



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

HEPATOTOXICIDAD POR SUSTANCIAS DE ORIGEN BOTÁNICO

Silvia Vanessa Álvarez Umaña¹

Jahaira Vanessa Soto Cerdas²

Víctor Daniel Quirós Quirós³

Marcela González Sáenz⁴

RESUMEN:

Existe un interés creciente en prevenir la enfermedad y mejorar la salud, por lo que se han desarrollado suplementos nutricionales percibidos por la población como inofensivos, sin embargo, las plantas son productoras de sustancias químicas que pueden inducir a daño hepático. Los suplementos usados para fisicoculturismo y reducción de peso son los productos naturales que más han reportado hepatotoxicidad en los últimos tiempos. El diagnóstico de la lesión hepática asociado a productos naturales debe hacerse de forma sistematizada y debe incluir información sobre el inicio del consumo del producto natural, el periodo de tratamiento y el periodo de latencia. Comúnmente, el cuadro clínico es agudo y los síntomas en su mayoría son inespecíficos. Se han definido criterios de hepatotoxicidad a través de la medición de los niveles de la alanina aminotransferasa (ALT) y la fosfatasa alcalina (FA) y la relación entre estas dos variables. Con la cesación del agente implicado, los signos clínicos generalmente ceden y se da una marcada disminución de los niveles de las enzimas hepáticas. La positividad de la reexposición no intencionada del producto es el gold standard para confirmar la hepatotoxicidad por sustancias naturales. No existen hallazgos histológicos específicos de lesión hepática, por lo que la biopsia no forma parte de los algoritmos para diagnóstico. Con el fin de objetivar la valoración de efectos adversos se utiliza la escala de CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assesment Method) que permite determinar la probabilidad de lesión hepática secundaria al producto. Además de la hepatotoxicidad directa producida por sustancias de origen botánico, se han descrito interacciones entre medicamentos convencionales y los productos herbales, por lo que el médico tratante debe indagar sobre el uso de estos productos. No existe antídoto para el tratamiento de la hepatotoxicidad por hierbas o productos nutricionales de origen botánico, por lo que la suspensión de la noxa es el único factor terapéutico para el manejo de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE:

hepatotoxicidad, lesión hepática, suplementos nutricionales, productos naturales, sustancias naturales, origen botánico

1. Médico cirujano general graduado de la Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: dra.silvia-alvarez@hotmail.com
2. Médico cirujano general graduado de la Universidad de Costa Rica
3. Médico cirujano general graduado de la Universidad San Judas Tadeo
4. Médico cirujano general graduado de la Universidad de Costa Rica

Recibido para publicación 10/01/16

Aceptado 27/01/16



ABSTRACT:

There is a growing interest in prevention of diseases and improvement of health. That is why nutritional supplements have been developed and perceived by people as harmless, but plants produce chemical substances that can lead to liver damage. The supplements used for bodybuilding and weight reduction constituted the most common natural products accounting for hepatotoxicity in last times. The diagnosis of liver injury associated to natural products should be done in a systematic way and should include information about the first use of the substance, the treatment period and latency. Commonly, the clinic is an acute condition with nonspecific symptoms. The measurement of levels of alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (PA) and relationship between these variables serve as criteria of liver injury. With cessation of the agent involved, clinical signs usually yield and there is a marked decrease in the liver biomarkers levels. Positive results for no intentional reexposure is the gold standard to confirm hepatotoxicity to natural substances. There are no specific histologic findings for liver damage, so biopsy cannot be used for diagnosis. In order to objectify the adverse effects we use the CIOMS/RUCAM Scale (Council for International Organizations of Medical Sciences/ RousseU Uclaf Causality Assessment Method). In addition to the potential for direct hepatotoxicity, some of the herbs may have interactions with certain prescription medications, so physicians should ask for using natural products and prevention of concomitant use. There is no antidote for the treatment of hepatotoxicity for herbs, so the suspension of using these products is the only therapeutic management.

KEY WORDS:

hepatotoxicity, hepatic injury, nutritional supplements, natural products, natural substances, botanical origin

Introducción

La medicina complementaria ha experimentado un auge importante en los últimos años en probable relación al interés creciente en prevenir la enfermedad y mejorar la salud y el bienestar. Como reflejo de una mayor conciencia del público sobre la prevención de enfermedades y la salud, se han desarrollado gran cantidad de suplementos nutricionales

Los productos a base de hierbas son comúnmente percibidos por la población general como bien tolerados y desprovistos de efectos secundarios, sin embargo, las plantas son productoras de sustancias químicas naturales que pueden inducir a daño hepático en alto riesgo¹. Esto crea una problemática, ya que la mayoría de las personas que utilizan estos productos son automedicados sin la consulta y el conocimiento de los médicos.

