



## HEPATITIS AGUDA COLESTÁSICA POR OMEPRAZOL

**Sr. Director:** El omeprazol es el primer inhibidor de la bomba de protones que produce una efectiva inhibición ácida, y es la terapia indicada para los síntomas de reflujo gastroesofágico con o sin esofagitis. También es efectivo en la enfermedad ulcerosa péptica. La eficacia y la seguridad del omeprazol está demostrada tras muchos estudios realizados. Los efectos secundarios están bien demostrados en la literatura médica. En cambio, la hepatotoxicidad inducida por omeprazol no está bien reconocida<sup>1,2</sup>. A continuación presentamos un caso de un paciente con ictericia y hepatitis colestásica en tratamiento con omeprazol. Tras realizar todos los estudios etiológicos, se llega al diagnóstico por exclusión de hepatitis aguda colestásica de origen tóxico por omeprazol. Se resolvió espontáneamente con la supresión del fármaco.

Varón de 37 años de edad, sin antecedentes personales previos, en tratamiento con omeprazol en dosis de 40 mg al día, que inició por presencia de pirosis y síntomas dispépticos. Niega la ingesta de otros fármacos ni productos de herboristería. A los 4 días del inicio de tratamiento aparece de forma brusca un cuadro de ictericia y coluria sin otra sintomatología. En ese momento, el paciente acude al servicio de urgencias, donde se detectó una alteración en la bioquímica hepática, que consistía en los siguientes parámetros: bilirrubina total 14,2 mg/dl, GOT 509 U/l, GPT 852 U/l, GGT 1411 U/l, fosfatasa alcalina 539 U/l; tasa de protrombina y albúmina normales, respectivamente del 105% y de 4,2 g/dl. Se realizó en primer lugar una ecografía abdominal para descartar una enfermedad obstructiva biliar, que fue normal. A continuación se llevó a cabo un estudio etiológico completo que incluyó: serología de virus de la hepatitis A, B y C, que fueron negativas. La serología del virus Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también fue negativa. Los autoanticuerpos (ANA, antimúsculo liso, anti-LKM y AMA) no se detectaron. No había mutación del gen *HFE* (incluida la mutación CY282 y HD63). Las concentraciones de cobre fueron de 107 g/dl y las de ceruloplasmina de 36 mg/dl. En todo momento el paciente se mantuvo con muy buen estado general, sin signos ni síntomas de encefalopatía hepática. Durante el primer mes tras la suspensión del omeprazol se produjo una mejoría lenta de la analítica, tanto de la hepatitis como de la colestasis, por lo que se realizó una biopsia hepática que mostraba una leve colestasis intrahepatocitaria preferentemente centrolobulillar, infiltrado inflamatorio en espacios porta, constituido esencialmente por linfocitos y eosinófilos, ensanchamiento fibrosos de espacios porta, necrosis hepatocitaria leve-moderada intralobulillar, con preservación de conductos biliares en espacios porta, y ausencia de depósitos férricos y de hepatocitos en vidrio esmerilado. El diagnóstico final fue de hepatitis aguda colestásica de origen tóxico por omeprazol. A los 90 días de la suspensión del agente tóxico responsable, la bioquímica hepática era normal, encontrándose el paciente asintomático.

El diagnóstico se realizó por exclusión, una vez descartada la presencia de enfermedades hepáticas que pueden aparecer de forma aguda, y tras conocer que el paciente no ingirió otro fármaco diferente al omeprazol. Aunque el omeprazol es un fármaco muy seguro, con efectos adversos bien conocidos, hay que conocer la posible hepatotoxicidad secundaria a su ingesta, poco frecuente pero que puede llegar a una hepatitis fulminante<sup>3,5</sup>.

ANA SÁNCHEZ GARRIDO  
Sección de Aparato Digestivo. Hospital el Bierzo.  
Ponferrada. León. España.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Darai K. Protom-pump-inhibitor-induced hepatitis. *Presse Med.* 2005;34:1235-6.
2. El-Matary W, Dalzell M. Omeprazole-induced hepatitis. *South Med J.* 2005;21:520-30.
3. Romero Gómez M, Otero MA, Suárez García E, García Díaz E, Fobelo MJ, Castro Fernández M. Acute hepatitis related to omeprazole. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1119-20.

4. Navarro JF, Gallego E, Avilés J. Recurrent severe acute hepatitis and omeprazol. *Ann Intern Med.* 1997;127:1135-6.
5. Christe C, Stoller R, Vogt N. Omeprazole-induced hepatotoxicity? A case report. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1998;7 Suppl 11:41-4.



