



Original/*Pediatría*

Hepatotoxicidad y consumo de productos de herboristería en la población pediátrica

Esther Ocete-Hita^{1,2,3}, M.^a José Samerón-Fernández¹, Jose Manuel González Gómez⁴,
Emilia Urrutia Maldonado¹, María Salmerón Ruiz⁵, Angela Ruiz-Extremera^{1,2,3} y Javier Salmerón^{1,2,3}

¹Complejo Hospitalario Universitario de Granada. ²Universidad de Granada. ³CIBERehd. ⁴Hospital Materno Infantil de Málaga. ⁵Hospital Universitario La Paz, Madrid (España).

Resumen

El consumo de productos de herboristería es debido principalmente a la percepción de que al ser “naturales”, solo pueden ser beneficiosos y carecen de riesgos para la salud. Sin embargo, las propiedades de los mismos están escasamente estudiadas y contrastadas.

Se presentan cuatro episodios de hepatotoxicidad por productos naturales en tres niños, analizándose sus características epidemiológicas y clínicas. Se hace especial hincapié en la importancia de una correcta anamnesis para la sospecha diagnóstica.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:652-655)

DOI:10.3305/nh.2015.32.2.8853

Palabras clave: *Hepatotoxicidad. Productos de herboristería. Niños. Hepatitis tóxica.*

HEPATOTOXICITY FROM THE CONSUMPTION OF HERBALIST PRODUCTS BY A PAEDIATRIC POPULATION

Abstract

The consumption of herbal products is mainly due to the perception that being “natural” can only be beneficial and without risk to health. However the properties thereof are poorly studied and proven.

Four episodes are presented of hepatotoxicity from the consumption of herbal products, by three children. We analyse the epidemiological and clinical characteristics of these products, and stress the importance of proper anamnesis for accurate diagnosis.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:652-655)

DOI:10.3305/nh.2015.32.2.8853

Key words: *Hepatotoxicity. Herbal products. Children. Hepatitis toxic.*

Introducción

Las enfermedades hepáticas de la infancia tienen como causa más frecuente las infecciones virales y no tóxico-medicamentosa como ocurre en el adulto. El hígado del niño, en teoría, está más protegido que el de los adultos frente a hepatotoxinas debido a la mayor cantidad de glutatión (principal componente de las vías detoxificantes) e hipertrofia de algunas vías metabólicas como la sulfatación, que pueden compensar el déficit madurativo de otras como la glucuronoojugación¹.

Correspondencia: Esther Ocete Hita.
Hospital Materno Infantil.
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Av. de las Fuerzas Armadas 2.
18014 Granada, España.
E-mail: estherocete@ugr.es

Recibido: 18-II-2015.
Aceptado: 24-V-2015.

No obstante, hay determinadas sustancias cuya probabilidad de producir lesión hepatotóxica disminuye con la edad como es el caso de: Ac. valproico, paracetamol, ciclosporina y vincristina².

La medicina alternativa incluye un grupo heterogéneo de prácticas que son utilizadas con gran frecuencia en la población general con un crecimiento importante en países desarrollados en los últimos años. En el marco de la medicina alternativa, el consumo de productos botánicos es el que mayor auge ha alcanzado y el que mayor incremento ha experimentado en las últimas décadas³, estimándose una prevalencia actual entre un 18,6 y el 37% con amplias variaciones entre distintos países y tipos de estudios⁴.

Este aumento en el consumo de productos herbales es debido principalmente a la percepción de que al ser “naturales” sólo pueden ser beneficiosos y carecen de riesgos para la salud. Sin embargo, aunque hoy día sabemos que las sustancias de origen vegetal no carecen de efecto biológico, las propiedades de las mismas están escasamente estudiadas y contrastadas⁵.

Pacientes y método

Los pacientes descritos pertenecen al Registro español de hepatotoxicidad en la población pediátrica¹. Este Registro comenzó a funcionar en el año 2008 y tiene recogidos en la actualidad un total de 70 casos de toxicidad hepática en la infancia.

