

Hepatotoxicidad inducida por el uso de hierbas y medicamentos para perder peso

S. Herrera y M. Bruguera

Servicio de Hepatología. Hospital Clínico y Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

RESUMEN

En los últimos años ha aparecido un considerable número de publicaciones en la literatura médica sobre la hepatotoxicidad asociada a productos herbarios a los que se ha atribuido un efecto adelgazante. La expresión clínica de hepatotoxicidad ha oscilado entre cuadros de hepatitis autolimitada, indistinguibles de los causados por los virus de la hepatitis, hasta formas de hepatitis fulminante que han causado muerte o han requerido un trasplante hepático. Estos productos, que se venden como productos dietéticos o suplementos dietéticos, no pasan los controles de seguridad a que se somete a los fármacos antes de su comercialización, por lo que la prevención de sus efectos tóxicos exige un mejor conocimiento del público para que evite su empleo, ya que sus beneficios nunca han sido comprobados, y una actuación decidida de los médicos para que contribuyan a disuadir de su empleo a sus pacientes. Una regulación estricta de la autorización de la comercialización de todos estos productos, denominados naturales, es muy necesaria para minimizar los daños que pueden causar.

HEPATOTOXICITY INDUCED BY HERBS AND MEDICINES USED TO INDUCE WEIGHT LOSS

In the last few years, a considerable number of reports have been published on hepatotoxicity associated with herbal products attributed with weight-reducing properties. Clinical expression of hepatotoxicity has ranged from symptoms of self-limiting hepatitis, indistinguishable from those caused by the hepatitis viruses, to forms of fulminant hepatitis causing death or requiring liver transplantation. These products, which are sold as dietary products or supplements, do not undergo the safety tests required of

drugs before their release on to the market. To prevent the toxic effects of herbal products, the general public should be made aware of their harmful effects and – since the benefits of these products have not been demonstrated – avoid their use, while physicians should strongly discourage patients from taking these products. Authorization of the commercialization of all these “natural” products should be strictly regulated to minimize the harm they can cause.

INTRODUCCIÓN

El consumo de productos obtenidos de plantas con finalidad médica ha ido aumentando de manera explosiva en estos últimos años en todos los países occidentales¹. La mayoría de estos productos se obtienen por extracción alcohólica, acetónica o acuosa, y en ocasiones sin manipulación, de semillas, hojas, tallo, corteza o raíces de estas plantas². En los países occidentales han sido introducidos por industrias farmacéuticas que los comercializan como suplementos dietéticos, en forma de tabletas, cápsulas o infusiones, y no como medicamentos, a pesar de su pretendida acción terapéutica. Esta consideración de producto dietético en lugar de fármaco permite un proceso de registro mucho más simple, ya que no requiere procedimientos costosos, como los estudios preclínicos realizados en animales y los ensayos clínicos posteriores que se exigen a cualquier fármaco para su registro³. Por otra parte, al ser derivados de plantas y ser sometidos a una manipulación simple, las empresas que los comercializan se ahorran el costoso proceso de síntesis farmacológica que precisan los medicamentos habituales.

Estos productos de herboristería gozan de predicamento porque se considera que son productos naturales y, por tanto, carentes de los inconvenientes que se atribuyen a los fármacos, especialmente de sus efectos adversos⁴. Esta clasificación como productos naturales conlleva considerarlos, a los ojos de muchos consumidores y desgraciadamente también de muchos médicos, como

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínico.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

Recibido el 27-7-2007; aceptado para su publicación el 1-8-2007.

sustancias inocuas. Otra razón del aumento de su consumo es la facilidad de acceso a estos productos, ya que permiten la automedicación, se venden sin necesidad de receta y se pueden adquirir por internet. Morris y Avorn⁵ detectaron más de 100 puntos de venta por internet de productos herbarios.

Desde hace años se han descrito casos de enfermedad hepática aguda, a veces grave, asociada al consumo de productos de herboristería^{4,6}, y algunos de éstos han sido retirados del mercado por recomendación de las agencias nacionales de farmacovigilancia de distintos países. Sin embargo, el consumo de estos productos va en aumento⁷, por lo que el riesgo de enfermedad hepática entre sus consumidores no es despreciable. En un estudio efectuado en todos los pacientes atendidos por una hepatitis fulminante en un hospital de Portland, entre enero de 2001 y octubre de 2002, el 35% de los pacientes había tomado hierbas potencialmente dañinas y no se encontró para su hepatitis la presencia de ningún otro posible agente etiológico⁸. Asimismo, en un estudio anterior efectuado en Seúl, el antecedente de consumo de hierbas tóxicas se detectó en el 9,6% de los pacientes con hepatitis fulminante atendidos en el mismo hospital entre 1999 y 2004⁹. Yuen et al¹⁰ observaron el antecedente de consumo de hierbas chinas en 7 de 45 pacientes con una hepatitis B crónica que presentaron una exacerbación de su enfermedad independiente de los cambios del virus de la hepatitis B.

