

Hepatitis aguda por ingestión de infusiones con *Teucrium chamaedrys*

J.C. Pérez Álvarez, F. Sáez-Royuela, E. Gento Peña, A. López Morante, A. Velasco Osés^a y J.L. Martín Lorente

Secciones de Aparato Digestivo y ^aAnatomía Patológica. Hospital General Yagüe. Burgos.

RESUMEN

Las plantas medicinales, utilizadas desde hace muchos años con fines terapéuticos, han sido consideradas tradicionalmente eficaces y seguras. Sin embargo, también se han descrito problemas de toxicidad hepática tras la toma de algunas de ellas, aunque los casos comunicados en España son excepcionales. Presentamos dos casos de hepatitis aguda tras la ingestión, durante meses, de varios productos de fitoterapia en forma de infusiones. Entre las plantas consumidas se encontraba *Teucrium chamaedrys* (camedrio) que se ha asociado a varios casos de hepatotoxicidad, fundamentalmente en Francia. En el estudio realizado se han descartado otras causas de hepatitis, por lo que creemos que *Teucrium chamaedrys* ha sido el causante de los cuadros de hepatitis. Éstos se han caracterizado por ser agudos y por resolverse tras cesar el consumo de las infusiones. Creemos que los casos de hepatotoxicidad por plantas medicinales pueden ir en aumento, paralelamente al mayor uso de estos productos. Por ello, insistimos en la necesidad de investigar el consumo de hierbas medicinales en los pacientes que presentan alteraciones de las pruebas hepáticas.

ACUTE HEPATITIS DUE TO INGESTION OF *TEUCRIUM CHAMAEDRYS* INFUSIONS

Herbal remedies, used for many years for therapeutic purposes, have traditionally been considered safe and effective. Herbal medicine toxicity has been infrequently reported in Spain. We present two cases of acute hepatitis after ingestion of herbal infusions over a period of several months. Among the plants consumed was *Teucrium chamaedrys* (germander), which has been associated with several cases of hepatotoxicity, mainly in France. After ruling out other causes of hepatitis, we consider that *Teucrium chamaedrys* provoked the disease. One patient presented acute, cholestatic hepatitis and another presented mixed (hepatocellular and

cholestatic) hepatitis. In both patients, the disease was resolved after discontinuing the intake of the herbal teas. We believe that herbal medicine toxicity may be increasing due to the growing consumption of these products. Finally, we emphasize the need to rule out the intake of herbal remedies in patients whose liver tests present abnormalities.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 240-243)

Al menos el 3-4% de la población de los países occidentales utiliza en la actualidad productos de herboristería con fines terapéuticos^{1,2}. Este auge de la fitoterapia se ha debido, entre otros factores, a la creencia popular de que las plantas medicinales son completamente inocuas, al contrario que los fármacos tradicionales^{3,4}. Sin embargo, la potencial hepatotoxicidad de algunas de estas plantas, como las que contienen derivados de la pirrolicidina, es bien conocida desde hace tiempo⁵. En los últimos años, varios estudios han asociado a la planta *Teucrium chamaedrys* con casos de toxicidad hepática^{6,7}.

Según nuestros datos, en España se han descrito solamente tres casos de hepatotoxicidad producida por plantas medicinales, en concreto por *Senecio vulgaris*⁸, *Atractylis gummifera*⁹ y *Camellia thea*¹⁰. A continuación presentamos dos casos de hepatitis aguda asociados a la ingestión de infusiones de varias plantas medicinales. A pesar de la dificultad existente para demostrar la hepatotoxicidad de los productos de fitoterapia⁴, tras el estudio realizado hemos considerado responsable del cuadro a *Teucrium chamaedrys*, conocido popularmente como camedrio.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

En marzo de 1999 ingresó en nuestro hospital un varón de 70 años que presentaba ictericia. Tenía antecedentes de hipertrofia prostática, pólipos adenomatoso gástrico e insuficiencia renal aguda. Desde 2 años antes seguía tratamiento con omeprazol (20 mg/día por vía oral) y finasterida (5 mg/día por vía oral). Los análisis hepáticos eran entonces normales. Desde septiembre de 1998 a marzo de 1999 había tomado diariamente una infusión de varias plantas medicinales, adquiridas en un establecimiento especializado, cuya composición se refleja en la tabla I.

Correspondencia: Dr. F. Sáez-Royuela.
Sección de Aparato Digestivo. Hospital General Yagüe.
Avda. del Cid, 96. 09005 Burgos.
Correo electrónico: fsroyuela@render.es

Recibido el 24-10-2000; aceptado para su publicación el 8-1-2001.