Asimismo, ciertas compañías venden el producto demostrando ventajas en la salud con el uso regular y a largo plazo sin existir evidencia clínica previa² y, generalmente, se venden como mezclas con el beneficio individual de cada constituyente y sin una real evidencia que la combinación es complementaria³.

En la mayoría de los países occidentales, los productos naturales escapan de las exigencias aplicadas en materia de eficacia y seguridad antes de salir al mercado y están exentos de estrictas regulaciones como lo hacen con productos farmacéuticos convencionales². Esto difiere en los países europeos, donde se han originado pautas para las buenas prácticas agrícolas y de manufactura de plantas medicinales y medicamentos herbales⁴.

A pesar de la precaución por la calidad, siempre se presenta variabilidad en estos productos, ya que por ejemplo, los constituyentes herbarios varían según la estación, la localización y altitud de cultivo, y el proceso de extracción produce concentraciones variables, por lo que el mismo producto puede cambiar de un lote a otro. Por otro lado, las plantas cultivadas como fuentes de medicamentos naturales pueden estar contaminados por pesticidas, agentes microbianos, micotoxinas y metales pesados³.

En comparación con la lesión hepática inducida por fármacos convencionales, el estudio del daño hepático por sustancias naturales sigue siendo limitado y actualmente no existe una evaluación contundente de causalidad en pacientes con sospecha de lesión hepática por sustancias herbales⁵.



Patogénesis

El hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de cualquier sustancia ajena al organismo incluidos los productos botánicos. La mayoría de los xenobióticos son lipofílicos, lo que les permite atravesar la membrana gastrointestinal. Los fármacos se hacen más hidrofílicos mediante procesos bioquímicos en el hepatocito dando lugar a productos solubles en agua que se excretan en orina o bilis. Esta biotransformación hepática implica vías oxidativas, principalmente por el citocromo P450 y otras etapas metabólicas como la conjugación⁶.

Hay dos formas de lesión hepática por productos de origen botánico: la idiosincrática y la intrínseca (6). La forma idiosincrática es el patrón más común en la lesión hepática provocada por sustancias naturales (7), la cual se caracteriza por ser impredecible e independiente de la dosis, el periodo de latencia es variable y tiene dos subtipos: la metabólica y la inmunológica. La forma intrínseca es una lesión predecible, dosis dependiente, tiene un periodo corto de latencia y es reproducible (ver tabla 1)⁴.

Término	Criterios
1. Idiosincrática	Impredecible Dosis independiente Periodo de latencia variable Baja incidencia Falta de reproducibilidad experimental
1.1 Tipo metabólica	Duración de exposición: 1 semana a 12 meses Respuesta tardía con reexposición
1.2 Tipo inmunológica	Duración de exposición: 1 a 5 semanas Respuesta inmediata con la primeras dosis de reexposición
2. Intrínseca	Predecible Dosis dependiente Periodo de latencia corto y consistente Alta incidencia Reproducible

Diagnóstico y diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de la lesión hepática asociado a productos naturales debe hacerse de forma sistematizada. Recopilar la información sobre el inicio del consumo del producto natural, el periodo de tratamiento y el periodo de latencia entre el inicio del consumo y el inicio del daño hepático es esencial para establecer la asociación temporal entre el uso y la enfermedad hepática (8). Generalmente el periodo de latencia es considerado menor a la duración del tratamiento, ya que los síntomas que emergen inicialmente no han sido reconocidos como reacción adversa⁴.

La hepatotoxicidad por sustancias naturales es un diagnóstico de exclusión, por lo tanto, deben excluirse otras causas de lesión hepática como, por ejemplo, la hepatitis virales (A, B, C, E, citomegalovirus, Ebstein Barr, Herpes simple y Herpes Zoster), hepatitis autoinmune, enfermedades metabólicas, lesión hepática por coadministración de medicamentos, uso de alcohol, trastornos hemodinámicos, entre otros (ver tabla 2)⁷.