Muchos de estos compuestos herbarios se han consumido desde tiempo inmemorial en los países asiáticos o de Oceanía, sin que se conociera que podían causar efectos adversos. Es posible que anteriormente sus posibles efectos adversos, que sólo ocurren en una proporción muy pequeña de quienes los consumen, hubieran pasado desapercibidos o se hubieran atribuido a otra causa, ya que existía el apriorismo que tales productos no eran nocivos. También es posible que el consumo de estos productos haya aumentado de modo considerable, incrementándose por tanto la posibilidad de detectar un efecto tóxico en algunos consumidores.

El mecanismo por el cual los medicamentos herbales pueden provocar un daño hepático se desconoce. Aparte de la posible toxicidad por idiosincrasia metabólica de metabolitos de distintas plantas, o de una reacción de hipersensibilidad, la toxicidad de los productos de herboristería puede deberse a los siguientes factores: *a*) que se haya identificado erróneamente la planta; *b*) que esté mal etiquetada; *c*) que esté contaminada por pesticidas, microorganismos u otros adulterantes; *d*) que su almacenamiento haya sido inadecuado; *e*) que se haya consumido en una dosis excesiva, o *f*) que se haya seleccionado erróneamente la parte de la planta que se desea utilizar como remedio¹¹.

La reducción del peso corporal se ha convertido en los países avanzados como un objetivo de gran parte de la población, ya sea por razones estéticas o de salud. Aunque está claramente establecido que cualquier programa de adelgazamiento debería incluir el binomio dieta hipocalórica y aumento del ejercicio físico, una

proporción elevada de personas con sobrepeso recurre a productos «milagro», con la finalidad de acelerar la pérdida de peso o evitar totalmente o en parte una dieta restrictiva y aumentar la actividad física. El uso de estos productos se fundamenta en alguna de las siguientes bases teóricas: aumentan el consumo de energía por sus propiedades termogénicas, provocan un efecto de saciedad, reducen el apetito o impiden la absorción intestinal de las grasas. En esta revisión trataremos sobre la hepatotoxicidad de los productos utilizados para perder peso, mayoritariamente de origen herbario.

MA-HUANG

El consumo de hierbas chinas con fines medicinales ha presentado un claro aumento en los últimos años en los países occidentales. Muchas de las medicinas chinas son una mezcla de 4-5 tipos de hierbas diferentes de las que 1-2 presentan actividad farmacológica. La mayoría de las utilizadas con finalidad adelgazante contiene Ma-Huang.

El Ma-Huang (*Ephedra sinica*) es una planta con un tallo de unos 30 cm, que se encuentra sobre todo en Mongolia y China. Los vástagos verdes, una vez secos, son las partes de la planta de las que se deriva la efedrina, que es el componente activo. La efedrina se ha utilizado desde tiempo inmemorial para tratar la bronquitis, pero también se ha usado para perder peso, y para mejorar y aumentar el rendimiento y la energía en la práctica deportiva, razón por la cual se ha incluido en la lista de los productos de dopaje. El mecanismo de acción de la efedrina consiste en una estimulación del sistema nervioso simpático que, a su vez, produce vasoconstricción y estimulación cardíaca.

El primer caso de hepatitis atribuido al consumo de Ma-Huang fue descrito por Nadir et al¹², en 1996. Después se han publicado hasta 28 casos de hepatotoxicidad, de los cuales 8 (32%) cursaron como una hepatitis fulminante, de los que fallecieron 4 que no pudieron ser trasplantados, y otros 4 sobrevivieron a un trasplante hepático¹³⁻¹⁷. El resto de los casos se presentó en forma de hepatitis aguda, aparecida después de un período de latencia que osciló entre 2 y 40 semanas, tiempo muy superior a lo que se había recomendado por la Food and Drug Administration norteamericana antes de su supresión. Los pacientes con hepatitis común presentaron la regresión del cuadro clínico tras la suspensión del consumo del producto.

La lesión hepática puede estar causada por un mecanismo de idiosincrasia metabólica, ya que no se han observado manifestaciones de hipersensibilidad en ninguno de los casos descritos.

En España, la efedrina, o Ma-Huang, forma parte de la lista de sustancias prohibidas en la composición de productos cosméticos y de estimulantes deportivos desde 2004.

CAMEDRIO

El camedrio (*Teucrium chamaedrys*), *germandrée* en francés y *germander* en inglés, pertenece a la familia de

las labiáceas y crece de manera silvestre en regiones del mediterráneo, especialmente en Grecia y Siria. En España se encuentra en zonas como la Sierra de Gádor y la Sierra Nevada en Almería, y en la Sierra de Lújar en Granada. Existe una larga tradición respecto al uso de esta planta para tratar las enfermedades febriles, la gota, el asma, la tos, la depresión y la insuficiencia cardíaca. También se utiliza por sus propiedades como diurético, colerético y antiséptico desde hace más de 2.000 años, sin que se hubieran reconocido efectos adversos.

