

Hepatitis aguda grave asociada al consumo de té de *Aloe vera*

José Curciarello, Silvia De Ortúzar, Silvia Borzi y Daniel Bosia

Sección de Hepatología. Hospital Prof. Rodolfo Rossi. La Plata. Argentina.

RESUMEN

Presentamos un caso de hepatitis aguda grave en un varón de 26 años, probablemente debida al consumo de té de *Aloe vera*. El paciente se presentó con manifestaciones clínicas y bioquímicas de hepatitis aguda e insuficiencia hepática y refirió que había tomado té de *Aloe vera*, elaborado en forma artesanal, 2-4 semanas antes de comenzar con los síntomas de la enfermedad. Mediante el uso de escalas de causalidad se pudo considerar como causa probable de la enfermedad hepática el *Aloe vera* y como improbable los fármacos que el paciente había consumido de forma simultánea. Recomendamos tener en cuenta el *Aloe vera* como una causa posible de hepatitis aguda.

SEVERE ACUTE HEPATITIS ASSOCIATED WITH INTAKE OF ALOE VERA TEA

We present a 26-year-old man who developed severe acute hepatitis after consumption of an *Aloe vera* tea. On admission, the patient showed characteristic biochemical and clinical features of acute hepatitis and liver failure. The patient reported that he had been drinking an *Aloe vera* tea 2-4 weeks before symptom onset. Other causes of acute hepatitis were excluded and the patient improved after withdrawal of the *Aloe vera* tea. *Aloe vera* should be considered as a possible cause in cases of acute hepatitis.

INTRODUCCIÓN

El consumo de hierbas con objetivos terapéuticos o como suplementos dietéticos es una práctica milenaria incorporada a la cultura de la mayoría de los pueblos. Esta costumbre ha tomado un auge inusitado en los últimos años, convirtiéndose en un hábito practicado por un gran número de personas de diferentes estratos

sociales y económicos. El 21% de los pacientes que acuden al médico ya han tomado preparaciones a base de hierbas «para» enfermedades no hepáticas y el 13% «para» enfermedades del hígado; estos porcentajes pueden ser mayores (30-65%) según las diferencias regionales^{1,2}. Este aumento en el consumo de hierbas con objetivos terapéuticos tiene sus repercusiones comerciales. Entre 1990 y 1997 el uso de preparados herbarios en Estados Unidos aumentó el 380% y el gasto en efectivo por esta medicina pasó de 1,8 billones de dólares en 1990 a 5,1 billones de dólares en 1997³. El aspecto comercial ha de ser un factor adicional que retroalimenta el consumo de hierbas medicinales. Si alguna razón incrementa el uso en gran escala de uno de estos productos, es factible que poco tiempo después aparezcan casos de hepatotoxicidad atribuibles a él.

El camedrio (*Teucrium chamaedrys*) se usó como colerético y como antiséptico durante más de 2.000 años y siempre se consideró absolutamente seguro. En 1986 se aprobó su venta en Francia en forma de cápsulas y como té en saquitos para el tratamiento de la obesidad y de las diarreas mínimas. Su utilización creció enormemente en poco tiempo, y en 1992 las autoridades francesas de farmacovigilancia comunicaron la asociación entre el consumo de esta hierba y la aparición de casos de hepatitis aguda y crónica, incluso de formas fulminantes, por lo que decidieron prohibir su comercialización.

Los preparados de hierbas medicinales no se someten a estudios clínicos y farmacológicos previos a su comercialización, de manera que el conocimiento de la eventual hepatotoxicidad de alguno de ellos deberá basarse en la comunicación de casos. Comunicamos un caso de hepatitis aguda grave ocasionada probablemente por *Aloe vera* (AV).

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 26 años de edad, que el 1 de noviembre de 2005 presentó un cuadro clínico con síndrome gripal y molestias abdominales. Quince días después presentó coluria seguida de ictericia sin prurito.

En el hospital donde consultó se constató la elevación de las aminotransferasas (20 veces por encima de su valor normal) e hiperbilirrubinemia (Tot/Dir) de 8/4, 3 mg/dl. Cuatro días después había aumentado la bilirrubina (13/8 mg/dl) y las aminotransferasas (935 Y 799 U/l) (N 2 a 33 y 8 a 29) la fosfatasa alcalina estaba en un rango de normalidad, 200 U/ml (valores normales [VN], 279 U/ml), y presentaba una tasa de protrombina del 40%, por lo que se realizó un tratamiento

Correspondencia: J. Curciarello.
Calle 33, n° 70 (120-121).
1900 La Plata. Argentina.
Correo electrónico: curcia@netverk.com.ar

Recibido el 17-10-2007; aceptado para su publicación el 13-2-2008.

con vitamina K por vía intramuscular.