Tabla 2. Diagnósticos alternativos de daño hepático

Enfermedad	Método diagnóstico	Observaciones
Hepatitis viral	Serologías IgM anti-HAV IgM anti-HBc Anti-HCV, HCV-RNA IgM anti-HEV, HEV RNA IgM CMV IgM VEB IgM anti-HSV IgM anti-VZV	Más común en mujeres jóvenes Investigar factores de riesgo
Hepatitis bacteriana	Serología bacteriana (fiebre y diarrea persistente) Salmonella, Campylobacter, Listeria, Coxiella	Sintomatología sistémica
Sífilis secundaria	Serología	Múltiples parejas sexuales
Hepatitis autoinmune Cirrosis biliar primaria	Autoanticuerpos ANA, ANCA, AMA, ASMA, anti-LKM-1	Más común en mujeres Curso incierto posterior a discontinuación de producto Asociación con otras enfermedades autoinmunes Respondedores a corticoesteroides
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina Copruria	Población joven
Deficiencia de alfa-1 antitripsina	Alfa-1 antitripsina	Asociación con enfermedad pulmonar
Hemocromatosis	Saturación de transferrina (lesión hepatocelular anictérica)	Más común en mujeres afeadas y hombres a mediana edad Daño hepatocelular sin ictericia
Hepatitis isquémica	Hipotensión, shock, falla cardíaca, enfermedad vascular	Valor elevado y desproporcionado de los niveles de ALT Hipotensión, shock, cirugía, reciente colapso cardíaco
Obstrucción biliar	US abdominal, TAC, colangiografía, CPRE	Cólico biliar Patrón colestásico o mixto

Abreviaturas: HAV: virus de hepatitis A, anti-HBc: anticuerpo contra antígeno core del virus de hepatitis B, HCV: virus de hepatitis C, RNA: ARN, HEV: virus de hepatitis E, CMV: citomegalovirus, VEB: virus Epstein Barr, HSV: virus herpes simple, VZV: virus herpes zoster, ANA: anticuerpos antinucleares, ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, AMA: anticuerpos antimitocondriales, ASMA: anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM-1: anticuerpos antimicrosomales tipo 1 de hígado y riñón, US: ultrasonido, TAC: tomografía axial computarizada, CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, CYP citocromo P450

Con la cesación del agente implicado, los signos clínicos generalmente ceden y se da una marcada disminución de los niveles de enzimas hepáticas⁷, no obstante, la resolución completa del cuadro por hepatotoxicidad puede incluso durar un año⁴. En algunos casos, hay lesiones hepáticas que empeoran en días y semanas, mientras que en casos fulminantes, la disminución de los niveles bioquímicos hepáticos puede indicar deterioro más que resolución del cuadro⁹.



La positividad de la reexposición no intencionada del producto es el gold standard para confirmar la hepatotoxicidad por sustancias naturales. La reexposición al producto que causó la injuria hepática puede ser riesgosa, ya que la lesión puede ser más severa y culminar en falla hepática. Es por eso que los tests de reexposición se encuentran obsoletos actualmente⁴. Se requieren los datos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) previos y posteriores a la reexposición. La prueba es positiva si los niveles de ALT previos se encuentran por debajo de 5 veces el límite superior del valor normal de esta enzima y un nivel igual o mayor a 2 veces el límite superior del valor normal del ALT post-exposición^{10:4}.

Tabla 3. Pasos para el diagnóstico de lesión hepática por sustancias naturales

Historia de uso de sustancias naturales que precede la lesión hepática y periodo de latencia
Patrón de daño hepático (hepatocelular, colestásico, mixto)
Exclusión de lesión hepática previa y de otras causas de injuria
Recuperación cuando se suspende la noxa
Empeoramiento con la readministración inadvertida
Lesión hepática puede recurrir más rápida y más severa con la reexposición

Clínica

Desde el punto de vista clínico, el daño hepático por sustancias de origen botánico se puede clasificar como de curso agudo, si hay normalización de las enzimas hepáticas en igual o menos de 6 meses posterior a la suspensión de la noxa; o crónico, si la elevación de las enzimas persiste por más de 6 meses⁴. Comúnmente la hepatotoxicidad por sustancias naturales experimentan lesión aguda hepática, la cual es autolimitada cuando se suspende el uso del producto con un pronóstico favorable y raramente progresa a falla hepática aguda. La persistencia de la elevación de las enzimas hepáticas en ausencia de la noxa cuestiona si hay cronicidad de la lesión o es producto de una enfermedad hepática preexistente, por lo que hay que orientar el diagnóstico diferencial. No hay certeza si las formas crónicas pueden progresar a cirrosis⁷.