En 1986 fue aprobado su uso en Francia para el tratamiento de la obesidad¹⁸ y, por consiguiente, su utilización aumentó mucho, ya que pasó de ser un producto de herboristería a un preparado comercial destinado a tratar una enfermedad tan común como es el sobrepeso. El camedrio se podría consumir en forma de cápsulas (de 200-270 mg), infusiones de té (1 g de camedrio por bolsa) y jarabes de forma asociada a otras hierbas (75-150 mg de camedrio por 100 ml). El preparado más empleado fueron las cápsulas, y su posología habitual oscilaba entre 600 y 1.600 mg/día.

En 1992 el servicio francés de farmacovigilancia había registrado 30 casos de hepatotoxicidad asociada al consumo de camedrio, de los cuales 24 fueron hepatitis agudas de curso común, 2 de curso fulminante (un de ellos se curó después de 3 meses de enfermedad y el otro presentaba una mejoría satisfactoria a los 3 meses) y 4 fueron diagnosticados de hepatitis crónica, por lo que fue retirado del mercado en mayo de 1992¹⁹.

El período de latencia de los casos con hepatitis aguda osciló entre 1 y 3 meses, con una media de 9 semanas. La hepatitis presentó un curso clínico idéntico a las hepatitis virales, con una clara elevación de las transaminasas y la ictericia en la mayoría de casos e histología de hepatitis aguda²⁰. Todos los pacientes, excepto los 2 que presentaron una hepatitis fulminante, se recuperaron completamente tras suprimir el tratamiento en un plazo de varias semanas. El cuadro afectó preferentemente a mujeres, tanto jóvenes como de mediana edad, y se presentó después de un consumo de dosis entre 600 y 1.620 mg/día²¹.

Los 4 casos de hepatitis crónica se produjeron en mujeres con una media de edad de 48 años, y cursaron con signos de citólisis hepática, y 2 de ellas con ictericia^{22,23}. En 2 pacientes la dosis ingerida fue de 540 y 900 mg al día, respectivamente. En las otras 2 no estaban descritas las dosis. El período de latencia fue de 30 y 14 meses en estos 2 casos, notablemente superior al de los casos que presentaron una hepatitis aguda.

A pesar de haberse retirado del mercado en Francia en febrero de 1992, en 1996 se describieron 2 nuevos casos hepatotoxicidad por *T. chamaedrys* en Canadá²⁴, por lo que el laboratorio que lo comercializaba en este país lo retiró voluntariamente del mercado. En el año 2001 se reportaron 2 casos en España en pacientes que tomaron infusiones diarias de 1 g durante más de 5 meses²⁵. Se prohibió su comercialización en España en 2004.

Se conoce poco sobre la patogenia de la hepatitis tóxica por camedrio, y las informaciones disponibles sugieren

mecanismos distintos. Un estudio sugiere que el camedrio induce la apoptosis hepática después de la formación de metabolitos reactivos²⁶. En 3 casos publicados la readministración del producto determinó una recurrencia de la hepatitis después de un tiempo breve de consumo, lo que sugeriría un mecanismo de hipersensibilidad²¹. La reproducción de un cuadro de hepatitis en ratas después de la administración intragástrica de un liofilizado de camedrio sugeriría un efecto tóxico directo, quizás relacionado con la dosis²⁷.

KAVA

El kava (*Piper methysticum*) se ha usado como un remedio psicotrópico tradicional en Hawái y otras islas polinesias, donde se consumía una bebida no alcohólica de kava, obtenida del rizoma de la planta, en ceremonias oficiales. En los países industrializados se ha utilizado para el tratamiento de la ansiedad y la depresión, y más recientemente como tratamiento de la obesidad. El componente activo son las kavalactonas, que son agonistas de los receptores de ácido gamma-amino-butírico, e inhiben la activación de las neuronas en el sistema reticular y en el sistema límbico, por lo que inducen un efecto sedante²⁸.

Se han publicado 7 casos de hepatitis relacionados con esta planta, 4 de los cuales fueron hepatitis fulminante²⁹⁻³⁴, y posteriormente se describieron otros 29 casos, sin incluir los detalles, en Alemania³⁵. Nueve de estos 29 pacientes presentaron una hepatitis fulminante, de los cuales 8 requirieron trasplante hepático y 3 fallecieron, 2 de los cuales después del trasplante. Los pacientes con una hepatitis común presentaron una recuperación completa al suspender la ingesta de kava.

El período de latencia osciló entre 2 y 3 meses, y las dosis que consumieron los pacientes fueron en general superiores a las recomendadas (120 mg/día), ya que oscilaron entre 210 y 280 mg/día. Veintisiete de los 36 casos se dieron en mujeres. El mecanismo de hepatotoxicidad es seguramente de idiosincrasia metabólica.

La ausencia de casos de hepatotoxicidad reconocida entre los consumidores de kava en la Polinesia se podría atribuir al hecho de que se consumía una extracción acuosa de la planta, mientras que en los países occidentales el producto consumido como antidepresivo se obtenía por un procedimiento de extracción alcohólica³⁶.

