

Artículos Originales

Gastroenterología

Nº 10

Wissam Bleibel
Virginia, EE.UU.

Pág. 1

Encefalopatía hepática

Chan Sup Shim
Seúl, Corea del Sur

Pág. 4

**Inyección endoscópica de
toxina botulínica: beneficios
y limitaciones**

Pilar Codoñer Franch
Valencia, España

Pág. 7

**Incremento de las poliaminas
en niños obesos**

Jorge Oliver
Godoy Cruz, Argentina

Pág. 9

**El consumo de hierbas medicinales
como causa de hepatotoxicidad**

Wissam Bleibel

Department of Medicine Digestive Health Centre of Excellence, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia, EE.UU.

Al-Osaimi A

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia, EE.UU.

La enteroscopia asistida por balón demostró ser útil y segura para el diagnóstico y para dirigir el tratamiento de las estenosis del intestino delgado.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Un porcentaje elevado de pacientes con hepatopatía crónica progresarán hacia la cirrosis con la consiguiente hipertensión portal. La encefalopatía hepática (EH) es una complicación recurrente de la hipertensión portal que resulta difícil de tratar. El cuadro afecta del 30% al 45% de los sujetos con cirrosis, en tanto que un porcentaje mucho más elevado de pacientes presenta un nivel mínimo de encefalopatía. La EH es un síndrome de disfunción cerebral reversible en gran medida, que se debe a la insuficiencia hepática aguda o crónica o a los cortocircuitos portosistémicos de gran magnitud. Este cuadro se presenta con diferentes trastornos neurológicos que varían entre la disfunción cerebral mínima o subclínica y el coma.

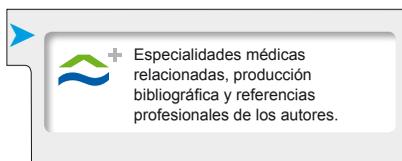
Las toxinas absorbidas desde el tracto gastrointestinal o producidas como consecuencia del metabolismo normal son eliminadas en forma eficaz en el hígado. Con la progresión de la hipertensión portal, la sangre es

forzada a salir del hígado mediante los cortocircuitos portosistémicos, con lo cual las toxinas se vierten a la circulación sistémica. Además, el hígado cirrótico tiene una alteración histológica que resulta en una disminución de su capacidad funcional. Dichos factores generan un aumento del nivel de toxinas sistémicas que interfieren con la función de las células cerebrales y se manifiestan como EH progresiva.

El amoníaco fue una de las primeras neurotoxinas detectadas en pacientes con EH. En perros de laboratorio con hiperamonemia arterial inducida se observa agresividad, irritabilidad y convulsiones. En estudios clínicos se demostró que los pacientes con EH presentan niveles elevados de amoníaco. Las bacterias colónicas producen la mayor parte del amoníaco como resultado del catabolismo de proteínas, incluida la glutamina. En presencia de hipertensión portal, el amoníaco sortea el hígado para alcanzar la circulación sistémica, desde donde llega al sistema nervioso central (SNC). En diferentes estudios se demostró que el amoníaco es tóxico para las neuronas y los astrocitos, las células gliales del SNC implicadas en el mantenimiento y la nutrición neuronal. El nivel intracelular

elevado de glutamina genera un aumento del volumen de los astrocitos con el consiguiente edema cerebral y deterioro de las funciones neuropsicológicas. Además, muchos compuestos químicos tóxicos generados por la flora entérica potencian el efecto neurotóxico del amoníaco, con lo cual se propuso una teoría multifactorial para la EH. Las características y la presentación clínica de la EH varían entre el deterioro cognitivo subclínico y el coma manifiesto. Los trastornos del patrón diurno de sueño constituyen un hallazgo temprano y frecuente relacionado con la alteración de la secreción de melatonina. En presencia de niveles más graves de EH, el deterioro cerebral puede presentarse con bradicinesia, asterixis, hiperreflexia, posición de descerebración transitoria y, menos frecuentemente, déficits neurológicos transitorios que asemejan un accidente cerebrovascular.

La EH fue clasificada en cuatro grados sobre la base de la conocida *West Haven Classification*. Esta clasificación tiene lugar según el nivel de afectación del SNC y las manifestaciones neurológicas, psiquiátricas y físicas de éste. En los estadios subclínicos (afectación mínima) de la EH (EHM), los



pacientes tienen un nivel normal de memoria, lenguaje y habilidades relacionadas con la construcción y la motilidad. No obstante, en diferentes estudios se observó que dichos pacientes presentan dificultades significativas para lograr un nivel complejo y sostenido de atención, además de un aumento del riesgo de accidentes de tránsito.

El diagnóstico de EH tiene lugar ante la presencia de un espectro de anormalidades neuropsiquiátricas en pacientes con insuficiencia hepática, una vez excluida la presencia de trastornos neurológicos, metabólicos, o ambos, no relacionados con la EH. La exclusión de otras causas de encefalopatía puede tener lugar mediante la evaluación clínica y de laboratorio y la aplicación de métodos de diagnóstico por imágenes como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RMN) y la electroencefalografía (EEG).

La realización de pruebas de laboratorio en pacientes con EH puede mostrar signos de insuficiencia hepática y anormalidades electrolíticas asociadas con la hipertensión portal, la insuficiencia renal o las complicaciones derivadas del uso de diuréticos. En diferentes estudios se demostró que, aunque los niveles de amoníaco en sangre venosa y arterial generalmente se encuentran elevados en pacientes con EH, la especificidad de dichas pruebas es discutible ya que dichos niveles pueden aumentar si la muestra fue obtenida luego de apretar el puño o usar un torniquete o si ésta no fue debidamente refrigerada.