La presentación clínica varía desde la elevación de enzimas hepáticas sin sintomatología (indicando enfermedad probablemente autolimitada) hasta elevaciones importantes de fosfatasa alcalina asociado a ictericia¹¹.

Los pacientes con hepatotoxicidad experimentan síntomas en su mayoría inespecíficos, lo que puede retrasar el reconocimiento temprano de la lesión hepática. Entre los síntomas más comunes que se han reportado en diferentes estudios de casos son fatiga, ictericia, anorexia, náuseas y fiebre. Otros signos como rash, prurito y esteatorrea también han sido reportados^{7,2}.

Criterios de hepatotoxicidad

Inicialmente, la hepatotoxicidad por sustancias naturales se definía con valores mayores a dos veces el límite superior del valor normal del ALT, sin embargo actualmente se habla de cinco veces, o bien, tres veces si la bilirrubina total excede dos veces su rango normal. En cuanto a la fosfatasa alcalina, por arriba de dos veces su valor normal es considerado diagnóstico⁷. No se hace necesario medir el aspartato aminotransferasa (AST), al menos no se pueda valorar el ALT⁴.

Tabla 4. Criterios de hepatotoxicidad

ALT > 5N	ALT > 3 + BT > 2N
Patrón de hepatotoxicidad	
Patrón hepatocelular	ALT > 2N o R ≥ 5



Patrón colestásico	FA > 2N o R ≤ 2
Patrón mixto	ALT > 2N Aumento de FA 2 > R < 5

Figura 1. Criterios patrones de hepatotoxicidad por sustancias naturales Abreviaturas: ALT: alanino transferasa, FA: fosfatasa alcalina, BT: bilirrubina total, N: valor normal, R=(ALT/valor normal)+(FA/valor normal)

Basados en los laboratorios, se puede hacer una diferenciación entre el patrón hepatocelular, colestásico y forma mixta de hepatotoxicidad comparando el ALT y la FA la fórmula $R=(ALT/valor\ normal)+(FA/valor\ normal)$. Se clasifica como hepatocelular si el ALT es dos veces mayor el límite superior normal o si la relación de ALT/FA es igual o mayor a cinco; colestásico cuando hay un aumento de la fosfatasa alcalina mayor a dos veces el límite superior normal o si la relación de ALT/FA es igual o menor a dos; y mixto, cuando el ALT es mayor a dos veces el valor límite superior, la fosfatasa alcalina aumenta y tiene una relación de ALT/FA entre dos y cinco^{7, 13}. El patrón que generalmente se presenta en hepatotoxicidad por productos botánicos es el hepatocelular⁷.

Histología

En los reportes de caso de hepatotoxicidad por productos naturales generalmente se describe la histología de biopsias hepáticas implicando erróneamente que la biopsia es esencial para su diagnóstico.

No existen hallazgos histológicos específicos para hepatotoxicidad por sustancias naturales, por lo que la biopsia hepática no forma parte de los algoritmos para el diagnóstico. La biopsia hepática puede considerarse en caso de que el diagnóstico de lesión hepática por alguna droga no sea contundente y exista otro posible diagnóstico probable que no se haya confirmado por métodos no invasivos y/o que la confirmación del diagnóstico sea esencial para definir la terapia⁴.

Las características histológicas encontradas en casos de injuria hepática por sustancias naturales incluyen hallazgos de hepatitis, necrosis celular, raramente fibrosis, proliferación ductal y colestasis⁷.

Algoritmos de causalidad

Se han desarrollado diversos instrumentos de evaluación de causalidad en las últimas décadas con el fin de objetivizar la valoración de los efectos adversos de los medicamentos convencionales, y que también funciona en caso de productos naturales. La escala que ha demostrado mayor validez y reproducibilidad es la escala de CIOMS/RUCAM (Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)⁸.

CIOMS/RUCAM tiene una sensibilidad del 86%, con una especificidad del 89%, un valor predictivo positivo del 93% y un valor predictivo negativo del 78%. Esta escala fue conceptualizada y desarrollada para la evaluación de un solo fármaco que contenga un producto sintético y puede ser utilizada para la valoración de una sola hierba que contenga múltiples constituyentes químicos, no permite la causalidad de un solo constituyente⁷.

