro: *Advances in Plant Breeding Strategies: Fruits*. J.M. Al-Khayri et al. (eds.). *Springer Nature*, pp: 773-809.
- Nakatani, K., Atsumi, M., Arakawa, T., Oosawa, K., Shimura, S., Nakahata, N. y Ohizumi, Y. (2002). Inhibition of histamine release and prostaglandin E2 synthesis by mangosteen, a Thai medicinal plant. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25, pp: 1137-1141.
- Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A., Janecek, E., Domecq, C. y Greenblatt, D.J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30 (2), pp: 239-245.
- Nguyen, D.C., Timmer, T.K., Davison, B.C. y McGrane, I.R. (2019). Possible *Garcinia cambogia*-Induced Mania with Psychosis: A Case Report. *Journal of Pharmacy Practice*, 32 (1), pp: 99-102.
- Onakpoya, I., Hung, S.K., Perry, R., Wider, B. y Ernst, E. (2011). The Use of *Garcinia* Extract (Hydroxycitric Acid) as a Weight loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Journal of Obesity*, 2011: 509038.
- Peng, M., Li, L., Yu, L., Ge, C. y Ma, H. (2018). Effects of (-)-hydroxycitric acid on lipid droplet accumulation in chicken embryos. *Animal Science Journal*, 89, pp: 237-249.
- Semwal, R.B., Semwal, D.K., Vermaak, I. y Viljoen, A. (2015). A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. *Fitoterapia*, 102, pp: 134-148.
- Sharma, T., Wong, L., Tsai, N. y Wong, R.D. (2010). Hydroxycut® (herbal weight loss supplement) induced hepatotoxicity: a case report and review of literature. *Hawai'i Journal of Medicine and Public Health*, 69 (8), pp: 188-190.
- Sharma, A., Akagi, E., Njie, A., Goyal, S., Arsene, C., Krishnamoorthy, G. y Ehrinpreis, M. (2018). Acute Hepatitis due to *Garcinia cambogia* Extract, an Herbal Weight Loss Supplement. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*, 2018: 9606171.
- Soni, M.G., Burdock, G.A., Preuss, H.G., Stohs, S.J., Ohia, S.E. y Bagchi, D. (2004). Safety assessment of (-)-hydroxycitric acid and Super CitriMax, a novel calcium/potassium salt. *Food and Chemical Toxicology*, 42 (9), pp: 1513-1529.
- Thadhani, V.M., Jansz, E.R. y Periris, H. (2002). Effect of exogenous histidine and *Garcinia cambogia* on histamine formation in skipjack (*Katsuwonus pelamis*) homogenates. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 53, pp: 29-34.
- Thazhath, S.S., Wu, T., Bound, M.J., Checklin, H.L., Standfeld, S., Jones, K.L., Horowitz, M. y Rayner, C.K. (2016). Effects of intraduodenal hydroxycitrate on glucose absorption, incretin release, and glycemia in response to intraduodenal glucose infusion in health and type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Nutrition*, 32, pp: 553-559.

UE (2006). Reglamento (CE) N° 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 sobre la adición de vitaminas, minerales y otras sustancias determinadas a los alimentos. DO L 404 de 30 de diciembre de 2016, pp: 26-38.

Vanaclocha, B. y Cañigueral, S. (2019). Fitoterapia. Vademécum de prescripción. 5ª ed. Elsevier, pp: 308-310.

Vasques, C.A., Schneider, R., Klein-Junior, L.C., Falavigna, A., Piazza, I. y Rossetto, S. (2014). Hypolipemic effect of *Garcinia cambogia* in obese women. *Phytotherapy Research*, 28, pp: 887-891.