La EH es una disfunción

neurológica potencialmente reversible y el tratamiento dirigido a la resolución de los factores precipitantes permite la resolución del cuadro en más del 80% de los pacientes. El factor precipitante generalmente es una infección subyacente y puede diagnosticarse mediante una evaluación física y pruebas básicas de laboratorio que incluyan un hemograma completo, una placa de tórax, análisis de orina, hemocultivos y análisis del líquido ascítico.

La disminución de los niveles de amoníaco puede tener lugar mediante diferentes métodos terapéuticos. Los disacáridos sintéticos (lactulosa y lactitol) resultaron más eficaces que el placebo para mejorar el cuadro de EH mediante la minimización de su producción por parte de las bacterias colónicas. El tratamiento generalmente fue bien tolerado y eficaz y sus efectos adversos potenciales incluyeron cólicos abdominales, diarrea, flatulencias y, con menor frecuencia, hipernatremia. La administración de lactulosa por vía oral puede utilizarse para tratar a los pacientes con EH leve o moderada, aunque esta vía de administración se asocia con un aumento del riesgo de aspiración en sujetos con encefalopatía grave. Por este motivo, la medicación puede administrarse a través de una sonda nasogástrica luego de la intubación endotraqueal o mediante enemas rectales.

La disminución de la producción colónica de amoníaco puede lograrse mediante la modificación de la microflora del colon luego de la administración de antibióticos

por vía oral (como rifaximina, neomicina o metronidazol) o de bacterias no productoras de ureasa (probióticos). La neomicina tiene una utilidad limitada debido a que es potencialmente nefrotóxica y ototóxica. La rifaximina tiene una biodisponibilidad sistémica del 0.5% y se demostró su superioridad, en comparación con la lactulosa, para reducir los síntomas de EH.

A pesar de las recomendaciones existentes sobre la disminución de los suplementos proteicos en pacientes con cirrosis, en la mayoría de los estudios recientes no se recomienda esta estrategia debido a que la malnutrición y el debilitamiento muscular resultante empeoran la EH. Esto se debe a que los músculos esqueléticos participan en la conversión de amoníaco en glutamina.

En caso de EH refractaria debe sospecharse la existencia de cortocircuitos portosistémicos grandes. La oclusión de dichos cortocircuitos también debería ser considerada. El trasplante hepático es la última opción terapéutica para los pacientes con EH y resulta en una mejoría significativa del funcionamiento neurocognitivo.

La EH genera una carga significativa y se asocia con un nivel elevado de morbilidad y mortalidad. Su tratamiento se lleva a cabo sobre la base de la eliminación del factor precipitante (como las infecciones o el desequilibrio electrolítico) y la disminución del nivel de toxinas generadas en el intestino mediante la evacuación adecuada o la modificación de la flora bacteriana.

Lista de abreviaturas y siglas

EH, encefalopatía hepática; SNC, sistema nervioso central; EHM, afectación mínima de la encefalopatía hepática; TC, tomografía computarizada; RMN, resonancia magnética; EEG, electroencefalografía.

Autoevaluación del artículo

La encefalopatía hepática se presenta con trastornos neurológicos que oscilan entre la disfunción subclínica y el coma y aparece en pacientes con hepatopatía crónica que progresan hacia la cirrosis.

¿Cuáles son los fundamentos del tratamiento de los pacientes con encefalopatía hepática?

A, La eliminación de los factores precipitantes; B, La disminución de la carga de toxinas; C, A y B son correctas; D, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/133356

Cómo citar este artículo: Bleibel W, Al-Osaimi A. Encefalopatía hepática. Artículos Originales Gastroenterología 10:1-3, Sep 2017.

How to cite this article: Bleibel W, Al-Osaimi A. Hepatic encephalopathy. Artículos Originales Gastroenterología 10:1-3, Sep 2017.

Bibliografía recomendada

Balata S, et al. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology* 37(4):931-939, 2003.

Bass NM, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 362(12):1071-1081, 2010.

Bismuth M, et al. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23(1):8-22, 2011.

Blauenfeldt RA, et al. Abnormal brain processing in hepatic encephalopathy: evidence of cerebral reorganization? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22(11):1323-1330, 2010.

Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 96(7):1968-1976, 2001.

Butterworth RF. Editorial: rifaximin and minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 106(2):317-318, 2011.

Cadranel JF, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol*

96(2):515-518, 2001.

Cordoba J, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 41(1):38-43, 2004.

Kato T, et al. Therapeutic effect of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration on portal-systemic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Intern Med* 40(8):688-691, 2001.

Kircheis G, et al. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 17(4):453-462, 2002.

McPhail MJ, et al. Pathogenesis and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 4(3):365-378, 2014.

Montgomery JY, Bajaj JS. Advances in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 13(1):26-33, 2011.

Mullen KD. The Treatment of Patients with Hepatic Encephalopathy: Review of the Latest Data from EASL 2010. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 6(7):1-16, 2010.

Nelson DC, McGrew Jr WR, Hoyumpa AM Jr. Hypermagnesemia and

lactulose therapy. *JAMA* 249(10):1295-1298, 1983.

Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7(9):515-525, 2010.

Reddy PV, Rama Rao KV, Norenberg MD. Inhibitors of the mitochondrial permeability transition reduce ammonia-induced cell swelling in cultured astrocytes. *J Neurosci Res* 87(12):2677-2685, 2009.

Riggio O, et al. Peripheral and splanchnic indole and oxindole levels in cirrhotic patients: a study on the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 105(6):1374-1381, 2010.

Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 16(27):3347-3357, 2010.

Sharma P, et al. Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy in Acute Variceal Bleed: A Randomized Controlled Trial of Lactulose versus no Lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 26(6):996-1003, 2011.