La escala de CIOMS/RUCAM incluye siete apartados: latencia y tiempo de recuperación, factores de riesgo, uso concomitante de medicamentos, exclusión de otras drogas, información previa de hepatotoxicidad por drogas y reexposición. La sumatoria de las variables refleja la probabilidad de causalidad como definitiva, muy probable, probable, posible, poco probable o negativo¹¹.



Productos herbales implicados a hepatotoxicidad

Los suplementos usados para fisicoculturismo y reducción de peso son los productos naturales más comunes que han reportado hepatotoxicidad⁸.

Tabla 5. Agentes naturales causantes de hepatotoxicidad

	Hierba	Uso	Agente tóxico	Mecanismo de toxicidad	Presentación clínica
Hierbas chinas o asiáticas	Jim Bu Huan	Sedante	Lycopodium seratum	Desconocido	Colestasis aguda y crónica (necrosis foccal y fibrosis portal moderada)
	Ma Huang	Pérdida de peso	Efedrina	Inmunológico	Hepatitis aguda fulminante, hepatitis autoinmune (ANA y AMA positivos)
	Paenia	Dermatitis atópica	Desconocido	Desconocido	Hepatitis aguda, falla hepática fulminante
	Dai Saiko To	Inmunoestimulante	Scutellaria	Desconocido	Hepatitis autoinmune
	Sho Saiko To	Enfermedades hepáticas crónicas	Desconocido	Desconocido	Hepatitis aguda o crónica
	Show Wu Pian	Múltiple	Poligonum multiflorum	Desconocido	Hepatitis aguda
Consuela	Symphytum officinale		Alcaloides de pirrolizida	Inhibición de CYP450 mediante toxicidad de alcaloides pirroles	Enfermedad veno-oclusiva no trombótica
Germander	Tencrium chamaedry	Pérdida de peso	Neo-clerodane diterpenoides	Apoptosis del hepatocito	Hepatopatía aguda y crónicas, fibrosis
	Tencrium polium	Antiinflamatorio, antimicrobiano, cicatrizante	Desconocido	Desconocido	Falla hepática fulminante
Celidonia mayor	Chelidonium majus	Dispepsia, síndrome de intestino irritable	Berberina, coptiine, queleritrina, quelidonina	Autoinmunidad idiosincrática	Colestasis crónica con títulos bajo de ANA, fibrosis
Kava	Piper methysticum rizona	Ansiolítico	Kava lactones	Idiosincrática, dosis dependiente	Hepatopatía aguda y crónica, colestasis, falla hepática fulminante
Chaparral	Larrea tridentata	Reducción de peso, antioxidante, tónico, accidente ofídico	Larrea tridentata	Inhibición de la ciclooxigenasa y CYP450	Colestasis, colangitis y hepatopatía crónica



Atractylis y calilepsis	Atractylis gummifera	Antipirético, antiemético, diurético	Atractylosides	Inhibición de la gluconeogénesis mediante interferencia con la fosforilación oxidativa	Hepatitis aguda
	Callilepsis laureola	Múltiples	Atractylosides	Inhibición de la gluconeogénesis mediante interferencia con la fosforilación oxidativa	Hepatitis aguda
Misceláneos	Cáscara sagrada	Laxante	Anthracene glycosides	Desconocido	Hepatitis colestásica
	Cohosh negro	Síntomas menopáusicos		Daño mitocondrial	Hepatitis aguda severa, falla hepática, hepatitis autoinmune
	Aceite margosa	Tonicante	Azadirachza indica	Daño mitocondrial	Síndrome de Reye
	Aceite pnyroyal	Abortivo, pesticida	Menthofuran	Depleción de glutatión mediante metabolitos electrófilos	Falla hepática fulminante
	Palma enana americana	Prostatitis	Serrenoa repens	Desconocido	Hepatitis leve
	Sassafras	Té de hierbas	Sassafras albidum	Desconocido	Hepatocarcinogénesis (animales)
Té verde	Camellia sinensis	Pérdida de peso		Estrés oxidativo	Hepatitis aguda
	Valeriana	Sedante	Valeriana officinalis	Desconocido	Hepatitis leve
Herbalife	Varios	Pérdida de peso, salud general	Bacillus subtilis	Desconocido	Hepatitis aguda
Hidroxy-cut	Varios	Pérdida de peso		Desconocido	Hepatitis aguda, falla hepática aguda
Oxy-Elite Pro	Varios	Pérdida de peso		Desconocido	Hepatitis severa, falla hepática aguda