El 19 de diciembre de 2005 derivaron al paciente a nuestro hospital. Los marcadores serológicos de hepatitis viral (IgM anti-HBc, IgM anti-VHA, HBsAg, anti-VHC) fueron negativos y la tasa de protrombina seguía siendo del 40%.

El paciente refirió haber consumido alcohol y drogas ilícitas desde los 16 hasta los 20 años. En septiembre de 2005, unos 45 días antes del inicio de los síntomas, tomó 1.500 mg/día de amoxicilina durante una semana y algún comprimido de 400 mg de ibuprofeno por una afección odontológica.

En la exploración se halló ictericia y un cierto adelgazamiento del paciente. No presentaba signos clínicos de encefalopatía hepática.

En nuestro hospital se repitieron los marcadores virales y se realizaron determinaciones para el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana, que resultaron todos negativos. Se hallaron valores de proteínas totales de 5,2 g/dl, albúmina de 2,5 g/dl y gammaglobulina de 2,1 g/dl, con una concentración normal de IgG e IgA, y aumento de IgM (588) e IgE 717 U/ml (VN 120 U/ml). Los autoanticuerpos (ANA-ASMA-AMT-ANCAp-ALKM y AMT) resultaron negativos y la concentración de ceruloplasmina fue de 52,9 mg/dl. El ARN del virus de la hepatitis C, obtenido por reacción en cadena de la polimerasa, fue negativo. El hemograma resultó normal, al igual que una ecografía abdominal, en la que no se advirtió ningún rasgo de enfermedad hepática crónica.

A la semana de su ingreso en nuestro servicio, el paciente reveló que en los últimos 3 años bebía esporádicamente, para mejorar su digestión, té de AV que preparaba él mismo, procesando hojas de una planta de su propiedad, y 2-4 semanas antes del inicio de la enfermedad comenzó a tomarlo de forma diaria y varias veces cada día, incluso durante su ingreso. El 27 de diciembre de 2005 se le advirtió que la AV podría ser responsable de su enfermedad y que debía cesar su consumo. Ese mismo día se le halló ascitis y la tasa de protrombina disminuyó al 20%.

El 1 de enero de 2006 se le diagnosticó una peritonitis bacteriana espontánea (PBE) que fue tratada con ceftriaxona y albúmina. Por falta de respuesta a las 48 h, se rotó el antibiótico a ampicilina y sulbactam, combinación que finalmente controló la infección. Con el diagnóstico de hepatitis aguda grave y ante la eventual posibilidad de evolucionar hacia una forma fulminante, se intentó derivar al paciente a un centro con un programa activo de trasplante hepático. El paciente permaneció en nuestro hospital y presentó una evolución favorable a partir de la interrupción de la ingesta de AV. En la actualidad no presenta síntomas y se le palpa el borde inferior del lóbulo hepático derecho con una consistencia algo aumentada. Las pruebas bioquímicas hepáticas de abril de 2007 resultaron absolutamente normales, incluida una tasa de protrombina del 70% y un recuento de plaquetas de 190 por 10³/µl.

EVALUACIÓN

Para evaluar la causalidad de la AV sobre la hepatitis tóxica que presentó nuestro paciente se utilizaron las escalas de CIOMS y la de María y Victorino^{4,5}; la puntuación hallada fue de 6 y 10, respectivamente, lo que significa que la AV es la causa «probable» para la primera graduación y «posible» para la segunda. En cambio, con las mismas escalas las puntuaciones para amoxicilina e ibuprofeno ingeridos 45 días antes del inicio de la enfermedad fueron 1 y 2, respectivamente, lo cual «excluye» o hace «improbable» que estos fármacos sean la causa de la hepatotoxicidad (tablas I y II).

DISCUSIÓN

Se presenta un paciente con hepatitis aguda grave con un patrón de citólisis puro e insuficiencia hepática sin encefalopatía clínica, cuya evolución presentó ascitis y PBE. Ante el riesgo potencial de evolución a una forma fulminante, se intentó derivarlo a un centro con programa activo de trasplante hepático, cosa que no se logró por razones administrativas.

Habiendo excluido otras causas de hepatitis aguda, como las hepatitis virales y la hepatitis autoinmune,

TABLA I. Aplicación de la escala de causalidad de CIOMS

	Amoxicilina e ibuprofeno	<i>Aloe vera</i>
Criterios cronológicos		
De inicio	2	2
Suspensión	-2	3
Factores de riesgo		
Edad ≥ 50 años	0	0
Alcohol	0	0
Fármacos concomitantes		
Ausente		
Incompatible		
Compatible y de reacción desconocida		
Compatible y de reacción conocida	-2	-2
Con evidencia en este caso		
Exclusión de causas alternativas		
Todas		
6		
4-5	1	1
< 4		
Etiología hepática probable		
Información previa de hepatotoxicidad del fármaco		
Reacción conocida		
Reacción publicada no recogida en la ficha técnica	2	2
Reacción recogida en la ficha técnica		
Reexposición		
Positivo		
Compatible		
Negativo		
No disponible	0	0
	1 = improbable	6 = probable