TABLA I. Nombres científicos y vulgares de las plantas utilizadas por los pacientes^a

<i>Teucrium chamaedrys</i> ^b	Camedrio ¹¹
<i>Spergularia rubra</i>	Arenaria roja ¹¹
<i>Ceterach officinarum</i>	Doradilla ¹¹
<i>Hepática nobilis</i>	Hepática ¹¹
<i>Lamium maculatum</i>	Ortiga muerta manchada ¹²
<i>Senecio cineraria</i>	Cineraria ¹³
<i>Solidago virgaurea</i> ^c	Vara de oro ¹¹
<i>Herniaria glabra</i> ^d	Rompepiedras ¹⁴

^aLas infusiones se preparaban con aproximadamente 0,5-1 g de cada una de las plantas y 250 ml de agua.

^b*Teucrium chamaedrys* también es conocido vulgarmente por otros nombres: brutónica¹⁴, camedros¹⁴, camellos¹⁴, betónica menor¹⁵, beltrónica¹⁵.

^cSólo utilizada por el caso 1.

^dSólo utilizada por el caso 2.

Desde finales de enero de 1999 presentaba astenia, hiporexia, coluria e ictericia. No tenía antecedentes de hepatitis, ictericia, operaciones, transfusiones de sangre, tatuajes o adicción a drogas. Tomaba 30 g de etanol al día. La exploración física demostraba ictericia, sin otras alteraciones. En los análisis de sangre destacaba: leucocitos 10.200/μl; eosinófilos 98/μl; hemoglobina (Hb) 13,0 g/dl; plaquetas 173.000/μl; actividad de protrombina del 95%; creatinina 1,2 mg/dl (normal, 0,5-1,4); albúmina 3,3 g/dl (normal, 3,2-3,9); bilirrubina total (BT) 8,5 mg/dl (normal, 0,1-1,3); bilirrubina directa (BD) 6,1 mg/dl (normal, 0,1-0,6); aspartato aminotransferasa (ASAT) 1.423 U/l (normal, 5-37); alanina aminotransferasa (ALAT) 1.846 U/l (normal, 5-40); fosfatasa alcalina (FA) 543 U/l (normal, 98-279); gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) 398 U/l (normal, 10-45); lactodeshidrogenasa (LDH) 622 U/l (normal, 230-460); IgG 1.360 mg/dl (normal, 800-1.800); IgA 401 mg/dl (normal, 90-450); IgM 192 mg/dl (normal, 60-250); alfa-1-antitripsina (α1-AT) 131 mg/dl (normal, 190-350); ceruloplasmina 25 mg/dl (normal, 20-55). Los anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (SMA), antimitocondriales (AMA), antimicrosoma de hígado y riñón (LKM) y antiantígeno soluble hepático (SLA) fueron negativos. También fueron negativas las determinaciones de HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-VHA IgM, anti-VHC, ARN-VHC (PCR), anti-Herpes simple (VHS) IgM, anti-Citomegalovirus (CMV) IgM, anti-Epstein-Barr (EBV) IgM, serología de *Salmonella*, *Brucella* y *Coxiella burnetii*. En la ecografía y la tomografía computarizada abdominales se observaron un hígado y un páncreas normales, sin colelitiasis ni dilatación de las vías biliares. En la biopsia hepática se encontró una notable necrosis hepatocitaria, preferentemente centrozonal, con desaparición de varias capas de hepatocitos en torno a las venas centrales y presencia de cuerpos acidófilos (fig. 1). En dicho territorio se encontraron numerosos histiocitos y algunos linfocitos y eosinófilos. En los espacios porta aparecían linfocitos y eosinófilos, con mínima lesión periportal. Se evidenciaron zonas de colapso e inicio de fibrosis, formándose puentes porto-portales, porto-centrales y centro-centrales. En el momento de su ingreso se suspendieron las infusiones y los fármacos que tomaba. Estos últimos se reintrodujeron 30 días después. La cifra de ALAT descendió a 785 U/l a los 8 días del ingreso y todos los análisis hepáticos se normalizaron al cabo de 3 meses. Para confirmar por completo que los restos vegetales etiquetados como *Teucrium chamaedrys* correspondían a dicha planta se intentó hacer un análisis de especie, pero no fue posible debido a que los restos estaban completamente triturados, careciendo por ese motivo de las partes imprescindibles para poder realizar la clasificación botánica (Instituto Nacional de Toxicología, comunicación personal).