En diciembre de 2001 se decidió retirar del mercado español todos los productos derivados de esta planta, tras los casos de hepatotoxicidad descritos en Alemania, aunque el único caso español de hepatitis por kava se publicó en 2002³⁷.

EXOLISE

Exolise es un extracto hidroalcohólico seco estandarizado de *Camellia sinensis*, planta que pertenece a la familia de las teáceas, y de la que se obtiene el té verde, el té negro

y el té rojo. Éstos se diferencian entre sí por el grado de fermentación a la que se someten las hojas. Para conseguir el té verde se interrumpe la oxidación de las hojas de la planta mediante un chorro de calor. El té negro se obtiene por desecación al aire (oxidación) de las hojas, y el té Oolong se obtiene de hojas semioxidadas³⁸.

Los principios activos más abundantes en el té son los polifenoles (20-36%), principalmente flavonas y flavonoides, y los ácidos fenólicos, que poseen acción antioxidante, antiinflamatoria y termogénica. Las principales flavonas son las catequinas, y de ellas la más abundante y con mayor actividad farmacológica es el galato de epigallocatecol (GEGC)³⁹.

Exolise fue autorizado en 1999 como tratamiento de la obesidad por una presunta acción termogénica, pero fue retirado del mercado en Francia, España e Italia en 2003, después de la notificación de 9 casos de presunta hepatitis asociada con su consumo al servicio de farmacovigilancia de Francia y de 4 casos al equivalente de España⁴⁰⁻⁴², pero no se prohibió la comercialización de los derivados del té verde obtenidos por extracción acuosa.

Con posterioridad a su prohibición se han ido publicando casos de presunta hepatitis tóxica atribuida al extracto hidroalcohólico de té verde, 2 casos por Exolise⁴³, 4 casos asociados a preparados vendidos en Estados Unidos, Hydroxycut⁴⁴ y Right approach complex⁴⁵, o con otros preparados comerciales vendidos en Francia (Fitofruit Gerblé, Mincifit y X-elles)⁴⁶⁻⁴⁸ y en otros países^{49,50}, e incluso por consumir infusiones de té verde⁵¹⁻⁵⁴.

La mayor parte de los casos publicados de hepatitis (16 de 19) fueron de curso común y evolucionaron con ictericia. La mayoría se resolvieron con la supresión del consumo en unos 2 meses. Tres casos presentaron un curso fulminante y se recuperaron después de un trasplante hepático^{43,54,55}. El período de latencia de los casos reportados en España osciló entre 20 y 45 días, con unas dosis de aproximadamente 750 mg/día.

Se han descrito 3 casos de pacientes que presentaron una hepatitis atribuida a un preparado adelgazante, Herbalife, que contiene diversos elementos, uno de los cuales es *C. sinensis* y otro efedrina⁵⁶.

Se desconoce la patogenia de la hepatitis por *C. sinensis*. Probablemente corresponda a un mecanismo de idiosincrasia metabólica, ya que ninguno de los casos descritos presentó manifestaciones de hipersensibilidad.

ÁCIDO ÚSNICO

El ácido úsnico es un antibiótico natural que se extrae de los líquenes, en particular de variedades de *Usnea barbata*. Se ha utilizado en China, Alemania, Francia y Estados Unidos durante siglos para combatir infecciones y resfriados, y en los últimos años para disminuir el peso⁵⁷.

El ácido úsnico en forma de extracto de líquenes se ha utilizado en una amplia gama de productos de herboristería, como el té de Kombucha en China, India, Japón y Corea, con diferentes usos medicinales.

Se ha sugerido que el ácido úsnico pertenecería a la clase de productos denominados «agentes desacopladores».

Estos productos actuarían sobre la respiración mitocondrial disminuyendo su eficacia energética o, en otras palabras, consumiendo más calorías de lo normal para realizar una función fisiológica determinada. Se piensa que el ácido úsnico actuaría al igual que las proteínas desacopladoras humanas UPC2 y UPC3, cuya expresión está aumentada en presencia de obesidad. El hecho de que estas proteínas, en particular la UPC3, estén presentes en el sistema muscular esquelético de forma inversamente proporcional a la masa corporal en una población obesa indicaría que el ácido úsnico podría desempeñar un papel determinante en la eficiencia metabólica⁵⁷.

No hay publicaciones fiables que apoyen la eficacia y la seguridad del ácido úsnico en el tratamiento de la obesidad, y tampoco ni un solo estudio clínico controlado que avale el mecanismo de acción de este producto como agente desacoplador.

