

Hepatotoxicidad, suplementos naturistas. Presentación de dos casos clínicos

Mayor M.C. Jorge Dante **Medina-Vázquez**,*

M.C. Dulce María **Aguilar-Mata**,* M.C. Carlos Fernando **Almanza-Méndez***

Hospital Militar Regional de Irapuato. Gto.

RESUMEN

Se presentan casos clínicos de pacientes con síndrome icterico como diagnóstico de ingreso, considerados secundarios a litiasis de vesícula y a hepatitis, respectivamente. En ambos casos se realizó búsqueda de virus hepatotrofos, la cual fue negativa para virus ABC, efectuado segundo interrogatorio encontrando antecedente mediato de ingesta de “suplemento alimenticio naturista” del “polen de abeja” y “Herbalife”, respectivamente. Bioquímicamente los pacientes presentaron datos que sugerían hepatotoxicidad. Se realizó revisión de casos en la literatura internacional, donde se reporta presencia de eventos similares al empleo de productos “naturistas”, ofertados como suplementos alimenticios y que se han considerado como probable origen de hepatotoxicidad en diferentes países. Existe información que debe mantener alerta a la comunidad médica sobre la posibilidad de hepatotoxicidad en pacientes con ingesta de suplementos dietéticos de “tipo naturista”. No es posible establecer una relación de causa absoluta entre los productos ofertados como naturistas y la hepatotoxicidad, pero existen datos clínicos que sugieren podría haberla. El empleo de productos naturistas es de uso indiscriminado y sin supervisión sanitaria, productos utilizados frecuentemente como arte del tratamiento para reducción de peso entre los pacientes.

Palabras clave: Hepatotoxicidad, suplemento alimenticio naturista, herbalife.

Introducción

En relación con los conceptos establecemos las siguientes definiciones:

- **Hepatotoxicidad:** Daño hepático causado por fármaco y otros químicos.

Hepatotoxicity, herbal supplements. Presentation of two cases

SUMMARY

We present clinical case of patients with icteric syndrome as admission diagnosis, considered secondary to litiasis and hepatitis respectively. In both cases, the virus searches hepatotrophic witch was negative for virus ABC, made history by finding second interrogation mediate intake of natural dietary supplement in “bee pollen” and “Herbalife” respectively. The biochemical data that suggested patients had hepatotoxicity. A review of cases in the literature, where reports of events similar to the use of “natural”, and offered as dietary supplements that have been considered as a likely source of hepatotoxicity in different countries. There is information that must remain alert to the medical community about the possibility of hepatotoxicity in patients with intake of dietary supplements from “natural rate”. It is not possible to establish and absolute causal relationship between the products offered as natural and hepatotoxicity, but clinical data suggest that there may be. The use of natural products is indiscriminate and unsupervised use sanitary products used frequently as part of treatment for weight reduction among patients.

Key words: Hepatotoxicity, natural food supplement, herbalife.

- **Reacciones adversas a fármacos:** Efectos adversos no deseados que se presentan con dosis profilácticas o terapéuticas.
- **Respuesta adaptativa:** Medicación de pruebas de función hepática por efectos de fármacos.
- **Concepto de enfermedad hepática inducida por fármacos:** Daño hepático confirmado histológicamente.

* Médicos Internos del Hospital Militar Regional de Irapuato. Gto.

Correspondencia

Dr. Jorge Dante Medina-Vázquez

Gastroenterólogo clínico adscrito a la planta del Hospital Militar Regional de Irapuato, Guanajuato, Hospital Militar Regional. Blvd Solidaridad 8169 Irapuato, Gto. Tel. (01462) 6261234.

Correo electrónico: dante_medinav@hotmail.com

Recibido: Julio 27, 2010.

Aceptado: Noviembre 10, 2011.