Caso 2

Mujer de 49 años de edad, con antecedente de colelitiasis, que ingresó en julio de 1999 por ictericia de 20 días de evolución. No tenía antecedentes de ingestión etílica, operaciones, transfusiones, hepatitis ni adicción a drogas. La paciente tomaba diariamente, desde hacía 7 meses, una infusión de varios productos de herboristería (tabla I). En la exploración física destacaba una ictericia intensa de piel y mucosas. Los datos analíticos más importantes eran: leucocitos 6.630/μl; eosinófilos 198/μl; Hb, 14,6 g/dl; plaquetas 162.000/μl; actividad de protrombina del 55%; factor V de la coagulación del 85%; creatinina 0,7 mg/dl; albúmina 3,4 g/dl; BT 18,7 mg/dl; BD 14,6 mg/dl; ASAT 1.495 U/l; ALAT 1.444 U/l; FA 453 U/l; GGT 234 U/l; LDH 728 U/l; IgG 1.510 mg/dl; IgA 192 mg/dl; IgM 275 mg/dl; α1-AT 105 mg/dl; ceruloplasmina 23 mg/dl. Los autoanticuerpos (ANA, SMA, AMA, LKM y SLA) fueron negativos. Los marcadores serológicos de los virus de la hepatitis A, B y C, EBV, CMV y HSV también fueron negativos. La

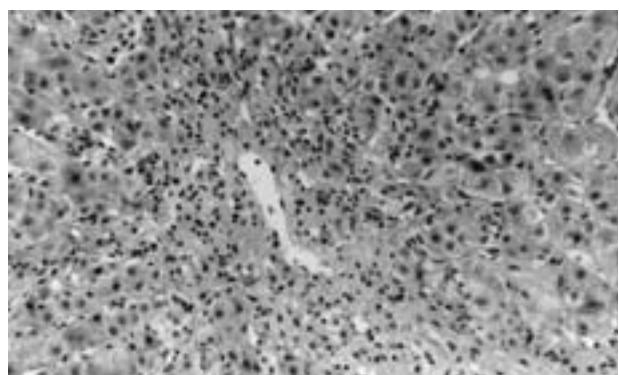


Fig. 1. Lesión centrozonal con necrosis de los hepatocitos y células inflamatorias (HE, ×100).

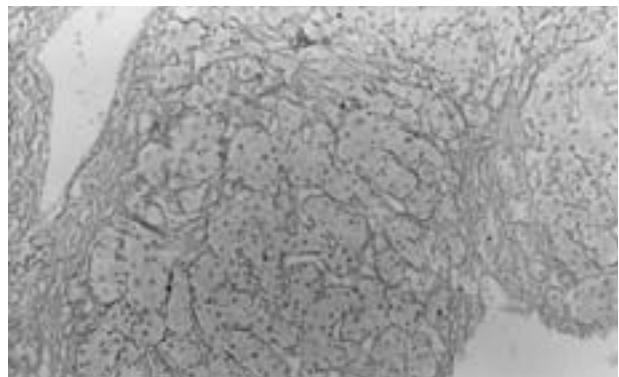


Fig. 2. Necrosis central con colapso reticulínico y regeneración de los hepatocitos vecinos (reticulina de Wilder, ×100).

ecografía y TC abdominales demostraban un hígado homogéneo, una vesícula con microlitiasis y unas vías biliares normales. Se realizó una biopsia hepática que confirmó la existencia de una hepatitis aguda, con amplias áreas de necrosis zonal, preferentemente de localización centrolobulillar (fig. 2). La paciente evolucionó satisfactoriamente, sin presentar complicaciones, y todas las pruebas hepáticas se normalizaron a los 4 meses.

DISCUSIÓN

En los casos estudiados hemos tenido algunas de las dificultades descritas en la bibliografía para demostrar la hepatotoxicidad de las plantas medicinales consumidas^{3,4}: a) preparaciones que contienen numerosas plantas; b) posible identificación errónea de las especies; c) posible contaminación del producto por otras sustancias o por microorganismos; d) posible adulteración durante la preparación; e) falta de etiquetado preciso, y f) lesión hepática poco específica.