Abreviaturas: ANA: anticuerpos antinucleares, AMA: anticuerpos antimitocondriales, CYP: citocromo

Interacciones medicamentosas

Se han descrito interacciones entre medicamentos y productos herbales, estos últimos comportándose como inhibidores o inductores de varios citocromos, por lo que el médico tratante debe indagar sobre el uso de productos naturales y la prevención del uso concomitante (ver tabla 5).



Tabla 6. Interacciones medicamentosas entre medicamentos convencionales y productos de origen botánico

Medicamentos	Hierbas	Interacción y consecuencia potencial
Warfarina y aspirina	Danshen (Salvia miltiorrhiza) Dong qua Ajo Papaya Tamarindo Matricaria Gingko biloba Ginseng Hierba del San Juan La garra del diablo	Aumenta INR; riesgo de sangrado Aumenta INR; riesgo de sangrado Aumenta INR; riesgo de sangrado Aumenta INR; riesgo de sangrado Aumenta nivel de aspirina; riesgo de sangrado Disfunción plaquetaria; riesgo de sangrado Disfunción plaquetaria; riesgo de sangrado Disminuye INR; riesgo de trombosis Disminuye INR; riesgo de trombosis Púrpura
Drogas metabolizadas por CYP3A4	Pirrolizidinas Germander	Inductor de CYP3A4; hepatotoxicidad Inductor de CYP3A4; hepatotoxicidad
Ciclosporina	Hierba del San Juan Jugo de uva	Inductor de CYP3A4; riesgo de rechazo Inductor de CYP3A4; riesgo de rechazo
Metrotexate	Hierba del San Juan Echinacea	Aumenta niveles de metrotexate Aumenta hepatotoxicidad
Prednisolona	Ginseng Glicirricina Sho-saiko-to	Adictivo Reduce aclaramiento; hipocalcemia Bajo nivel de prednisolona
Inhibidores de proteasa	Hierba del San Juan Ajo	Inducción de CYP3A4; baja actividad antiviral Inducción de CYP3A4; baja actividad antiviral
Espironolactona	Glicirricina	Bajo nivel de espironolactona
Benzodiazepinas	Kava	Aumenta efectos sedativos
Abreviatura: CYP: citocromo		

Tratamiento

No existe antídoto para el tratamiento de la hepatotoxicidad por hierbas o productos nutricionales de origen botánico, por lo que la suspensión de la noxa es el único factor terapéutico para el manejo de estos pacientes.

En los casos leves se debe evaluar las pruebas de función hepática seriadas, mientras que en casos graves, el paciente debe ser ingresado al hospital para manejo multidisciplinario.

No existe evidencia de efectividad en el uso de otros medicamentos como los corticoesteroides, el ácido ursodesoxicólico y la N-acetyl cisteína para tratar la lesión hepática por sustancias naturales⁷. El uso de corticoesteroides es problemático y requiere cuidado en caso de sospecha por infección por virus de la hepatitis A-C y E, citomegalovirus, virus de



Epstein Barr, Herpes simple y Varicela Zoster. Estos pueden usarse en aquellos casos donde se presentan síntomas de hipersensibilidad como rash, fiebre, edema facial¹⁴

Por otro lado, el uso de ácido ursodesoxicólico en caso de colestasis prolongada puede mejorar los valores de las enzimas hepáticas. Asimismo, no se tiene claro si la lesión hepática por sustancias herbales está asociada con disminución de los niveles de glutatión hepáticos, por lo que se ha intentado utilizar la suplementación con N-acetyl cisteína⁴.

La recuperación clínica es más lenta en los casos de lesión hepática con patrón colestásico que con el patrón hepatocelular¹⁴.

Conclusiones

La evaluación de los casos de hepatotoxicidad por productos naturales debe ser valorada en tres niveles: el médico que reporta el caso procurando obtener toda la información del caso, la agencia que regula los productos y la farmacovigilancia.