La hepatotoxicidad representa 5% de casos de hepatitis aguda y 10% de casos de hepatitis severa, su presentación es en una variedad de síndromes clínicos que pueden ser producidos con un solo fármaco. Se conocen hasta el momento factores que predisponen como: Edad, género, factores genéticos, reacciones farmacológicas previas, uso concomitante de otros fármacos, además de factores individuales para desarrollar patología hepática por fármacos como etilismo, enfermedad hepática preexistente y las enfermedades crónicas concomitantes.¹

La toxicidad causada por diferentes sustancias con frecuencia se debe a su transformación en metabolitos reactivos tóxicos (principalmente por el citocromo P450 hepáticos). Por lo general, estos metabolitos reactivos pueden ser fácilmente detoxificados por diferentes sistemas de protección, en particular la conjugación con glucurónido y las epóxido hidrolasas. Cuando estos mecanismos son insuficientes, los metabolitos reactivos pueden unirse de forma covalente con determinados constituyentes de los hepatocitos y provocar la muerte celular, al interferir en la homeostasis celular o al desencadenar reacciones inmunológicas, con la consiguiente aparición de hepatitis tóxicas. La forma de afección se divide en tres formas según el daño hepático:

- La afección hepática aguda citolítica.
- La afección hepática aguda colestásica.
- La afección hepática aguda mixta.

Aunque en ocasiones el daño es tal que puede condicionar hepatitis fulminante,² las formas citolíticas son especialmente graves y pueden evolucionar de forma insidiosa hacia una cirrosis. Se toman en cuenta criterios bioquímicos para determinar el tipo de daño producido, como son las actividades séricas de la alanina aminotransferasa, la actividad sérica de la fosfatasa alcalina y su cociente R. En el mecanismo de daño hepático a nivel celular secundario a fármacos o químicos, se conoce tres vías de desarrollo, la primera es el daño directo por hepatotoxinas y metabolitos reactivos, el segundo es el estrés oxidativo y un tercero donde involucran mecanismos inmunológicos. Dentro de la patogenia del daño hepático se ha señalado como activadora a las células estrelladas activadas que participan en la contractilidad vascular y vasorregulación hepática por medio de la expresión de proteínas contráctiles del citoesqueleto, receptores para endotelina-1, producción autocrina de endotelina-1 y otros estímulos contráctiles: tromboxano a₂, pgf_{2a}, adrenomodulina y sustancia p. Es de acuerdo con la respuesta inflamatorio local desencadenada por estas citotoxinas que la manifestación clínica puede variar entre cada paciente.

El abordaje diagnóstico de hepatotoxicidad se lleva a cabo ante la sospecha clínica, relación de temporalidad, exclusión de otras enfermedades, pruebas de laboratorio diagnósticas específicas y la biopsia hepática. De esta manera documentada, los doctores Schoeppfer y Etinav realizaron un seguimiento con toma de biopsia de los pacientes con hepatotoxicidad, empleando criterios internacionales para

los trastornos hepáticos inducidos por fármacos, llegando a la conclusión de casos con lesión hepática en relación definitiva con hepatotoxicidad por Herbalife (con base en reacciones positivas de un segundo reto).³⁻⁵

Casos clínicos

Caso 1

Femenino 59 años de edad, con carga genética por hipertensión arterial y diabetes mellitus, residente de Guanajuato, Gto, habitación tipo urbana, alimentación buena en cantidad y regular en calidad, hemotipo B+, presentó viruela durante la infancia, HAS de 10 años de diagnóstico, tratada con Captopril 50 mg cada 12 horas, hidroclorotiazida 12.5 mg cada 12 h. Metoprolol 50 mg cada 24 h insuficiencia venosa superficial de 10 años de diagnóstico, sin tratamiento actual, migraña de 20 años de diagnóstico con tratamiento sintomático de 25 mg indometacina. Toxicomanías, hemotransfusiones y cirugías negativas. Quien presenta síndrome doloroso abdominal de ocho días de evolución en epigastrio que se irradia a región lumbar, postprandial, relacionado con el consumo de alimentos grasos e irritantes, acompañándose con náuseas, vómito de contenido biliar, escalofríos, astenia y adinamia, disminuye al administrar butilhioscina y metamizol indicado por facultativo particular al establecer diagnóstico por clínica, coledocolitiasis.

A la exploración física se encuentra con hipertensión arterial con tensión arterial de 150/90, ictericia de tegumento +++, abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo, dolor a la palpación profunda en hipocondrio derecho, ruidos peristálticos normales, extremidades inferiores con insuficiencia venosa superficial.

Ultrasonido de hígado y vía biliar reporta sólo engrosamiento de pared de vesícula sin dilatación de la vía biliar intra y extrahepática.

