



HEPATITIS TÓXICA POR *CAMELLIA SINENSIS*

Sr. Director: Las hepatopatías tóxicas constituyen un importante problema de salud debido a su elevada frecuencia, su potencial gravedad, la ausencia de marcadores clínicos, analíticos o anatomopatológicos específicos de toxicidad hepática, y a su capacidad para remedar cualquier otra enfermedad hepática. Además, el número de fármacos, drogas de abuso, suplementos dietéticos o hierbas medicinales capaces de provocar hepatotoxicidad, crece de manera continuada, lo que añade dificultad a su diagnóstico¹⁻³.

El uso de plantas medicinales viene experimentando en los últimos años un incremento notorio, influido sin duda por la generalizada y falsa creencia de que, al tratarse de productos «naturales», se presupone su inocuidad⁴. En abril de 2003, la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios suspendió la comercialización del extracto etanólico de *Camellia sinensis* ante la notificación de 13 casos de hepatopatía tóxica (9 de ellos ocurridos en Francia⁵) relacionados con esta sustancia⁶. De igual modo, se han notificado casos muy aislados de hepatopatía tóxica asociada a la ingesta de polvo micronizado de hojas de *C. sinensis* (té verde)^{7,8}, utilizado como coadyuvante en el tratamiento de la obesidad por un supuesto efecto inhibidor de las lipasas y estimulador de la termogénesis.

Presentamos un nuevo caso de hepatitis tóxica relacionado con el uso de polvo micronizado de hojas de *C. sinensis*.

Mujer de 55 años de edad, que consulta por presentar un deterioro de su estado general, ictericia, coluria e hipocolia. Mes y medio antes había comenzado a tomar 1.800 mg/día de polvo micronizado de hojas de *C. sinensis* (Camilina-Arkocápsulas[®]). Desde 4 años antes, seguía tratamiento con 20 mg/día de simvastatina. No refería hábitos tóxicos. En la exploración física únicamente llamaba la atención la ictericia. Entre los parámetros analíticos destacaban los siguientes: sistemático de sangre normal, actividad de protrombina 96%, bilirrubina total 13,3 mg/dl (fracción directa 12 mg/dl), AST 1.970 U/l, ALT 2.130 U/l, GGT 563 U/l, fosfatasa alcalina 403 U/l, LDH 1.070 U/l y ferritina 1.058 ng/ml. El proteinograma y el resto de los parámetros bioquímicos básicos, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina, cobre sérico y alfafetoproteína eran normales. Las serologías frente al virus A, B y C de la hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus herpes simple I y II, *Mycoplasma pneumoniae* y *Coxiella burnetii* fueron negativas. También fueron negativos los anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimusculo liso y anti-LKM. La ecografía abdominal fue normal. Con la sospecha de hepatitis tóxica con afectación mixta citolítica-colestásica, se suspendieron la simvastatina y el preparado de *C. sinensis*. A los 45 días la paciente se encontraba asintomática, y con normalización de todos los parámetros analíticos, incluida la ferritina. Debido a hipercolesterolemia persistente, se reintrodujo la simvastatina, sin que se modificaran los valores de transaminasas. El caso se notificó al Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León.

Si establecer el diagnóstico de hepatopatía tóxica no es tarea fácil, su atribución a productos de herboristería resulta aún más complejo, debido, entre otras cuestiones, a que no siempre se investiga sobre este extremo, su uso a veces no se reconoce, su composición no siempre está accesible o la frecuente toma simultánea de diversos productos de herboristería asociados o no a otros fármacos.

Por ello, es fundamental tener presente que cualquier enfermedad hepática puede estar causada por fármacos, que se debe realizar una anamnesis exhaustiva en busca de eventuales exposiciones a tóxicos, que se debe investigar la posible hepatotoxicidad de las sustancias encontradas y, finalmente, que se deben excluir otras causas específicas de enfermedad hepática.

En el caso expuesto, y de acuerdo con la escala diagnóstica de CIOMS/RUCAM⁹, la relación causal es probable (8 puntos).