A pesar de ello, creemos que en los dos casos descritos existe una estrecha relación entre la toma de las infusiones y el desarrollo de las hepatitis agudas. Siguiendo los criterios habituales empleados con los fármacos¹⁶ podemos afirmar que la lesión hepática descrita era aguda, de predominio hepatocelular en el caso 1 y mixta (hepatocelular y colestática) en el caso 2. Si aplicamos los criterios

internacionales para valorar la causalidad en las lesiones hepáticas provocadas por fármacos encontramos que, según el momento de manifestación de la reacción, la etiología es "compatible" (reacción manifiesta después de 90 días del comienzo de la administración de la sustancia)¹⁶. Según el curso de la reacción después de interrumpir la administración de la sustancia, la causalidad es "muy sugerente" (descenso de ALAT mayor del 50% en el transcurso de 8 días en el caso 1 y descenso de BT y FA mayor del 50% en el transcurso de 6 meses en el caso 2)¹⁶. En ambos casos se han descartado otras posibles causas de lesión hepática. En el primer caso, ni las enfermedades previas del enfermo ni los fármacos que tomaba justificaban el cuadro (estos últimos los tomaba desde hacía 2 años y se reintrodujeron nuevamente sin incidencias). Es posible, sin embargo, que existieran interacciones entre alguno de estos fármacos y las plantas medicinales, influyendo en su biotransformación y aumentando su toxicidad¹⁷. Siguiendo los criterios habitualmente aceptados para los fármacos, no se efectuó una prueba de reintroducción¹⁸.

En nuestra opinión, a pesar de la clara relación entre la toma de las infusiones y las lesiones hepáticas, es más difícil conocer qué planta o plantas son las responsables de la hepatotoxicidad. No ha sido posible hacer un análisis de especie a partir de las muestras obtenidas. La identificación se ha efectuado a partir del etiquetado de los envases que aportaron los pacientes (que incluía el nombre científico de la planta y en ocasiones el nombre popular) y puede estar sujeta a errores. Tras revisar la bibliografía existente hemos encontrado que dos de las plantas, consumidas por ambos pacientes, están consideradas claramente hepatotóxicas^{3,4}. Las plantas del género *Senecio* contienen alcaloides de la pirrolicidina que producen una enfermedad venooclusiva, con una lesión hepática completamente diferente a la encontrada en estos pacientes³⁻⁵. La otra planta hepatotóxica que consumieron ambos enfermos, y que creemos es la responsable de sus cuadros de hepatitis, es el *Teucrium chamaedrys*, conocido en España popularmente como camedrio¹¹, y en la bibliografía médica anglosajona como *germander*^{6,7}. *Teucrium chamaedrys* es una planta de la familia *Labiatae* que se recoge en los países mediterráneos y del este de Europa¹⁹. Ha sido utilizada durante muchos años por sus supuestas propiedades diuréticas, coleréticas y antisépticas, tanto en forma de infusiones, como de cápsulas y jarabes^{3,4}. Inicialmente se consideraba segura, hasta que fue introducida en Francia en 1986 como tratamiento adyuvante para el control de la obesidad, siendo rápidamente relacionada con más de 30 casos de lesión hepática^{6,7}. *Teucrium chamaedrys* fue consumida a las dosis recomendadas (600-1.600 mg/día), bajo varias presentaciones (cápsulas, infusiones), con una duración media del tratamiento de 2 meses antes de detectarse el daño hepático^{3,4}. Es posible que el mayor tiempo desde el inicio del tratamiento en los casos aquí descritos se debiera a la ingestión de una dosis menor del producto. El cuadro clínico de la hepatitis por *Teucrium chamaedrys* es similar al de los dos casos descritos, caracterizado por ictericia y marcado incremento

de las transaminasas^{3,4,6,7}. El estudio anatopatológico demuestra, en la mayoría de los casos, una hepatitis citolítica de predominio centrozonal, sin características específicas^{6,7}. La evolución es generalmente favorable, si bien se han comunicado dos casos de hepatitis fulminante, una de ellas con desenlace fatal^{20,21}. La suspensión del consumo de la planta se sigue de manera habitual de una recuperación completa al cabo de 1,5-6 meses⁷. También se han detectado casos de hepatitis crónica y cirrosis, fundamentalmente en aquellos pacientes que consumían grandes cantidades del producto (hasta varios litros de infusión al día) o llevaban mucho tiempo con el tratamiento²². En 12 pacientes reexpuestos de manera accidental a *Teucrium chamaedrys* la lesión hepática reapareció de forma precoz⁷.

Tras el hallazgo de estos casos en Francia se verificó que no habían existido errores en la identificación y manipulación de las plantas y tampoco contaminación por otras plantas, microorganismos o insecticidas^{3,4}. La toxicidad hepática de *Teucrium chamaedrys* ha sido reproducida en estudios experimentales con ratones, en los que se ha demostrado que la toxicidad depende de la dosis y está en relación con la formación de metabolitos hepatotóxicos por el citocromo P450 3A¹⁹. En 1992, la venta de *Teucrium chamaedrys* fue prohibida en Francia^{3,4}, pero su consumo continúa en otros países, y con posterioridad a esta fecha se han comunicado nuevos casos de hepatotoxicidad en Canadá²³.