Wright G, et al. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int* 31(2):163-175, 2011.

Inyección endoscópica de toxina botulínica: beneficios y limitaciones

Endoscopic botulinum toxin injection: benefit and limitation

Chan Sup Shim

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur

Ji Wan Kim

Md, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur

El tratamiento endoscópico de la acalasia está dirigido a alterar o debilitar el esfínter esofágico inferior. La toxina botulínica (botox) es un fuerte inhibidor de la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas. Los índices de respuesta al mes de aplicación de la inyección endoscópica de toxina botulínica son de 78% en promedio (entre 63% y 90%).

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Debido a que la toxina botulínica (botox) es un fuerte inhibidor de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, es eficaz para contrarrestar las contracciones sin oposición del esfínter esofágico inferior (EEI), mediadas por los nervios colinérgicos, y reducir la presión de esta estructura. En general se inyecta una dosis total de 100 UI por vía endoscópica en el EEI, mediante una aguja de escleroterapia, en cuatro localizaciones, una en cada cuadrante.

Sólo se dispone de recomendaciones generales para la técnica de inyección de toxina botulínica (ITB). La inyección con aguja se efectúa en la unión escamocolumnar, de hasta 1 cm proximal. Debe intentarse que los espacios entre las inyecciones se distribuyan de manera circunferencial y al mismo nivel. Se debe prestar atención a mantener la relación perpendicular con la pared

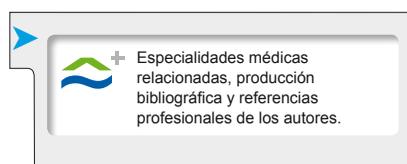
esofágica y evitar la inyección submucosa (burbuja visible) o la inyección por fuera de la pared del esófago. El asistente puede brindar información acerca del grado de resistencia a la inyección, la cual debe ser homogénea. Otras variables de la técnica, como la inyección en retroflexión con el uso de ultrasonido endoscópico, o la utilización de otros tipos de toxina botulínica no han ganado popularidad. Habitualmente no se indican antibióticos, y los pacientes pueden ser dados de alta de forma inmediata, una vez estabilizados. La presión del EEI disminuye en promedio en un 50% a la semana de la inyección inicial, y el vaciado esofágico mejora. El aumento de la dosis a 200 UI de botox no se asocia con mejores índices de éxito, en tanto que una nueva inyección de 100 UI de toxina, al mes de la primera aplicación, mejora la eficacia del procedimiento.

La ITB se introdujo como una forma viable de tratamiento de la acalasia hace alrededor de dos décadas. En el estudio de Pasricha y colaboradores se observó mejoría sintomática en el 82% de los enfermos, luego de la ITB, en comparación con el 10% de los

individuos que recibieron placebo. A este ensayo le siguió un estudio prospectivo con seguimiento a largo plazo, en el cual los dos tercios de los enfermos tratados con ITB presentaron mejoría sintomática, luego de un seguimiento promedio de 2.4 años.

En general, con el uso de una aguja de escleroterapia se inyecta por vía endoscópica una dosis total de 100 UI en el EEI. En un amplio estudio multicéntrico, una dosis de 100 UI, seguida al mes por una segunda inyección de 100 UI, en los pacientes con respuesta favorable, fue un esquema más eficaz que una única aplicación de 50 UI o 200 UI. Luego de un seguimiento promedio de 12 meses, el índice de recaída en los enfermos tratados con dos inyecciones de 100 UI fue del 19%, en comparación con el 47% y 43% en los enfermos que recibieron dosis únicas de 50 UI y 200 UI, respectivamente. El aumento de la dosis a 200 UI no mejora los índices de éxito, en tanto que una nueva inyección de 100 UI al mes de la primera administración mejora la eficacia.

Quince estudios prospectivos han evaluado la eficacia de la



toxina botulínica. Los índices de respuesta al mes de la aplicación fueron del 82% en promedio (69% a 90%). A los seis meses, los índices de respuesta disminuyeron a 57% (33% a 77%), mientras que a los 12 meses fueron del 48% en promedio (15% a 76%). Luego de las inyecciones repetidas, los índices de respuesta son similares o inferiores a los que se logran después de la primera aplicación. La atenuación de la eficacia podría obedecer a la aparición de anticuerpos protectores contra la molécula de toxina botulínica. La utilización de un serotipo diferente de toxina botulínica podría ser una alternativa para prolongar los índices de respuesta, pero esta opción aún debe ser investigada. En términos de la eficacia terapéutica, la mayoría de los estudios demostró que la ITB es menos eficaz que la dilatación neumática y la miotomía. Un estudio reciente demostró que la dilatación neumática repetida, según la necesidad, sigue siendo eficaz. Un total de 150 pacientes fue tratado con dilatación neumática hasta que se logró la remisión, objetivo que se obtuvo en el 90% de los casos. La dilatación sólo se repitió en presencia de recaídas sintomáticas; los índices de remisión a los 5 y 10 años fueron del 97% y 93%, respectivamente. Diversos estudios previos sugirieron que los índices de remisión para la miotomía de Heller a cielo abierto disminuyen en el transcurso del tiempo. En un estudio, el índice de éxito del 95% al año se redujo al 77% a los 5 años, al 68% a los 10 años y al

67% a los 20 años. La miotomía laparoscópica de Heller se asocia con excelentes resultados a corto plazo; el 98% de los enfermos refiere mejoría sintomática a los 5.3 años.