La información de cada paciente incluye datos sobre:

- Variables demográficas
- Características del tratamiento al que se imputa la reacción, medicación concomitante
- Curso del episodio. Variables de laboratorio durante la reacción, hasta la eventual resolución y/o cada 6 m. desde el inicio.
- Datos histológicos si procede
- Exclusion de causas alternativas

La interpretación de los datos de laboratorio se correlacionarán con las lesiones anatómo-patológicas, según los criterios establecidos en la Conferencia Internacional de Consenso celebrada en 1990^{5,6} en:

1. Lesión hepatocelular: incremento aislado de ALT dos veces superior al límite de la normalidad o actividad de ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad mayor a 5. En los niños como la FA esta elevada por la fracción ósea, hay que usar la isoenzima hepática de la fosfatasa alcalina.
2. Lesión colestásica: incremento aislado de FA superior a dos veces el valor normal o ALT/FA inferior a dos.
3. Lesión mixta: ALT elevada, incremento de FA y ALT/FA mayor a dos pero inferior a cinco.

En todos los casos remitidos al registro se evalúa la causalidad, primero por juicio clínico y posteriormente mediante la aplicación de la escala *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS/RUCAM)*^{8,9}.

Con estas consideraciones previas, hemos detectado un total de 4 reacciones hepatotóxicas secundarias a productos de herboristería en tres pacientes lo que corresponde a un 5,7% de los casos del registro.

Los productos implicados han sido anís verde, anís estrellado y cola de caballo. En el caso del anís verde, se produjo una reexposición accidental por el desconocimiento previo de la causa de la hipertransaminasemia.

Descripción de los enfermos

Caso 1

Se trata de un niño de dos meses de edad que consulta en el servicio de urgencias hospitalarias por rechazo de las tomas en las 24 horas previas. En la

exploración física no se encuentran datos de interés. En la anamnesis se registra la ingestión, en los 20 días previos, de una infusión con “*cola de caballo*”. Se trata de un niño sin antecedentes personales ni familiares de interés que recibe la infusión por estreñimiento y dispepsia. En la analítica realizada en el momento de la consulta los únicos hallazgos patológicos son la presencia de una cifra de GPT de 10,3 XLSN y de GOT de 18,3 LSN. Tras descartar razonablemente otras causas de aumento de transaminasas se cataloga esta reacción hepatotóxica como *posible* según la escala diagnóstica de CIOMS. El enfermo permanece con enzimas hepáticas elevadas durante 60 días.

Caso 2 y 3

Se trata de un niño de 6 años de edad que consulta por vómitos mucosos, rinorrea e impresión subjetiva por parte de la madre de pérdida de peso en los últimos días. En la analítica realizada en este momento destaca la presencia de un GPT de 9,5 LSN, GOT 6,2 LSN. Precisa ingreso durante 48 horas por la no tolerancia hídrica y es dado de alta con diagnóstico de probable hepatitis de etiología vírica y seguido en consulta de hepatología pediátrica hasta normalización de transaminasas que ocurre a los 30 días. Se cataloga como probable hepatitis de etiología vírica.

A los cuatro meses consulta en el servicio de urgencias por un cuadro clínico semejante al del ingreso anterior. En la anamnesis realizada se detecta la ingestión de un compuesto comercial de venta libre en supermercados con menta, manzanilla y anís verde. Refiere la madre que esta infusión se la ha ofrecido por presentar vómitos esporádicos al estar cursando un proceso respiratorio de vías altas. Indagando en este tema, en el ingreso anterior también había ingerido este mismo compuesto. En esta ocasión llevaba 5 días tomando la infusión, cree recordar que en el episodio previo lo ingirió durante 7-10 días.