Los estudios de laboratorio se presentan en el *cuadro 1*.

Caso 2

Masculino de 14 años de edad, con carga genética para diabetes mellitus e hipertensión arterial, cáncer de próstata. Residente de Irapuato, Gto. Habitación tipo urbana, alimentación adecuada en cantidad, deficiente en calidad, hábitos higiénicos deficientes, inmunizaciones completas para su edad. Hace tres meses presentó síndrome icterico diagnosticándole por clínica hepatitis A, sin confirmación por serología. Alergias, traumatismos, cirugías y hemotransfusiones negativas.

Quien ingresa por presentar síndrome icterico y síndrome doloroso abdominal de 12 días de evolución caracterizado por vómito de contenido biliar, fiebre no cuantificada, dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho que aumenta con la ingesta de alimentos irritantes y bebidas gaseosas y disminuye con las evacuaciones, presencia de acolia y coluria, así como ictericia de tegumentos(+++).

A la exploración física se encuentra paciente obeso IMC 28.98, escaleras ictericas (+++), abdomen blando y depresi-

Cuadro 1. Estudios de laboratorio. Caso 1.

Leucocitos	30/11/2008 6.21	01/11/2008 3.9	02/11/2008 5.23	03/11/2008 5.5	13/11/2008 6.2	11/12/2008 66.2
Tp	30/11/08 11.7	03/11/08 12.0	13/11/08 12.0	11/12/08 12		
Albumina	30/11/08 4.56	03/11/08 4.6	13/11/08	11/12/08		
Bil. Tot	4.79	9.65	2.92	1.54		
Bil. Dir	4.11	5.27	1.41	0.71		
Bil. Ind	.68	4.38	1.51	0.83		
AST	1356	499	71	40		
ALT	1457	550	163	33		
F.Alc.	990	795	354			

Perfil Viral para hepatitis A, B, C Negativos.

Cuadro 2. Estudios de laboratorio. Caso 2.

Leucocitos	17/11/2008 5130	13/01/2009 6300		
TP	13/01/2009 12.2''			
Albumina	17/11/08	13/01/09	16/01/09	18/01/09
Bil. Tot	8.0	5.4	5.1	4.8
Bil. Dir	5.5	14.5	9.4	4.86
Bil. Ind	5.5	10.17	6.6	3.26
AST	2.5	4.38	2.75	1.26
ALT	912	581	751	147
A.Alc	1086	891	681	491
	116	185	696	502

ble, doloroso a la palpación media de marco cólico, hígado palpable 3 cm por debajo del reborde costal derecho, ruidos peristálticos normales en intensidad y disminuidos en frecuencia.

El ultrasonido de hígado y vía biliar sin alteraciones evidentes. Los estudios de laboratorio se presentan en el *cuadro 2*.

Análisis de casos

Se inicia el estudio de padecimiento de cada caso abordando como síndrome icterico. Se inició la depuración de la lista de posibles causas en cada caso en particular. En el caso de la primera paciente se buscó intencionadamente litiasis vesicular, por el diagnóstico proporcionado previamente a la paciente fuera de este hospital. En el otro caso se realizó búsqueda de hepatitis por virus, la cual fue negativa, en ambos casos, la evolución fue de un cuadro de colestasis sin evidencia de proceso obstructivo. Una vez que en colaboración con la Jurisdicción sanitaria de la Secretaría de Salud del estado se establecieron marcadores para hepatitis ABC negativos. En reinterrogatorios se encontró la ingesta en el primer caso de un producto denominado "polen" desde aproximadamente 20 días previos al inicio del cuadro, producto

que se oferta, según la etiqueta como complemento alimenticio, y no es claro el contenido que se expresa en la misma etiqueta. En el caso número dos el paciente estaba recibiendo desde aproximadamente 15 días un preparado de Herbalife que se sirve como licuado, recomendado para bajar de peso. El producto se oferta como suplemento alimenticio, especificando no ser medicamento, con la nota aclaratoria de "su uso es responsabilidad de quien lo emplea y quien lo recomienda". En la revisión del contenido se exponen sólo nombres de aparentes plantas que se combinan para lograr el propósito de disminuir de peso.