Sin embargo, los aspectos más convincentes para la ITB en los pacientes con acalasia se vinculan con la facilidad de la técnica y con los índices bajos de complicaciones, por lo general leves. Por estos motivos, la ITB se utiliza comúnmente en la mayoría de los centros de todo el mundo. De hecho, en un estudio de los Estados Unidos, la ITB fue el procedimiento inicial realizado con mayor frecuencia, a pesar de su menor eficacia. La ITB representa una alternativa de rescate de segunda línea, luego del fracaso de la dilatación neumática y la miotomía quirúrgica. También se ha observado que la ITB antes de la dilatación neumática puede ser beneficiosa; sin embargo, luego de la ITB, el riesgo de perforación asociada con la dilatación neumática aumenta. Un estudio reveló que el antecedente de tratamiento endoscópico se asocia fuertemente con complicaciones intraquirúrgicas, especialmente perforación esofágica, y síntomas persistentes y recurrentes que requieren tratamientos adicionales, luego de la miotomía. En cambio, otros estudios no sugirieron diferencias en los índices de complicaciones intraoperatorias, el grado de dificultad quirúrgica o la mejoría de los síntomas, en los enfermos con antecedente de tratamiento endoscópico. La ITB debería

reservarse preferentemente para los enfermos con comorbilidades importantes, no aptos para el tratamiento convencional con dilatación neumática o miotomía laparoscópica de Heller, como también para los pacientes en lista de espera para la cirugía y los sujetos que rechazan otras formas de tratamiento.

Existen pocos estudios de comparación de la rentabilidad de la ITB, respecto de la dilatación neumática o la miotomía quirúrgica. Los costos de la ITB y la dilatación neumática son más bajos, respecto de los de la cirugía. Los primeros trabajos que compararon la rentabilidad de la dilatación neumática y la miotomía de Heller han favorecido a la primera; sin embargo, la introducción de la cirugía laparoscópica permitió reducir el tiempo de internación y los costos adicionales de la cirugía. Este hecho, en combinación con los índices de remisión a largo plazo de la dilatación neumática inferiores al 40%, seguramente se asocia con ventajas económicas a favor de la miotomía laparoscópica de Heller.

La selección de la dilatación neumática o la cirugía como tratamiento de primera línea sigue siendo tema de debate. Si bien la cirugía es más eficaz, en términos de la respuesta sostenida, un porcentaje considerable de pacientes sometidos a cirugía presenta recurrencia de la disfagia. Por el contrario, se requieren procedimientos repetidos de dilatación neumática, con el objetivo de lograr una remisión duradera.

Lista de abreviaturas y siglas

EI, esfínter esofágico inferior; ITB, inyección de toxina botulínica.

Autoevaluación del artículo

La acalasia esofágica obedece a trastornos de la motilidad del esfínter esofágico inferior.

¿Cuáles son las alternativas terapéuticas para los pacientes con acalasia de esófago?

A, La miotomía a cielo abierto; B, La miotomía laparoscópica; C, La dilatación esofágica; D, La inyección de toxina botulínica; E, Todas ellas.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/144305

Cómo citar este artículo: Shim CS, Kim JW.

Inyección endoscópica de toxina botulínica: beneficios y limitaciones. Artículos Originales Gastroenterología 10:4-6, Sep 2017.

How to cite this article: Shim CS, Kim JW. Endoscopic botulinum toxin injection: benefit and limitation. Artículos Originales Gastroenterología 10:4-6, Sep 2017.

Incremento de las poliaminas en niños obesos

Increase of polyamines in obese children

Pilar Codoñer Franch

Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

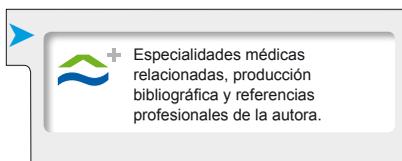
En los niños obesos se encuentra un aumento de las poliaminas en sangre. La espermina (poliamina que presenta mayor poder discriminativo con respecto a la obesidad) se correlaciona con marcadores de inflamación, estrés oxidativo y nitrosativo y de angiogénesis. Esta relación puede apoyar la aparición de comorbilidades en niños obesos. Su relación con el incremento de riesgo cancerígeno en la obesidad merece investigaciones posteriores.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Las poliaminas (putrescina, espermina y espermidina) son aminos catiónicas que se producen en las células a partir del aminoácido arginina, que también es el precursor del óxido nítrico, principal vasodilatador a nivel endotelial. Estas aminos están implicadas en la síntesis proteica y de ácidos nucleicos, y desempeñan un importante papel en el crecimiento y la proliferación celular. Por ello, además de su importante papel en el crecimiento, han sido propuestas como un posible marcador bioquímico de neoplasias. Debido a este papel clave y puesto que la obesidad está relacionada con la aparición de enfermedades vasculares, por medio de la disfunción endotelial, y con la aparición de ciertos cánceres, hemos considerado de interés estudiar su nivel sanguíneo en los niños obesos. El estudio se llevó a cabo con

60 niños afectados de obesidad grave y en 42 niños de peso normal (controles) que aceptaron participar. El trabajo tuvo la aprobación del comité de ética local. En todos los niños se realizó una exploración clínica completa, con tomas de medidas antropométricas y determinación de la masa grasa por impedanciometría bioeléctrica. Además de los parámetros bioquímicos rutinarios indicativos de riesgo cardiovascular, se determinaron la adipocitoquinas (adiponectina, leptina y resistina), marcadores de inflamación (proteína C-reactiva ultrasensible, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa) y de estrés oxidativo (malondialdehído e isoprostano 8) y nitrosativo (nitrito, nitrato y nitrotirosina), marcadores de disfunción endotelial (moléculas solubles de adhesión intercelular y vascular y selectina E) y marcadores de angiogénesis (factor de crecimiento endotelial vascular). Las poliaminas se midieron en sangre total mediante cromatografía de alta resolución. Encontramos que las poliaminas estaban incrementadas de