El estudio de injuria hepática por sustancias de origen botánico es limitado y actualmente la evaluación de casos es a través de la clínica, los exámenes de laboratorio y la exclusión de otros diagnósticos diferenciales. Puede hacerse uso de la escala de CIOMS/RUCAM para determinar probabilidad de hepatotoxicidad por estas sustancias, siendo esta escala la más utilizada actualmente. La presentación clínica varía desde la elevación de enzimas hepáticas sin sintomatología hasta clínica inespecífica como ictericia, prurito, fatiga, anorexia, náuseas, esteatorrea, fiebre, entre otros. Los criterios de hepatotoxicidad y el patrón de lesión se determinan a partir de la alanina aminotransferasa, la fosfatasa alcalina, y la relación entre ambos, así como la bilirrubina total.

En los casos leves de hepatotoxicidad por sustancias naturales debe evaluarse a través de pruebas de función hepática seriadas, mientras que en casos graves, el paciente debe ser ingresado al hospital para manejo multidisciplinario. No existe antídoto para el tratamiento de la hepatotoxicidad por hierbas o productos nutricionales de origen botánico, por lo que la suspensión de estos es el único manejo definitivo. Además de la lesión hepática directa, se han descrito interacciones entre medicamentos convencionales y productos herbales, por lo que el médico debe indagar sobre el uso de productos herbales y prevenir la utilización concomitante con medicamentos convencionales en los que se ha descrito dichas interacciones.

Abreviaturas

Alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT), valor normal (N), Council for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM), anticuerpos IgM contra virus de hepatitis A (IgM anti-HAV), anticuerpos IgM contra antígeno core del virus de hepatitis B (IgM anti-HBc), anticuerpos contra virus de hepatitis C (Anti-HCV), ARN de virus de hepatitis C (HCV-RNA), anticuerpos IgM contra virus de hepatitis E (IgM anti-HEV), ARN de virus de hepatitis E (HEV RNA), anticuerpos IgM contra citomegalovirus (IgM CMV), anticuerpos IgM contra virus Epstein Barr, anticuerpos IgM contra virus herpes simple (IgM anti-HSV), anticuerpos IgM contra virus herpes zoster (IgM anti-VZV), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), anticuerpos antimicrosomales tipo 1 de hígado y riñón (anti-LKM-1), ultrasonido (US), tomografía axial computarizada (TAC), colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), citocromo P450 (CYP).



Bibliografía

1. Maddukuri, V. & Bonkovsky, H. (2014). *Herbal and Dietary Supplement Hepatotoxicity. Clinical Liver Disease*, 4, 373-82.
2. Stickel, F. (2007). *Slimming at all costs: Herbalife -induced liver injury. Journal of Hepatology*, 47, 444-446.
3. Seeff, L. B., et al. (2015). Herbal Products and the Liver: A Review of Adverse Effects and Mechanisms. *Gastroenterology*, 148, 517-532.
4. Teschke, R., et al. (2013). Clinical and causality assessment in herbal hepatotoxicity. *Expert Opinion On Drug Safety*, 12, 1744-764.
5. Firenzouli, F., et al. (2013). Current issues and perspectives in herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. *Internal and emergency medicine*, 8, 3-5.
6. Lee, W. L. (2003). Drug-Induced Hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 349, 474-85.
7. Teschke, R. & Eickhoff, A. (2015). Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 1-40.
8. Navarro, V. J. & Seeff, L. B. (2013). Liver Injury Induced by Herbal Complementary and Alternative Medicine. *Clinics in Liver Disease*, 17, 715-735.
9. Navarro, V. J. & John, S. R. (2006). Drug-Related Hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 354, 731-739.
10. Teschke, R., et al. (2013). Herbal and Dietary Supplement Hepatotoxicity Herbal and Dietary Supplement Hepatotoxicity. *Annals of Hepatology*, 11-21.
11. Bunchorntavakul, C. & Reddy, K. (2013). Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 37, 3-17.
12. Ma, X., Peng, J. H. & Hu, Y. Y. (2014). Chinese Herbal Medicine-induced Liver Injury. *Journal of Clinical Translational Hepatology*, 2, 170-175.
13. Mengual, E., et al. (2015). Hepatotoxicidad asociada a hierbas y productos nutricionales de origen botánico. *Investigación Clínica*, 56, 320-335.
14. Lozano, M., et al. (2011). Hepatotoxicity in 2011 - advancing resolutely. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 103, 472-479.