En la revisión de hepatotoxicidad se explica que la respuesta de toxicidad puede presentarse desde los cinco días de exposición inicial hasta los 90 días. En ambos casos se consideró como una posibilidad. La mejoría ante la suspensión de la ingesta, sin encontrar otro origen de la colestasis, ya que se buscó intencionadamente ingesta de medicamentos hepatotóxicos, bebidas alcohólicas o algún virus hepatotrófico nos hizo considerar la relación entre la ingesta de estos productos y la hepatopatía.

Actualmente ambos pacientes se encuentran en seguimiento de manera ambulatoria por el Servicio de Gastroenterología, con una evolución hacia la mejoría completa de la función hepática. Considerando el riesgo de reexposición a esos productos no se ha completado la investigación, como lo realizaron en otros reportes de la literatura internacional, donde exponen nuevamente a los pacientes a esos productos reapareciendo la sintomatología hepática, ya que consideramos es un riesgo innecesario. El diagnóstico considerado establecido fue:

a) Hepatotoxicidad

- **Medicamentos.** No encontramos evidencia de ingesta de medicamento hepatotóxico, interrogado de manera dirigida.
- **Medio de contraste.** Ninguno de los pacientes había sido expuesto a medio de contraste.

- **Toxinas.** La combinación de productos en los preparados consumidos por los pacientes podría estar condicionando la exposición a toxina no identificada. Es necesaria una investigación química más exhaustiva para descartar esta posibilidad
- **Agentes químicos orgánicos e inorgánicos.** Se expresan nombres científicos de la herbolaria utilizada para la integración de los productos en cuestión, es necesario completar una investigación bioquímica de cada uno y de la combinación de ésta para determinar qué agentes químicos se producen que pudieran condicionar hepatotoxicidad en pacientes susceptibles.

b) Cirrosis:

- No existen ningún patrón bioquímico que nos lleve a considerar esta patología.

c) Hepatitis:

- **Viral.** Se descartaron para virus ABC, aunado a no existir, aparentemente factores de riesgo para considerar vía de contagio.
- **Autoinmune.** No se puede descartar de manera absoluta, aunque en este momento la evolución de ambos pacientes nos ayuda a considerar descartarla.
- **Alcohólica.** No hay exposición a este agente documentado en ninguno de los casos.
- **Colangitis, coledocolitiasis, carcinoma colecistitis y pancreatitis.** No se encontró evidencia clínica, bioquímica o por estudios de gabinete que nos hagan considerarlas como diagnóstico en el cuadro agudo que presentamos.

Diagnóstico fisiopatológico

El origen de la patología pudo ser de tipo hepatotóxico, ya que la paciente presenta datos de laboratorio de citolisis hepática, colestasis, que explica la ictericia evidente. El daño hepático mixto es el más común en los eventos hepatotóxicos y conlleva buen pronóstico, con la instalación oportuna de manejo médico.

Diagnóstico Nosológico

Hepatotoxicidad: El diagnóstico integral se establece de la siguiente manera: Ambos pacientes refieren como antecedente la ingesta de suplementos alimenticios naturistas, presentando daño hepático citolítico y colestásico, mostrando en ambos casos serología viral negativa, ni evidencia de imagenología de obstrucción biliar, como principales sospechas diagnósticas, y sin otro antecedente de importancia, orientando hacia la toxicidad hepática producida probablemente por los “productos naturistas” ingeridos, esta consideración se basa en la revisión de la literatura internacional en la actualidad.

Revisión

Se ha documentado en la literatura internacional la prevalencia de casos de hepatotoxicidad producida por productos naturistas consumidos para perder peso y suplementos alimenticios, en los cuales se ha reportado que sustancias contenidas en éstos causan daño hepático de tipo citolítico, colestásico o mixto, o inclusive se han dado a conocer casos en los que el paciente llega a la falla hepática fulminante llevándolo a la muerte, lo cual se evidencia en los estudio citopatológicos que se llevaron a cabo, los cuales reportaron inflamación del parénquima hepático y de los ductos biliares, así como infiltrado eosinofílico, en algunos casos en los cuales había remisión del proceso, se pidió a algunos pacientes que consumieran nuevamente el producto en estudio, causando la reincidencia del proceso patológico. Algunas de estas sustancias se han identificado como efedrina o pseudoefedrina, así como el té verde, que ya han sido identificados como hepatotóxicos y en algunos países restringiendo su uso. Se menciona también la evidencia de contaminación de ciertos de estos productos con bacterias hepatotóxicas que causaron un daño similar en los consumidores de los mismos.