Aunque la simvastatina es un fármaco con un potencial hepatotóxico significativo, la ausencia de relación temporal con la enfermedad y la normalidad de las pruebas hepáticas realizadas antes del presente episodio, como tras la reintroducción del fármaco, nos hacen pensar que no está involucrado, con relación de causalidad, en el presente caso.

Por tanto, es necesario insistir acerca de la ingesta de productos de herboristería en todos los pacientes con alteración de las pruebas hepáticas. Finalmente, y con el objeto de ampliar el conocimiento sobre esta enti-

dad, así como de realizar, en su caso, estudios sobre eventuales marcadores de susceptibilidad a la hepatopatía, insistimos en que, tanto desde el punto de vista ético como técnico, se deben notificar estas reacciones a los centros de farmacovigilancia correspondientes.

JOSÉ MARÍA PRIETO DE PAULA, JULIA GÓMEZ BARQUERO
Y SILVIA FRANCO HIDALGO

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Palencia.
Palencia. España.

BIBLIOGRAFÍA

- Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Criblez D, Reichen J, et al. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol.* 2007;47:521-6.
- Andrade RJ, Lucena MI. Hepatotoxicidad: apuntes en el nuevo milenio. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;7:4-6.
- Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Reviews Drug Discov.* 2005;4:489-99.
- Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol.* 1997;26 Suppl 1:47-51.
- Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, Mosquet L, Rouselot P, Salamé E, Piquet MA, Dao T. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1135-7.
- Pedros C, Gloria Cereza NG, Laporte JR. Hepatotoxicidad por extracto etanólico seco de *Camellia sinensis*. *Med Clin (Barc).* 2003;121:598-9.
- Gavilán JC, Bermúdez FJ, Salgado F, Peña D. Fitoterapia y hepatitis. *Rev Clin Esp.* 1999;199:693-4.
- García-Morán S, Sáez-Royuela F, Gento E, López Morante A, Arias L. Hepatitis aguda asociada a ingestión de *Camellia thea* y *Orthosiphon stamineus*. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:559-60.
- Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323-30.



¿ASOCIACIÓN ENTRE COLANGIOCARCINOMA Y MIELOMA MÚLTIPLE?

Sr. Director: Recientemente diagnosticamos un colangiocarcinoma en un paciente afectado de mieloma múltiple. Hemos revisado esta asociación por su peculiaridad y porque aún se debate si la presencia del mieloma es, por sí mismo, un factor de riesgo para la aparición de segundas neoplasias¹. En nuestro hospital desde 1995 a 2007 se han diagnosticado 237 mielomas múltiples y 80 colangiocarcinomas; sólo nuestro caso lo presenta de manera sincrónica.

Se trataba de un varón de 76 años de edad, diagnosticado por el servicio de hematología en diciembre de 2006 de mieloma múltiple al presentar clínicamente un dolor óseo, y analíticamente un pico monoclonal de gammaglobulina en orina y suero. En una serie ósea se apreciaba un aplastamiento en L1-L2 y el resto sin lesiones líticas. En enero comienza la toma mensual de melfalán 10 mg/m² y prednisona 100 mg/m², durante 4 días consecutivos, que se completa con dosis única de zometa mensual. Al tercer ciclo presenta alteraciones bioquímicas hepáticas (GOT 120 U/l, GPT 178 U/l, FA 287 U/l, BT 2,4 mg/dl, BD 1,5 mg/dl) atribuidas a hepatotoxicidad, y marcadores tumorales CA 19,9 de 49,5 y CEA de 0,9, por lo que se deriva al paciente al servicio de aparato digestivo. En la ecografía se observó una dilatación de la vía biliar extrahepática con coledocitis. Se decidió realizar un tratamiento sintomático y paliativo de la ictericia obstructiva mediante la colocación de una endoprótesis biliar. Al realizar la colangiografía transparietohepática (CTPH) (fig. 1) se observó una obstrucción completa en el conducto hepático común de aproximadamente 2 cm de diámetro, donde se colocó