En Estados Unidos el ácido úsnico estuvo comercializado con el nombre de Lipokinetix, que era una asociación de 5 medicamentos, de dudosa o nula eficacia terapéutica, para reducir la morbilidad por obesidad o falta de ejercicio —norefedrina (también conocida como fenilpropanolamina o PPA), caféina, yohimbina, diyodotironina y usniato de sodio—, y otra presentación con el nombre de MalibuTRIM en cápsulas de 250 mg de ácido úsnico. En Países Bajos se comercializa como ácido úsnico en comprimidos de 50 mg, y en Italia como crema (Gel íntimo) que contiene ácido úsnico y otros componentes no especificados, una loción dermatológica (TRICLOSEB) que contiene clorexidina digluconato, ácido úsnico, *Melaleuca alternifolia* y *Echinacea angustifolia*, y en óvulos vaginales (ZETA N). La dosis recomendada en Estados Unidos era de 250/500 mg/día, y en Países Bajos de 10-50 mg/día.

Se han descrito en la literatura médica 16 casos de hepatotoxicidad asociados al consumo de ácido úsnico, de los cuales 8 presentaron una hepatitis fulminante, de los que falleció 1, y a 4 se les practicó un trasplante hepático, de los que fallecieron 2^{13,16,58-62}. Estos pacientes habían tomado dosis más elevadas que las recomendadas. El período de latencia en estos casos osciló entre 2 y 7 meses. Los casos que presentaron un cuadro de hepatitis aguda común se resolvieron sin dejar secuelas. Lipokinetix fue retirado del mercado por la propia compañía que lo elaboraba después de la publicación de los primeros casos⁶³.

SENNOMOTOKONO, CHASO, ONSHIDO

Son suplementos dietéticos chinos de hierbas que contienen N-nitroso-fenfluramina. En Estados Unidos se comercializó con el nombre de Pondimin. La fenfluramina produce una reducción del apetito por la reducción de los valores de serotonina⁶⁴, pero fue retirada del mercado norteamericano en el año 2002 por causar lesiones valvulares cardíacas e hipertensión pulmonar⁶⁵. En Japón y otros países orientales ha continuado utilizándose y ha causado casos de hepatitis, algunos de

ellos mortales^{66,67}. La agencia japonesa del medicamento había registrado 120 casos entre 2000 y 2002, de los cuales 2 presentaron una hepatitis fulminante y fallecieron⁶⁸. Satoh et al⁶⁴ habían mostrado, en ratones tratados con fenfluramina, la aparición de anorexia y aumento de las transaminasas.

GLUCOMANANO

Este preparado contiene polvos derivados del tubérculo de *Amorphophalus konkak*, que tienen un elevado contenido en fibra que interfiere con la absorción intestinal y ocasiona una sensación de saciedad. Fernández Villaverde et al⁶⁹ describieron el caso de un joven de 31 años de edad que presentó una hepatitis icterica, sin ningún marcador que orientara la etiología de la enfermedad, y que había tomado durante 15 días, 4 semanas antes de presentar la ictericia, 1-2 cápsulas diarias de glucomanano.

ORLISTAT

El orlistat (tetrahidrolipostatin) es un inhibidor de la lipasa que se usa asociado con un adecuado control dietético para el tratamiento de la obesidad. Actúa como inhibidor de la lipasa, principalmente sobre el estómago y el intestino delgado, impidiendo así la absorción de las grasas⁷⁰. Está comercializado con el nombre de Xenical y su dosis recomendada es de 360 mg al día.

Se conocen ciertos efectos adversos del fármaco, como náuseas y diarreas, limitados al tracto gastrointestinal. Seis publicaciones recientes refieren casos de hepatitis aguda asociados a la toma de este preparado. El primer caso se observó en Francia y fue publicado en 2000⁷¹. Los siguientes fueron observados en Japón, Singapur, Gran Bretaña, Corea y España⁷²⁻⁷⁵. Cuatro casos ocurrieron en mujeres, de 15-62 años de edad, y otro en un varón de 33 años. Todos habían tomado orlistat en las dosis recomendadas durante 1-3 semanas. Cuatro pacientes presentaron una hepatitis autolimitada, icterica en 3 de ellos, y 2 una hepatitis grave, uno de los cuales falleció⁷³ y el otro fue salvado por un trasplante hepático⁷².

La patogenia de la enfermedad se desconoce, pero algunos datos sugerirían un mecanismo de hipersensibilidad, ya que en un caso la hepatitis apareció al día siguiente de reintroducir el tratamiento que el paciente había abandonado durante unos días⁷¹, y en otro caso la hepatitis se asoció a fiebre poco elevada, eosinofilia y elevación de la IgE⁷⁵.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las hepatopatías tóxicas es difícil porque no disponemos de ninguna prueba ni de un marcador específico. La clínica es indistinguible de la que presentan las enfermedades de otra etiología, por lo que el médico debe poseer un elevado índice de sospecha para considerar que se trate de una lesión tóxica ante cualquier enfermedad hepática sin causa reconocida. Algunos

pacientes toman más de un fármaco potencialmente tóxico, lo que dificulta más la identificación de la causa de la enfermedad. El reconocimiento de una hepatopatía causada por hierbas es todavía más difícil que la de hepatopatía provocada por medicamentos convencionales, ya que los médicos tienen poco hábito en preguntar por el consumo de productos de herboristería o de suplementos dietéticos cuando hacen la historia clínica de sus pacientes, quizás porque tienen la misma idea errónea que éstos de que son productos inocuos. Tampoco los pacientes suelen reconocer el consumo de tales productos cuando el médico les pregunta por el consumo de medicamentos, ya sea porque no los consideran como tales o porque temen un juicio negativo del facultativo. Si el paciente había consumido preparados homeopáticos, naturistas, de herboristería o suplementos dietéticos, especialmente en regímenes de adelgazamiento, el médico debería examinar cuidadosamente su composición, ya que con frecuencia estos preparados contienen varios ingredientes, y se debe revisar si alguno de ellos ha sido catalogado como potencialmente hepatotóxico.