En conclusión, consideramos que los dos casos expuestos son representativos de la hepatotoxicidad producida por las plantas medicinales, muy raramente descrita en nuestro país. Creemos que, al igual que ocurre en otros países de nuestro entorno, este tipo de alteraciones se encontrará cada vez con más frecuencia debido al creciente consumo de plantas medicinales con fines terapéuticos. Por ello, consideramos que es necesario investigar el antecedente de consumo de hierbas medicinales en todos los pacientes con alteración de las pruebas hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-252.
2. Verhoef MJ, Sutherland LR, Brkich L. Use of alternative medicine by patients attending a gastroenterology clinic. *CMAJ* 1990; 142: 121-125.
3. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 1997; 26 (Supl 1): 47-51.
4. Larrey D, Pageaux GP. Hepatotoxicity of herbal remedies and mushrooms. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 183-188.
5. Valla D, Benhamou JP. Drug-induced vascular and sinusoidal lesions of the liver. *Clin Gastroenterol* 1988; 2: 481-500.
6. Larrey D, Vial T, Pauwels A, Castot A, Biour M, David M, Michel H. Hepatitis after germaner (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1992; 117: 129-132.
7. Castot A, Larrey D. Hépatites observées au cours d'un traitement par un médicament ou une tisane contenant de la germaner petit-chêne. Bilan des 26 cas rapportés aux centres régionaux de pharmacovigilance. *Gastrorenterol Clin Biol* 1992; 16: 916-922.

8. Ortiz A, Crespo E, Morales P, Sáenz de Santamaría J, González JM, Ruiz T. Enfermedad venooclusiva hepática por ingestión de infusiones de *Senecio vulgaris*. *Gastroenterol Hepatol* 1995; 18: 413-416.
9. Nogué S, Sanz P, Botey A, Esforzado N, Blanche C, Álvarez L. Insuffisance rénale aigüe due à une intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera-L*). *Nouv Presse Med* 1992; 21: 130.
10. Gavilán JC, Bermúdez F, Salgado F, Peña D. Fitoterapia y hepatitis. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 693-694.
11. Font P. Plantas medicinales. (5^a ed.). Barcelona: Labor, 1993.
12. Ceballos A. Diccionario ilustrado de los nombres vernáculos de las plantas de España. (1^a ed.). Madrid: ICONA, 1986.
13. Morales R. Nombres vulgares I. *Archivos de Flora Ibérica* 1992; 4: 1-64.
14. Esgueva M. Las plantas silvestres en León. Estudio de dialectología lingüística. (1^a ed.). Madrid: UNED, 1999.
15. Arteche A. Fitoterapia. *Vademecum de prescripción*. (3^a ed.). Barcelona: Masson, 1998.
16. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276.
17. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-138.
18. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333: 1118-1127.
19. Loeper J, Descatoire V, Letteron P, Moulis C, Degott C, Dansette P et al. Hepatotoxicity of germander in mice. *Gastroenterology* 1994; 106: 464-472.
20. Díaz D, Ferroudji S, Heran B, Barneon G, Larrey D, Michel H. Hépatite aiguë à la germandrée petit-chêne. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 1006-1007.
21. Mostefa-Kara N, Pauwels A, Pines E, Biour M, Levy VG. Fatal hepatitis after herbal tea. *Lancet* 1992; 340: 674.
22. Ben Yahia M, Mavrier P, Metreau JM, Zafrani ES, Fabre M, Gatineau-Saillant G et al. Hépatite chronique active et cirrhose induites par la germandrée petit-chêne à propos de trois cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 959-962.
23. Laliberté L, Villeneuve JP. Hepatitis after the use of germander, a herbal remedy. *CMAJ* 1996; 154: 1689-1692.

Fe de errores

En el manuscrito titulado «Tratamiento actual de la hepatitis B», correspondiente al Simposio: Hepatitis virales del XXVI Congreso de la AEEH (*Gastroenterol Hepatol*, volumen 24, suplemento 1, febrero 2001), aparecen dos erratas que alteran de forma sustancial el contenido del texto.

1. En la página 39 de la revista, en la primera línea de la segunda columna, *donde dice*: «la presencia de mutaciones en la región...», *debe decir*: «la presencia de un escaso número de mutaciones en la región...».
2. En la página 47 de la revista, en la línea 7 de la segunda columna, *donde dice*: «y de 1.923.941 pesetas...», *debe decir*: «y de 192.394 pesetas...».