manera significativa en los niños obesos, la espermina era la que presentaba mayor poder discriminante en la curva ROC de eficacia diagnóstica, por lo que los estudios de correlación se efectuaron con los niveles de esta poliamina. Se demostró una correlación positiva (mediante el análisis de correlación de Pearson), considerando todos los niños, entre los niveles de espermina y las medidas antropométricas indicativas de obesidad (puntaje Z del índice de masa corporal, perímetro de cintura y porcentaje de masa grasa), así como con los marcadores de estrés oxidativo/nitrosativo, nitrito en plasma y malondialdehído). También se encontró una asociación positiva con los marcadores inflamatorios, leptina y moléculas de adhesión (selectina E y molécula soluble de adhesión intercelular). Sin embargo, cuando se realizó el análisis sólo en los niños obesos, algunas de estas asociaciones se perdieron, mientras que surgieron otras relaciones significativas. En particular, se encontró una asociación negativa con la



nitrotirosina y una correlación positiva con el factor de crecimiento endotelial vascular. En el análisis de regresión múltiple para valorar todos los factores que habían sido correlacionados con la espermina, sólo permanecieron como variables predictoras el malondialdehído y el factor de crecimiento endotelial vascular. El hallazgo clave y novedoso de este estudio es que el aumento de adiposidad en niños se asocia con un incremento en el nivel circulante de las tres poliaminas. Entre ellas, la espermina es la poliamina con el poder discriminatorio más alto. Se demuestra que el nivel de espermina está relacionado con la leptina, marcadores de la vía del óxido nítrico, con el estrés oxidativo y la inflamación. En particular, en los niños

obesos hemos observado una correlación positiva con el factor de crecimiento endotelial vascular, un factor que desempeña un papel fundamental en la angiogénesis, tanto fisiológica como patológica. Se sabe que la expansión del tejido adiposo está asociada con angiogénesis activa que debe ser mediada por factores angiogénicos, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular. Este factor se expresa en el tejido adiposo y está sobrerregulado durante la diferenciación de los adipocitos. Podemos plantear la hipótesis de que su producción relacionada con los niveles de poliaminas podría ser un evento beneficioso en la etapa temprana de la formación de placa aterosclerótica, como ocurre en los niños, puesto que aumenta la angiogénesis y el

desarrollo vascular y promueve la oxigenación de la pared arterial. Sin embargo, esta relación también proporciona un vínculo plausible para el mecanismo de aparición del cáncer asociado con la obesidad. Además, el aumento de las poliaminas puede afectar a la metilación del ADN porque tanto la síntesis de poliaminas como la metilación dependen del mismo sustrato, la adenosilmetionina S, por lo que se podrían producir alteraciones en esta metilación. Por lo tanto, nos parece una hipótesis atractiva el especular que la conexión entre la obesidad y el riesgo de cáncer podría estar mediada por el aumento de estas aminas biológicas, y deberían constituir un marcador más a tener en cuenta en el seguimiento de los niños obesos, particularmente de los gravemente obesos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

Las poliaminas (putrescina, espermina y espermidina) son aminas catiónicas que se producen en las células a partir del aminoácido arginina. Estas aminas están implicadas en la síntesis proteica y de ácidos nucleicos, y tienen un importante papel en el crecimiento y la proliferación celular. Por ello, además de su importante papel en el crecimiento, se han propuesto como un posible marcador bioquímico de neoplasias.

Se encontró que el aumento de la adiposidad en niños se asocia con:

A, Incremento en el nivel circulante de las tres poliaminas; B, Disminución de las tres poliaminas; C, Aumento sólo de espermina; D, Disminución de espermidina; E, Ninguna es cierta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/129496

Cómo citar este artículo:

Codoñer Franch P. Incremento de las poliaminas en niños obesos. Artículos Originales Gastroenterología 10:7-8, Sep 2017.

How to cite this article: Codoñer Franch P. Increase of polyamines in obese children. Artículos Originales Gastroenterología 10:7-8, Sep 2017.

El consumo de hierbas medicinales como causa de hepatotoxicidad

Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal remedies

Jorge Oliver

Médico, Unidad de Hepatología, Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de Mendoza, Godoy Cruz, Argentina

Abstract

Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal remedies is becoming a more common phenomenon every day. There has been a sharp increase in the use of these products because of the public's belief that they are "healthy" and "natural". Herbal remedies are exempt from rigorous regulations; therefore, they may sometimes be adulterated and contaminated producing several manifestations of liver injury such as hepatocellular injury, cholestasis or vascular damage. The diagnosis is made using the causality approach, i.e. considering the probability that a given substance may have produced hepatic injury. The most efficient treatment is the immediate discontinuation of the toxic herb. We present some examples of medical herbs associated with hepatotoxicity.

Key words: medical herbs, hepatotoxicity, causality approach

Resumen

La hepatotoxicidad asociada con el consumo de hierbas medicinales es cada vez más frecuente. Existe un aumento en el consumo de estas sustancias, que son percibidas como "sanas" y "naturales" por la población. Estos productos no pasan por un control de calidad estricto, y suelen estar adulterados y contaminados. Pueden producir varios tipos de daño hepático, como lesión hepatocelular, colestasis o daño vascular. El diagnóstico se hace por "causalidad", que es el grado de probabilidad de que una determinada sustancia haya producido el daño hepático. El tratamiento más eficaz es la suspensión inmediata de la hierba medicinal. Exponemos algunos ejemplos de hierbas medicinales asociadas con hepatotoxicidad.