Evaluación de la causalidad de la hepatotoxicidad de *Aloe vera* y amoxicilina e ibuprofeno con la escala de CIOMS.

consideramos razonable atribuirle en este caso a AV porque hay relación cronológica tanto entre el consumo de AV y el inicio de las manifestaciones como entre la suspensión y la desaparición de éstas, y además hay un precedente⁶: una paciente de 57 años que ingirió tabletas que contenían 500 mg de un extracto de *Aloe barbadensis miller* y desarrolló, después de 4 semanas de latencia, un cuadro clínico y humoral de hepatitis aguda, sin falla hepática, que cedió al interrumpir la ingesta de AV.

Por otra parte, las escalas de CIOMS y de María y Victorino que aplicamos para evaluar la causalidad permiten considerar el té de AV como causa «posible» y «probable» de la hepatitis aguda que presentó nuestro paciente y «excluir» o considerar «improbable» la amoxicilina y el ibuprofeno.

En el caso que describimos la hepatotoxicidad podría atribuirse a un mecanismo de hipersensibilidad, para lo cual el paciente había tomado previamente AV, sensibilizándose a la sustancia tóxica y desarrollando la enfermedad ante una exposición en la que presentó un notable aumento de IgE. No se constataron otros marcadores de hipersensibilidad, como fiebre y eosinofilia. Las hierbas «medicinales» no son tan inocentes como muchos consideran. Hay grandes listados de productos de este tipo con hepatotoxicidad reconocida⁷⁻¹¹. De muchos

TABLA II. Aplicación de la escala de Maria y Victorino

	Amoxicilina e ibuprofeno	<i>Aloe vera</i>
Criterios cronológicos		
Desde la ingesta hasta el inicio de la reacción adversa		
4 días a 8 semanas	3	3
< 4 días o > 8 semanas		
Desde la retirada del fármaco hasta el inicio de la reacción adversa		
0-7 días		1
8-15 días		
> 15 días	-3	
Normalización de los valores de laboratorio		
Menos de 6 meses colestásico/mixto o menos de 2 meses (daño hepatocelular)		3
Más de 6 meses	0	
Otras causas		
Exclusión completa		0
Exclusión parcial		
Causa alternativa posible	-1	
Causa alternativa probable		
Manifestaciones extrahepáticas		
≥ 4		
2-3		
1	1	1
Ninguna		
Reexposición		
Positiva		
Negativa o no realizada	0	0
Reacción conocida		
Sí	2	2
No (fármaco comercializado < 5 años)		
No (fármaco comercializado > 5 años)		
	2 = excluido	10 = posible

Evaluación de la causalidad de la hepatotoxicidad de *Aloe vera* y amoxicilina e ibuprofeno con la escala de Maria y Victorino.

de ellos se conocen los principios activos tóxicos, los mecanismos lesionales y el tipo de enfermedad que producen (hepatitis leve, formas fulminantes, cirrosis, enfermedad venooclusiva, etc.).

La comunicación de nuevos casos terminará confirmando

la hepatotoxicidad de AV, ya que no hay otra manera de aseverar esta contingencia. A la luz de los 2 casos comunicados, parece recomendable descartar la AV como posible causa en las hepatitis agudas no filiadas, incluso si se presentan con insuficiencia hepática. Desearíamos también remarcar la necesidad de desaconsejar el consumo de sustancias de efectividad no probada que no han recibido controles de seguridad apropiados.

Este caso ilustra de la conveniencia de interrogar sobre el consumo de suplementos dietéticos y de productos herbarios en toda hepatitis cuya causa no parece evidente en el examen inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, La Brecque DR, Morgan T, Wright EC, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2391-7.
2. Flora KD, Rosen HR, Benner KG. The use of naturopathic remedies for chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1996;91: 2654-5.
3. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *J Am Med Assoc.* 1998;280:1569-75.
4. Benchou C, Danan V, Flahaut A. Causality assessment of adverse reactions to drugs (II). An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1331-6.
5. Maria VAJ, Victorino RMM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664-9.
6. Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruis W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an *Aloe vera* preparation: a case report. *World J Gastroenterol.* 2005;11:303-4.
7. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:489-99.
8. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity 2005. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39 4 Suppl 2:83-9.
9. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2002;22: 195-206.
10. Chen TSN, Chen PS. Liver in traditional Chinese medicine *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13:437-42.
11. Woolf GM, Petrovic LM, Roiter SE, Wainwright S, Villamil FG, Katkov WN, et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product *Jin Bu Huan*. *Ann Intern Med.* 1994;10: 729-35.