No es posible establecer una relación de causa absoluta entre los productos ofertados como naturistas y la hepatotoxicidad, pero existen datos clínicos que sugieren podría haberla. El empleo de productos naturistas es de uso indiscriminado y sin supervisión satinaría en nuestro país, productos utilizados frecuentemente como parte del tratamiento para reducción de peso entre los pacientes.

Schoeppfer y Etinav realizaron un seguimiento con toma de biopsia de los pacientes con hepatotoxicidad, empleando criterios internacionales para los trastornos hepáticos inducidos por fármacos, de los 22 casos por ellos revisados determinaron 5 con lesión hepática en relación definitiva con hepatotoxicidad por Herbalife (con base en reacciones positivas de un segundo reto), 13 tuvieron una probable relación y cuatro posiblemente estuvieron relacionados.^{3,4} Sin embargo, en nuestro país no se han documentado este tipo de casos, por lo que la ingesta de este tipo de suplementos es indiscriminada, sin saber del riesgo que conlleva su uso.

Comentario final

El objetivo primordial de la presente revisión es de documentar casos presentados en nuestro país. Durante la formación como gastroenterólogo clínico, me tocó participar en la atención de cinco pacientes (dos en el Hospital Central Militar y tres en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán), con hepatopatía de características colestásicas que no logramos establecer diagnóstico definitivo como origen de la hepatotoxicidad de pacientes, en los cuales la única relación entre los cinco fue la ingesta de productos naturistas. En la investigación de la literatura al respecto no se encontraron muchas revisiones de este tipo de casos en nuestro país.

Estamos conscientes de que la respuesta presentada por los pacientes podría ser considerada como idiosincrática a un grupo susceptible, así también factores ambientales que pueden favorecer la presentación de estos cuadros. La sensibilización del paciente por el tiempo de exposición a hepatotóxicos también podrá explicar la respuesta bioquímica que se presentó en estos pacientes.

No existe aún una determinación específica que compruebe que el contenido de estos productos “naturistas” sea el causal de daño hepático, solamente en algunos la presencia de pseudoefedrina, efedrina, llevando a considerar que independientemente de la predisposición metabólica o sensibilización hepática del paciente que ingiere estos productos, podrían existir metabolitos secundarios no estudiados en laboratorio, metabolitos que condicionen este daño hepático.

Es importante tomar en cuenta este tipo de padecimientos ante la presencia de pacientes con síndrome icterico, que no tienen un claro origen del daño hepático. Así también en el consejo médico al que muchos pacientes acuden a los diferentes escalones sanitarios en relación con la ingesta de estos productos, sobre todo con la finalidad de bajar de peso entre el personal de militares en activo, informarles en base a la susceptibilidad, que pudieran presentar para una respuesta hepatotóxica, así como enfatizar que de consumir estos

productos se deben eviten otras sustancias hepatotóxicas conocidas como paracetamol, antimicóticos, antibióticos o las bebidas alcohólicas de cualquier tipo.

Pretendemos por medio de la presente revisión que sea de utilidad para nuestro trabajo médico y, asimismo, fortalecer la información estadística en la base de datos de la Revista de Sanidad Militar.

Referencias

1. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-6.
2. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Christopher D., Corless L, Ham JM, Schwartz JM, Orloff SL. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 2003; 138: 852-8.
3. Elinav E, Pinsky G., Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E, Keinan-Boker L, Broide E, Ackerman Z, Kaluski D. Association between consumption of Herbalife® nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 2007; 47(4): 514-20.
4. Schoepfer A, Engel A, Fattinger K, Marbet U, Cribiez D, Reichen J, Zimmermann A, Oneta C. Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife® products. *J Hepatol* 2007; 47(4): 521-6.
5. Stickel F, Droz S, Patsenker E, Bögli-Stuber k, Aebi B, Lei S. Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife® nutritional supplements contaminated with bacillus subtilis. *J Hepatol* 2006; 50(1): 111-17.