El elemento clave para el diagnóstico de una hepatitis tóxica es la comprobación de una relación temporal entre el inicio del consumo del fármaco o del producto herbario y la aparición de signos de enfermedad. Éstos aparecen después de un período de latencia que oscila entre unos 5 días y unas 12 semanas, aproximadamente. Se dispone de escalas diagnósticas basadas en un baremo predeterminado, como la escala de CIOMS⁷⁶ y la escala de Maria y Victorino⁷⁷, que valoran positiva y negativamente una serie de datos del cuadro clínico de un paciente y permiten establecer el grado de probabilidad de que se trate de una causa tóxica. La biopsia hepática está justificada cuando no se dispone de diagnóstico etiológico de una enfermedad hepática, si persiste la incertidumbre diagnóstica después de suprimir el tratamiento presuntamente responsable, o si en caso de necrosis se sospecha que pueda estar indicado un trasplante hepático.

Los preparados herbarios con finalidad medicinal constituyen una parte muy importante de las plantas cuyo potencial hepatotóxico ha sido identificado. Muchos de ellos se han prohibido para su dispensación en la mayoría de países, pero esto no es una razón para que el médico deje de pensar en ellos como potenciales causantes de enfermedad hepática, ya que a pesar de su prohibición pueden adquirirse por internet con absoluta facilidad^{5,78}. El número global de casos comunicados de hepatitis tóxica por preparados herbarios con finalidad adelgazante es escaso, teniendo en cuenta su elevado consumo, y seguramente la cifra real debe ser muy superior, ya que en muchos casos no se relacionan con una medicina herbaria o con un suplemento dietético, y otros, aunque bien identificados clínicamente, no son notificados. Por otra parte, se suele comunicar únicamente los casos más graves, lo que explica que los casos fulminantes representen, para cada uno de los productos examinados en este artículo, una proporción mucho más elevada de lo