Palabras clave: hierbas medicinales, hepatotoxicidad, enfoque de causalidad

Introducción

Al disminuir la frecuencia de las hepatitis virales (fundamentalmente los casos agudos) en Occidente (debido a la disponibilidad de vacunas y a la mejor prevención en el contagio) aumenta la consulta médica por otro tipo de hepatopatías. Entre éstas podemos mencionar algunas de origen metabólico (enfermedad por hígado graso no alcohólico, hemocromatosis) y tóxico (daño hepático asociado con la ingesta de fármacos y de hierbas medicinales).¹

La hepatotoxicidad asociada con el consumo de hierbas medicinales (HHM) es un fenómeno cada vez más frecuente y está íntimamente relacionado con el sensible aumento en la utilización de estas

sustancias por la población.² Existe en nuestra civilización una tendencia de asociar lo "natural" con lo "sano" e inocuo. Hay una percepción (más acentuada en los niveles socioculturales medios y altos) de que la medicina que practicamos los médicos en nuestros consultorios y centros asistenciales se vincula con efectos tóxicos importantes. Sin embargo, los fármacos convencionales son sometidos a un estricto control por parte de las autoridades sanitarias. A diferencia de éstos, las hierbas medicinales no son controladas tan estrictamente, aunque en los últimos años se vienen forzando medidas regulatorias sobre estas sustancias.³ No conocemos la composición exacta de muchos preparados a base de hierbas medicinales, ni la pureza de sus componentes, ni el grado de contaminación (efedrina, anabólicos, metales pesados, bacterias, hongos), ni el grado de adulteración de los productos comercializados.⁴

Las hierbas medicinales son de venta libre y pueden conseguirse no sólo en farmacias, sino en comercios "dietéticos", lo que da la impresión de que se está adquiriendo un producto inocuo. La ingesta de estos productos no suele estar indicada ni controlada por médico alguno. Más del 20% de los pacientes con hepatopatías (sobre todo crónicas) consumen hierbas medicinales. En la mayoría de los casos, las personas niegan su utilización, generalmente por vergüenza o por temor.⁵

Epidemiología

Alrededor del 40% de los habitantes de Occidente han consumido, o consumen regularmente, preparados a base de hierbas medicinales. El 20% lo asocia con fármacos convencionales.⁶ El uso es más frecuente en el sexo femenino y la edad promedio es de 45 a 65 años. El principal motivo por el cual se consumen hierbas medicinales es disminuir de peso.

Enviar correspondencia a: Jorge Oliver, Hospital Español de Mendoza, Avda. San Martín 965, Godoy Cruz, Mendoza, Argentina
oliverjorge@live.com.ar



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

La frecuencia de la ingesta de estos productos como causa de enfermedad hepática es poco conocida. Esto se debe a que los pacientes niegan su consumo y a la falta de comunicación de los casos de hepatotoxicidad atribuida a las hierbas medicinales.⁷

El informe de hepatotoxicidad asociada con estas sustancias varía sensiblemente y es del 2% al 35% de los casos de daño hepático producido por xenobióticos. Se calcula que solamente el 1% de los casos de hepatotoxicidad atribuibles a hierbas medicinales son informados.

Manifestaciones clínicas

Las formas de presentación clínica de la HHM son muy variadas.⁸

El período de latencia entre la ingesta del producto y la aparición de signos o síntomas es muy desigual. Varía desde días (casos raros), semanas, meses (lo más frecuente), hasta años. En los casos de reingesta, el período de latencia suele ser mucho más corto.

En los procesos más benignos se presenta un individuo asintomático con elevación de las enzimas hepáticas. En los casos sintomáticos puede aparecer astenia, exantema y dolor en hipocondrio derecho. La presencia de ictericia es un signo de gravedad y de mal pronóstico. La HHM puede seguir un curso clínico tipo lesión hepatocelular, con elevación predominante de aminotransferasas. En algunos casos puede evolucionar a insuficiencia hepática aguda. Otras veces puede seguir un curso colestásico, con prurito, ictericia y elevación predominante de la fosfatasa alcalina. Muchas veces se presenta un curso mixto: hepatocelular/colestásico. En algunos casos (alcaloides de la pirrolizidina) existe un daño

predominantemente vascular (células endoteliales) que lleva a un síndrome de obstrucción sinusoidal.⁹ También puede manifestarse como hepatitis autoinmune, hepatitis crónica y cirrosis.

Diagnóstico

El diagnóstico de HHM se basa en lo que se denomina "causalidad".¹⁰ Este término se refiere al grado de probabilidad de que determinada sustancia haya sido la causante de hepatotoxicidad en un individuo determinado.

Para establecer la causalidad es fundamental el interrogatorio. A través de él podremos dilucidar si existe una relación cronológica entre la ingesta de la sustancia implicada y la aparición de hepatotoxicidad. Es importante conocer el tiempo durante el cual se ha consumido la hierba medicinal y la dosis. También es importante saber si las manifestaciones clínicas mejoran al dejar de consumirla.

La "recarga" es la reaparición de las manifestaciones clínicas al volver a ingerir la sustancia implicada. Esta puede ser intencional (la cual no se practica) o inadvertida (en la cual el individuo vuelve a tomar la sustancia inadvertidamente, reapareciendo las manifestaciones clínicas). La recarga positiva es muy sugerente de hepatotoxicidad por la hierba medicinal implicada. Siempre deben ser descartadas otras causas de hepatopatía (virales, inmunitarias, metabólicas, entre otras). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchos individuos con hepatopatías crónicas ingieren hierbas medicinales, incluso para el supuesto tratamiento de esas mismas hepatopatías.¹¹

La biopsia hepática no se emplea rutinariamente, pero puede ser útil

en casos individualizados. En los casos que presentan dificultades, está indicado recurrir a la opinión de los expertos en el tema.