La analítica muestra una GPT de 22,5 LSN y GOT de 17,5 LSN. Este aumento de transaminasas permanece durante 40 días. Tras descartar otras causas de hepatitis se cataloga como reacción hepatotóxica *altamente probable o definida*.

En este caso, en el que la reproducción de los síntomas tras reexposición al mismo preparado apoya fuertemente el diagnóstico, ha sido considerado el anís verde como probable responsable de la reacción tóxica por ser este el único con hepatotoxicidad potencial demostrada de los compuestos presentes en la infusión.

Caso 4

Se trata de un niño de 4 meses de edad que consultaba en el servicio de urgencias por decaimiento. En la anamnesis se registra la ingestión de anís estrellado comprado en herboristería desde 14 días antes indicado

para aliviar los “cólicos del lactante”. En los exámenes complementario destaca la existencia de hipoglucemia (50 mg/dl) con disminución de actividad de protrombina (22%) e hipertransaminasemia (GPT 20,3 xLSN, GOT 17,5 XLSN). Se ingresa para estudio en el que se descartan razonablemente las causas infecciosa y metabólicas de insuficiencia hepática. Se produce una recuperación de las enzimas hepática en 2 meses. Se cataloga por la escala de CIOMS de reacción hepatotóxica *probable* por anís estrellado.

Tarda en normalizar las transaminasas 2 meses.

Discusión

Muchos son los factores que pueden contribuir a la hepatotoxicidad de los productos de herboristería: el efecto tóxico de la/s sustancia/s del mismo, la falta de identificación del producto y de sus componentes, la selección de una parte errónea de la planta, el almacenamiento inadecuado, la contaminación de las plantas por productos químicos, metales pesados o microorganismos, la adulteración durante la producción y la falta o el mal etiquetado de los productos. Por lo tanto, establecer el diagnóstico de hepatitis tóxica por uso de productos de herboristería, muchas veces de consumo no reconocido, es complicado⁷.

El daño hepático asociado a fármacos convencionales es un efecto identificado desde hace tiempo y valorado por el personal prescriptor en el momento de la toma de decisiones farmacoterapéuticas. Sin embargo, en el caso los productos naturales, su identificación como causa de hepatotoxicidad es relativamente reciente, lo que favorece que sea un problema escasamente considerado e investigado. En este sentido, algunos productos fitoterapéuticos se han asociado con la aparición de hepatitis aguda y hepatitis crónica, colestasis, lesiones vasculares e incluso fallo hepático y cirrosis. Además, las alteraciones hepáticas por estos productos son difíciles de diagnosticar. Por ello, la prevención de la utilización y la identificación temprana resulta clave en el control y el tratamiento de estos problemas.

El consumo de remedios naturales está muy extendido y va aumentando en los últimos años. La consideración general, basada principalmente en conceptos tradicionales, les otorga una serie de beneficios y les exime de efectos nocivos. Sin embargo numerosas aportaciones en la bibliografía alertan del potencial hepatotóxico de estas sustancias^{4,8-10}

El considerado como “patrón oro” para el diagnóstico de hepatotoxicidad es la reaparición de las alteraciones clínico-biológicas tras la reexposición al fármaco (*rechallenge*)^{11,12}. Sin embargo, por razones éticas, no está indicado volver administrar de forma voluntaria una sustancia sospechosa de causar hepatotoxicidad, a fin de demostrar de forma más fiable la causabilidad. En nuestra serie ha existido reexposición en 1 paciente, las sustancia implicada ha sido anís ver-

de. El principal motivo de reexposición accidental ha sido la falta de reconocimiento del primer episodio como lesión hepatotóxica y el erróneo establecimiento de hepatitis de causa viral sin datos objetivos que lo sustenten. Se comprobó un mayor ascenso de ALT y un intervalo más corto entre exposición e inicio de síntomas en la reexposición. La reexposición involuntaria ocurrida es un hecho evitable y potencialmente grave.