que suele ocurrir con otros agentes que causan una lesión hepática aguda, como sucede con la mayoría de hepatitis tóxicas por fármacos. Probablemente tendríamos un conocimiento más exacto del riesgo de estos productos si fuera más habitual, en primer lugar, investigar si los pacientes con una hepatitis aguda sin factor etiológico claro han tomado algún suplemento dietético y, en segundo lugar, comunicar los casos de presunta responsabilidad de alguno de estos productos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ernst E. The role of complementary and alternative medicine. *BMJ*. 2000;319:693-6.
- De Smet PAGM. Herbal remedies. *N Engl J Med*. 2002;347:2046-56.
- Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol*. 2005;43:901-10.
- Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortes M. Hepatotoxicidad por infusión de hierbas. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:327-32.
- Morris CA, Avorn J. Internet marketing of herbal products. *JAMA*. 2003;290:1505-9.
- Larrey D, Pageaux GP. Hepatotoxicity of herbal remedies and mushrooms. *Semin Liver Dis*. 1995;15:183-9.
- Stader 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.
- Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, et al. High prevalence of potentially herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg*. 2003;138:8.
- Heo NY, Lim YS, Kang JM, Oh SI, Park CS, Jung SW, et al. Clinical features of fulminant hepatic failure in a tertiary hospital with a transplant center in Korea. *Korean J Hepatol*. 2006;12:82-92.
- Yuen MF, Tam S, Fung J, Wong DK, Wong BC, Lai CL. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1179-86.
- Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis*. 2002;22:195-206.
- Nadir A, Agrawal S, King PD, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, Ma-Huang. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1436-7.
- Stolpman DR, Petty J, Ham J, et al. Weight loss supplements and fulminant hepatic failure: a case series. *Hepatology*. 2002;36:168A.
- Bajaj J, Knox JF, Komorowski R, Saedian K. The irony of herbal hepatitis. Ma-Huang-induced hepatotoxicity associated with compound heterozygosity for hereditary hemochromatosis. *Dig Dis Sci*. 2003;48:1925-8.
- Charalampopoulos A, Karatsourakis T, Tsiodra P. Acute hepatitis associated with the use of Ma-Huang in a young adult. *Eur J Intern Med*. 2007;18:81.
- Neff GW, Reddy KR, Durazzo FA, et al. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing Ma-Huang or usnic acid. *J Hepatol*. 2004;41:1062-4.
- Skoulidas F, Alexander GJ, Davies SE. Ma-Huang associated acute liver failure requiring liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:581-4.
- Delaveau P. La germandrée petit-chêne. *Les Actualités Pharmaceutiques*. 1986;238:34.
- Castot A, Larrey D. Hepatitis observed during a treatment with a drug tea containing wild germander. Evaluation of 26 cases reported to the regional centers of pharmacovigilance. *Gastroenterol Clin Biol*. 1992;16:916-22.
- Diaz D, Ferroudji S, Heran B. Hépatite aiguë à la Germandrée petit-chêne. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;16:1006-7.
- Larrey D, Vial T, Pauwels A, Castot A, Biour M, David M, et al. Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration: another instance of herbal medicine hepatotoxicity. *Ann Intern Med*. 1992;117:129-32.
- Ben Yahia M, Mavier P, Matreau JM. Hépatite chronique active et cirrhose induites par la Germandrée petit-chêne: a propos de trois cas. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17:959-62.
- Dao T, Peyter A, Galateau F, Valla A. Hépatite chronique cirrhogène a la germandrée petit-chêne. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17:609-10.
- Laliberte L, Villeneuve JP. Hepatitis after the use of germander a herbal remedy. *CMAJ*. 1996;154:1689-92.
- Pérez-Álvarez JC, Sáez-Royuela F, Gento E, López-Morante A, Velazco A, Martín-Llorente JL. Hepatitis agudas por ingestión de infusiones *Teucrium chamaedrys*. *Gastroenterol Hepatol*. 2001;24:240-3.
- Fau D, Lekehal M, Farell G, Moreau A, Moulis C, Feldmann G, et al. Diterpenoids from germander, and herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology*. 1997;113:1334-46.
- Loeper J, Descatoire V, Letteron P, et al. Hepatotoxicity of germander in mice. *Gastroenterology*. 1994;106:464-72.
- Jussofie A, Schmitz A, Hienke C. Kavapyrone enriched extract from piper methysticum as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacol*. 1994;116:469-74.
- Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP. Necrotizing hepatitis after taking herbal medication (extracts of Kava or common or lesser celandine). *Dtsch Med Wochenschr*. 1998;123:1410-4.
- Escher M, Desmeules J, Giostra E, Mentha G. Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *BMJ*. 2001;322:139.
- Kraft M, Spahn TW, Menzel J, Senninger N, Dietl KH, Herbst H. Fulminant liver failure after administration of the herbal antidepressant Kava-Kava. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126:970-2.
- Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. *Ann Intern Med*. 2001;135:68-9.
- Brauer RB, Pfab K, Becker K, Berger H, Stangl M. Fulminantes Leberversagen nach Einnahme des pflanzlichen Heilmittels Kava. *Z Gastroenterol*. 2001;39:30A.
- Humbertston CI, Akhtar J, Krenzlok EP. Acute hepatitis induced by Kava-Kava and herbal product derived from piper methysticum. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41:109-13.
- Stickel F, Baumuller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, et al. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum rhizoma*). *J Hepatol*. 2003;39:62-7.
- Whitton PA, Lau A, Salisbury A, et al. Kava lactones and the kava-kava controversy. *Phytochemistry*. 2003;64:673-9.
- Múgica F, Sesplugues R, Torrado J, Aranzadi MJ, Pérez Camara B, Recasens M, et al. Hepatitis aguda icterica secundaria a kava. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:434-5.
- Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med*. 1992;21:334-50.
- Peyrin-Biroulet L, Petitpain N, Kalt P, et al. Hépatotoxicité probable de gallate d'epigallocatechol utilisé en phytothérapie. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:404-6.
- Vial T, Bernard G, Lewden B, Dumortier J, Descotes J. Hépatite aiguë imputable a l'Exolise (*Camellia sinensis*). *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27:1166-7.
- Pedros C, Cereza G, García N, Laporte JR. Toxicidad hepática de un extracto alcohólico seco de *Camellia sinensis*. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:598-9.
- Mostefa-Kara N, Pauwels A, Pines E, Biopur M, Levy VG. Fatal hepatitis after herbal tea. *Lancet*. 1992;340:57.
- Javaid A, Bonkowski HL. Hepatotoxicity due to extracts of Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *J Hepatology*. 2006;45:334-5.
- Stevens T, Qadri A, Zein NN. Two patients with acute liver injury associated with use of the herbal weight-loss supplement Hydroxycut. *Ann Intern Med*. 2005;142:477-8.
- Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (*Camellia sinensis*). *Ann Intern Med*. 2006;144:68-71.
- Porcel JM, Bielsa S, Madronero AB. Hepatotoxicity associated with green tea extracts [electronic letter] [citado 3 Jun 2005]. Disponible en: www.annals.org
- Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, et al. Hépatotoxicité de la phytothérapie: données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:540-50.