Tratamiento

El primer paso terapéutico consiste en la suspensión inmediata de la hierba medicinal implicada en la hepatotoxicidad.¹² La mayoría de los pacientes mejoran con esta medida. El enfermo debe ser informado del peligro que supone la reingesta de la hierba medicinal implicada. Los esteroides (con eficacia variada) pueden ser utilizados en los casos en que no existe mejoría inicial y se sospecha una reacción inmunoalérgica. Su uso debe ser individualizado.

La N-acetilcisteína, que funciona como antioxidante, como precursora del glutatión (principal sistema de detoxificación celular del hepatocito) y como mejoradora de la oxigenación celular, puede utilizarse en los casos de lesión hepatocelular grave. Su uso debe ser individualizado y no debe retrasar la evaluación de estos pacientes para un eventual trasplante hepático. El ácido ursodesoxicólico puede utilizarse en los casos de colestasis persistente.¹³

Tabla 1. Algunas hierbas medicinales asociadas con hepatotoxicidad.

Aceite de poleo	Hierbas medicinales chinas
Alcaloides de la pirrolizidina	<i>Kava kava</i>
Camedrio	Kombucha
Centella asiática	Té verde
Chaparral	Uña de gato
Escutelaria	<i>Virginia serpentaria</i>
Suplementos nutricionales	

Algunas hierbas medicinales asociadas con hepatotoxicidad

Kombucha

Se utiliza en forma de té para perder peso. El componente hepatotóxico es el ácido úsnico. Esta sustancia también está presente en un preparado dietético. Se asocia con daño hepatocelular (en ocasiones con insuficiencia hepática aguda) y colestasis.¹⁴

Suplemento nutricional

Es un suplemento dietario formado por numerosos minerales, vitaminas y hierbas medicinales. Se utiliza para varios propósitos, principalmente para perder peso. Los componentes hepatotóxicos serían varios. Se asocia principalmente con daño hepatocelular.¹⁵ Recientemente informamos un caso de síndrome de obstrucción sinusoidal vinculado con el consumo de este producto a la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas.

Hierbas medicinales chinas

Son muy utilizadas para numerosos propósitos, desde sedativos hasta reductores de peso. Generalmente se trata de mezclas de diferentes hierbas medicinales, difíciles de determinar y muchas veces contaminadas y adulteradas.¹⁶ Las más conocidas son *ma huang*, *jin bu huan*, *syo-saiko-to*, *shou-wu-pian*, *chaso*, *onshido*. Los componentes hepatotóxicos son numerosos: efedrina, levotetrahidropalmitina, diterpenos, N-nitroso-fenfluramina. El espectro de daño hepático es muy amplio: daño hepatocelular (con insuficiencia hepática aguda en algunos casos), colestasis, hepatitis autoinmune, esteatosis, hepatitis crónica.¹⁷

Té verde

Se lo utiliza principalmente para perder peso. Forma parte de algunos suplementos dietarios. El componente hepatotóxico sería un hidroalcohol. Ha sido asociado con lesión hepatocelular (insuficiencia hepática aguda en algunos casos).¹⁸

Virginia serpentaria (black cohosh)

Utilizada para los síntomas de la menopausia. Su componente hepatotóxico es desconocido. Se vincula con hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática aguda.¹⁹

Alcaloides de la pirrolizidina

Se encuentran hasta en el 3% de todas las plantas con flores. Las más conocidas son la consuelda y el senecio. Se ingieren en forma de infusiones para diversos usos, que se les da especialmente a los niños.²⁰

Estos alcaloides son ésteres cíclicos que producen síndrome de obstrucción sinusoidal, el cual puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica (cirrosis).⁹

Centella asiática

Es utilizada para numerosos propósitos, como pérdida de peso, reducción de celulitis, trastornos cutáneos, estrés. Los componentes hepatotóxicos serían triterpenos pentacíclicos. Hemos publicado tres casos de hepatotoxicidad asociada con el consumo de esta hierba medicinal. En dos casos el daño fue de tipo hepatocelular, y en uno, colestasis con cirrosis.²¹

Uña de gato

Es utilizada como antiinflamatorio, inmunoestimulante, energizante y antineoplásico. Comunicamos un caso de hepatotoxicidad, con daño de tipo hepatocelular, al Congreso Argentino de Gastroenterología 2010.

Chaparral

Es utilizada para perder peso y en trastornos reumatológicos. El componente hepatotóxico es el ácido nordihidroguaiarético. Se asocia con daño hepatocelular (incluida insuficiencia hepática aguda) y colestasis.²²

Kava kava

Se la emplea como ansiolítico y antidepresivo. El componente hepatotóxico sería el alcaloide pipermetistina. Se vincula con daño hepatocelular (incluida insuficiencia hepática aguda) y colestasis.²³

Camedrio

Utilizado para perder peso. Los componentes hepatotóxicos son diterpenos. Se lo ha asociado con daño hepático agudo y crónico, colestasis y hepatitis autoinmune.²⁴

Escutelaria

Empleada como ansiolítico. Los componentes hepatotóxicos también son diterpenos que producen depleción de glutatión. Se relaciona con daño hepatocelular.²⁵

Aceite de poleo

Es empleado como abortivo. Los componentes hepatotóxicos son monoterpenos. Se vincula con daño hepatocelular grave. La N-acetilcisteína ha sido utilizada en casos de hepatotoxicidad asociados con esta hierba.²⁶

Conclusión

Podemos decir que, por diferentes razones, el consumo de hierbas medicinales ha aumentado sensiblemente en Occidente en las últimas décadas. Junto a este incremento, cada vez son más frecuentes los casos de hepatotoxicidad asociados con estos productos (de los

cuales sólo una ínfima parte es informada). Desde nuestro punto de vista, se impone un estricto control sobre estas sustancias

por las autoridades competentes, una mayor concientización de la comunidad médica acerca de la existencia de este

fenómeno y un mayor esfuerzo en comunicar todos los casos de hepatotoxicidad atribuible a hierbas medicinales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

HHM, hepatotoxicidad asociada con el consumo de hierbas medicinales.