El diagnóstico de causabilidad, tras la adecuada sospecha clínica, se debe establecer con la ayuda de escalas diagnósticas que valoran una serie de datos objetivos mediante una puntuación numérica y establecen distintas categorías de probabilidad. De todas las desarrolladas por distintos grupos son la escala de CIOMS/RUCAM⁵ y la de María y Victorino¹³ las más utilizadas. Ambas valoran los datos existentes en 6 apartados con un sistema de puntuación final con el que se establecen diferentes categorías de sospecha. Ninguna de las escalas referidas están validadas para la población infantil siendo prioritario un método de diagnóstico pediátrico más acorde con esta población.

Hemos utilizado la escala de CIOMS/RUCAM por ser un procedimiento establecido en consenso internacional y haber demostrado en varios estudios realizados en adultos una mayor capacidad para diferenciar las distintas categorías de sospecha y mayor consistencia con el juicio clínico realizado por los hepatólogos en adultos¹⁴

El creciente consumo de plantas medicinales, los riesgos e incertidumbres acerca de sus efectos farmacológicos y la posibilidad de aparición de interacciones con otros medicamentos deben hacer cambiar nuestra mentalidad sobre el modo de registrar el consumo de estos productos en la historia clínica y su consideración como posibles causantes de efectos adversos. Es más, la posibilidad de llegar a detectar los episodios de hepatotoxicidad secundarios a sustancias hercales dependerá en gran medida de la sospecha clínica y la correcta anamnesis realizada tanto en la población adulta como en la pediátrica.

Creemos que el conocimiento de que los productos de herboristería, lejos de ser inocuos, pueden ocasionar efectos adversos, debe animarnos a transmitir prudencia a nuestros pacientes en el consumo de estas sustancias.

Referencias

1. Ocete Hita E, Martín García JA, Giménez Sánchez F, Flores González JC, Abril Molina A, Salmerón Escobar J, et al. Hepatotoxicity due to drugs or natural products in children. *An Pediatr (Barc)* 2013 Apr;78(4):248-259.
2. Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KM, Schuemie M, Rossi F, Stricker BH, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in Vigibase. *Br J Clin Pharmacol* 2010 Nov;70(5):721-728.
3. Teschke R, Genthner A, Wolff A, Frenzel C, Schulze J, Eichhoff A. Herbal hepatotoxicity: analysis of cases with initially reported positive re-exposure tests. *Dig Liver Dis* 2014 Mar;46(3):264-269.

4. Licata A, Macaluso FS, Craxi A. Herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. *Intern Emerg Med* 2013 Feb;8(1):13-22.
5. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993 Nov;46(11):1323-1330.
6. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990 Sep;11(2):272-276.
7. Teschke R, Schwarzenboeck A, Eickhoff A, Frenzel C, Wolff A, Schulze J. Clinical and causality assessment in herbal hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2013 May;12(3):339-366.
8. Garcia-Cortes M, Borraz Y, Lucena MI, Pelaez G, Salmeron J, Diago M, et al. Liver injury induced by "natural remedies": an analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig* 2008 Nov;100(11):688-695.
9. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Jan;37(1):3-17.
10. Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements. *Semin Liver Dis* 2014 May;34(2):172-193.
11. Teschke R, Frenzel C, Schulze J, Schwarzenboeck A, Eickhoff A. Herbalife hepatotoxicity: Evaluation of cases with positive reexposure tests. *World J Hepatol* 2013 Jul 27;5(7):353-363.
12. Costero Pastor B, Diaz Barroso B, Taberner da Veiga S, Castanos-Mollor R, Poves Martinez E, Leal Berral JC, et al. Severe hepatitis with cytolysis pattern caused by amoxicillin-clavulanate]. *Rev Esp Enferm Dig* 2000 Jul;92(7):472-473.
13. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997 Sep;26(3):664-669.
14. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010 Aug;52(2):730-742.