48. Mathieu N, Bouallegue L, Mogno P, Vallot T, Soulé J. Hepatotoxicité probable de l'X-elles utilise en phytothérapie. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29:1188-9.
49. Dueñas C, Fabregas S, Durandez R. Hepatotoxicidad debida a *Camelia sinensis*. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:677-8.
50. Abu el Wafa Y, Benavente A, Talavera A, Pérez Ramos MA, Ramos Clemente JI. Hepatitis aguda inducida por *Camelia sinensis* (té verde). *An Med Intern*. 2005;22:298.
51. Jiménez Sáenz M, Martínez Sánchez MC. Acute hepatitis associated with the use of green tea infusions. *J Hepatol*. 2006;44: 616-9.
52. Imai K, Nakachi K. Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases. *BMJ*. 1995; 310:693-6.
53. Martínez-Sierra C, Rendon Unceta P, Martín Herrera L. Hepatitis aguda tras ingestión de te verde. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127:117-9.
54. Molinari M, Kymberly DS, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, Huang Woi-Y, et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transplant*. 2006;12:1892-5.
55. Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, Mosquet L, Roussdelot P, Salame E, et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:1135-7.
56. Duque JM, Ferreira J, Salgueiro E, Manso G. Hepatotoxicidad relacionada con el consumo de productos adelgazantes a base de plantas. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:238.
57. Cocchietto M, Skert N, Nimis PL, Sava G. A review on usnic acid, an interesting natural compound. *Naturwissenschaften*. 2002;89:137-46.
58. Favreau JT, Ryu ML, Braunstein G, Orshansky G, Park Ss, Coody GL, et al. Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement Lipokinetix. *Ann Intern Med*. 2002;136:590-5.
59. Durazo FA, Lassman C, Steven HB, et al. Fulminant liver failure due to usnic acid for weight loss. *Amer J Gastroenterol*. 2004;99:950-2.
60. Joya
61. Hsu LH, Huang YS, Chang FY, Lee SD. «Fat Burneo» herb, usnic acid, induced acute hepatitis in a family. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1138-9.
62. Sánchez W, Maple JT, Burgart LJ, Kamath PS. Severe hepatotoxicity associated with use of a dietary supplement containing usnic acid. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:541-4.
63. FDA warns consumers not to use the dietary supplement Lipokinetix. College park, US food and drug administration center for food safety and applied nutrition, office of nutritional products, labeling, and dietary supplements. November 19, 2001. Disponible en: www.cfsam.fda.gov/dms/ds-lipo.htm
64. Satoh K, Nonaka R, Tada Y, Fukumori N, Ogata A, Yamada A, et al. Effects of N-nitrosofenfluramine, a component of Chinese dietary supplement for weight loss, on CD-1 mice. *Arch Toxicol*. 2006;80:605-13.
65. Adachi M, Saito H, Kobayashi H, Horie Y, Kato S, Yoshioka M, et al. Hepatic injury in 12 patients taking the herbal weight loss AIDS Chaso or Onshido. *Ann Intern Med*. 2003;139:488-92.
66. Kawata K, Takehira Y, Kobayashi Y, Kitagawa M, Yamada M, Hanajima K, et al. Three cases of liver injury caused by Senmomotokounou, a Chinese dietary supplement for weight loss. *Intern Med*. 2003;42:1188-92.
67. Lau G, Lo DS, Yao YJ, Leong HT, Chan CL, Chu SS. A fatal case of hepatic failure possibly induced by nitrosofenfluramine: a case report. *Med Sci Law*. 2004;44:252-63.
68. Kawaguchi T, Harada M, Arimatsu H, Nagata S, Koga Y, Kuwahara R, et al. Severe hepatotoxicity associated with a N-nitrosofenfluramine-containing weight-loss supplement: report of three cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:349-50.
69. Fernández A, Benlloch S, Berenguer M, Rayón J, Pina R, Berenguer J. Acute hepatitis of cholestatic type possibly associated with the use of glucomannan (*Amorphophalus konjac*). *J Hepatol*. 2004;41:1061-2.
70. Hollander P, Elbein S, Hirsch I, Kelley D, McGill J, Taylor T, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care*. 1998;21:1288-94.
71. Christidis C, Mal F, Gayet B, Guettier C. Le Xenical est-il hépatotoxique? *Gastroenterol Clin Biol*. 2000;12:24.
72. Montero JL, Muntané J, Fraga E, Delgado M, Costan G, Serrano M, et al. Orlistat associated subacute hepatic failure. *J Hepatol*. 2001;34:173.
73. Lau G, Chan CL. Massive hepatocellular necrosis: was caused by orlistat? *Med Sci Law*. 2002;42:309-12.
74. Thurairajah PH, Syn WK, Neil DAH, Stell D, Haydon G. Orlistat (Xenical)-induced subacute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:1437-8.
75. Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Kiyosawa K. Severe hepatic injury caused by orlistat. *Am J Med*. 2006;119:7E.
76. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol*. 1990;11:272-6.
77. Maria VAJ, Victorino RMN. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997;26:664-9.
78. Arneborn P, Jansson A, Bottiger Y. Acute hepatitis in a woman after intake of slimming pills bought via internet. *Lakartidningen*. 2005;102:2071-2.