Autoevaluación del artículo

El consumo de hierbas medicinales es una práctica creciente en Occidente y se ha asociado con hepatotoxicidad aguda y crónica.

¿Cuál de estas estrategias representa una alternativa terapéutica para los pacientes con toxicidad hepática secundaria al uso de hierbas medicinales?

A, La suspensión inmediata de la hierba medicinal; B, Los corticoides; C, La N-acetilcisteína; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/115530

Cómo citar este artículo: Oliver J. El consumo de hierbas medicinales como causa de hepatotoxicidad. Artículos Originales Gastroenterología 10:9-12, Sep 2017.

How to cite this article: Oliver J. Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal remedies. Artículos Originales Gastroenterología 10:9-12, Sep 2017.

Bibliografía

- Jorge O, Ferrero S, Isaguirre J. Hepatotoxicidad asociada al consumo de hierbas medicinales. Revista Digital de ASSCAT (Associació Catalana de Malalts d'Hepatitis) julio 2010 (en prensa).
- Lewis J. Liver disease caused by anesthetics, toxins, and herbal preparations. En: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 9th Ed. Saunders, Philadelphia, pp. 1447-1459, 2010.
- Chitturi S, Farrell G. Hepatotoxic slimming agents and other herbal hepatotoxins. J Gastroenterol Hepatol 23:366-373, 2008.
- Navarro V. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Sem Liver Dis 29:373-382, 2009.
- Strader D, Seeff L. Hepatotoxicity of herbal preparation. En Zakim and Boyer's Hepatology, 9th Edition, Saunders, Philadelphia, pp. 551-560, 2006.
- Kennedy J. Herb and supplement use in the US adult population. Clin Ther 27:1847-1858, 2005.
- Chalasanani N, Fontana R, Bonkovsky H, et al. Drug induced liver injury network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology 135:1924-1934, 2008.
- Seeff L. Herbal hepatotoxicity. Clin Liver Dis 11:577-596, 2007.
- Zuckerman M, Steenkamp U, Stewart M. Hepatic venoocclusive disease as a result of a traditional remedy: confirmation of toxic pyrrolizidine alkaloids as the cause, using an in vitro technique. J Clin Pathol 55:676-679, 2002.
- Rochon J, Protiva P, Seeff L, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN). Reliability of the Roussel Uclaf causality assessment method for assessing causality in drug-induced liver injury. Hepatology 48:1175-1183, 2008.
- Verma S, Thuluvath P. Complementary and alternative medicine in hepatology: Review of evidence of efficacy. Clin Gastroenterol Hepatol 5:408-416, 2007.
- Zimmerman H. Hepatotoxicity. 2nd Ed., Lippincot, Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999.
- Guma C, Thome N, Viola L, et al. Tratamiento con ácido ursodeoxicólico en la hepatitis por drogas: Resultados de un estudio piloto y controlado. Resúmenes del XII Congreso Argentino de Hepatología. Buenos Aires Jul 1-4, 2003.
- Faureau J, Ryu M, Braunstein G, et al. Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement Lipokinex. Ann Intern Med 136:590-595, 2002.
- Schoepfer A, Engel A, Fattinger K, et al. Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. J Hepatol 47:521-526, 2007.
- Graham-Brown R. Toxicity of Chinese herbal remedies. Lancet 340:673-674, 1992.
- Kane J, Kane S, Jain S. Hepatitis induced by traditional Chinese herbs; possible toxic components. Gut 36:146-147, 1995.
- Mazzanti G, Menotti-Ippolito F, Moro P, et al. Hepatotoxicity from green tea: A review of the literature and two unpublished cases. Eur J Clin Pharmacol 65:331-341, 2009.
- Lynch C, Folkers M, Hutson W. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: A case report. Liver Transpl 12:989-992, 2006.
- Bras G, Jelliffe D, Stuart K. Veno-occlusive disease of the liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. Arch Pathol 57:285-300, 1954.
- Jorge O, Jorge A. Hepatotoxicity associated with the ingestion of centella asiática. Rev Esp Enferm Dig 97:115-124, 2005.
- Sheikh N, Philen R, Loue L. Chaparral-associated hepatotoxicity. Arch Intern Med 157:913-919, 1997.
- Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann K. Kava hepatotoxicity: a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. Eur J Gastroenterol Hepatol 20:1182-1193, 2008.
- Lekehal M, Pessayre D, Lereau J, et al. Hepatotoxicity of the herbal medicine germander: metabolic activation of its furanoditerpenoids by cytochrome P450 3A depletes cytoskeleton - associated protein thiols and forms plasma membrane blebs in rat hepatocytes. Hepatology 24:212-218, 1996.
- Haouzi D, Lekehal M, Moreau A, et al. Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. Hepatology 32:303-311, 2000.
- Anderson I, Mullen W, Meeker J, et al. Pennyroyal toxicity: Measurement of toxic metabolites in two cases and review of the literature. Ann Intern Med 124:726-734, 1996.

Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este trabajo han sido seleccionados de la base de datos **SIIC Data Bases** por el laboratorio Química Montpellier S.A. Los artículos originales fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. El contenido de esta publicación refleja las opiniones, conclusiones o hallazgos propios de los autores, los cuales no son necesariamente los de Química Montpellier S.A. ni de SIIC, por lo que Química Montpellier S.A. no asume ninguna responsabilidad derivada de éstas. Artículos Originales Gastroenterología, Registro Nacional de Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley 11723.