## HEPATOTOXICIDAD ASOCIADA A HIPÉRICO (HIERBA DE SAN JUAN)

**Sr. Director:** El hipérico (*Hypericum perforatum* o hierba de San Juan) es un compuesto fitoterapéutico que está presente en distintas especialidades farmacéuticas y preparados de parafarmacia, y es de venta libre en las herboristerías. Se emplea en el tratamiento de la depresión leve y moderada, la ansiedad y el insomnio<sup>1</sup>. Se han publicado multitud de interacciones medicamentosas y efectos adversos asociados con el consumo de hipérico; sin embargo, no se han descrito alteraciones hepáticas relacionadas con él. Aportamos el caso de una mujer joven en estudio por una elevación asintomática de las transaminasas que consumía hipérico.

Mujer de 23 años de edad, fumadora de 7 cigarrillos al día, bebedora de alcohol de manera esporádica (< 40 g a la semana), sin otros antecedentes personales de interés, en tratamiento ocasional con paracetamol en caso de dismenorrea. Fue remitida a nuestra consulta para el estudio de una hipertransaminasemia que presentaba desde agosto de 1995, con serologías virales negativas y biopsia hepática informada como cambios reactivos inespecíficos. En la anamnesis no había antecedentes relevantes de toma de tratamientos, hepatitis, transfusiones, adicción a drogas por vía parenteral, tatuajes, ni contacto de riesgo con enfermos hepáticos. No presentaba antecedentes familiares de hepatopatía. Tenía un peso de 69 kg, una talla de 1,72 m y un índice de masa corporal de 23. No presentaba fototoxicidad, lesiones cutáneas, enfermedades hematológicas ni problemas neurológicos ni de comportamiento, así como clínica tiroidea ni enfermedad celíaca.

Analítica: hemograma, bioquímica con glucosa, urea, creatinina e iones normales, pruebas hepáticas: AST 41 U/l, ALT 48 U/l, GGT 28 U/l, fosfatasa alcalina 173 U/l y bilirrubina total 0,3 mg/dl. Proteinograma, lípidos, cobre, ceruloplasmina, alfa antitripsina, alfafetoproteína, hormonas tiroideas, ferritina, autoanticuerpos (ANA, AMA, AML, anti-LKM, anti-gliadina y antiendomiso), inmunoglobulinas y ecografía abdominal normales. La serología para el virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B y C (VHC) y ARN para el VHC fue negativa.

Se hace un seguimiento semestral y posteriormente anual, y la paciente presentaba una discreta elevación de enzimas hepáticas por debajo de 80 U/l, hasta que en marzo 2002 presentó una hipertransaminasemia de AST 255 U/l y ALT 265 U/l. Reinterrogada la paciente sobre la toma de fármacos, refería no haber tomado tratamientos potencialmente hepatotóxicos, y al preguntarle por el contacto con tóxicos, disolventes, pinturas, plaguicidas o infusiones de hierbas, nos comenta que estuvo tomando tratamiento con hipérico, con una relación directa entre los períodos de hipertransaminasemia con la toma de dicho fármaco.

Desde hace años se constata un auge de la fitoterapia, con gran aceptación social, incrementándose las cifras de consumo de estos productos. Con frecuencia, estas sustancias son automedicadas, lo que aumenta la probabilidad de detectar interacciones y efectos secundarios.

En al menos un 30% de los casos de fallo hepático fulminante (FHF) no se identifica la etiología<sup>2</sup>. Se ha descrito la hepatotoxicidad de algunas hierbas y suplementos dietéticos, que varían desde la elevación asintomática de enzimas hepáticas hasta el FHF<sup>3</sup>.

El hipérico es un remedio popular para tratar la depresión (en Alemania sus ventas han llegado a superar a las de Prozac<sup>®</sup>). Uno de sus metabolitos activos es la hiperforina, que es un importante inductor de la isoenzima A4 del citocromo P450<sup>4,5</sup>. Debido a esto, la hierba de San Juan puede interactuar con otros fármacos empleados en el tratamiento de la depresión y en otras enfermedades. Disminuye los valores plasmáticos de ciertos medicamentos, como warfarina, ciclosporina, anticonceptivos orales, teofilinas e indinavir, entre otros. Se han descrito, además, una amplia variedad de efectos adversos de distinta gravedad, como reacciones de fotosensibilidad, brote esquizofrénico, crisis hipertensiva, despertar prolongado tras la anestesia, cefaleas, vértigos, sequedad de boca y elevación de los valores de tirotrópina, entre otros.

Es difícil demostrar la relación causal entre la elevación de las enzimas hepáticas y la ingesta de hipérico, pero creemos que en este caso hay una clara asociación temporal que debería considerarse.

Concluimos que deberían observarse los probables efectos hepatotóxicos del hipérico y preguntar a los pacientes sobre la ingesta de productos de herboristería ante la presencia de una hepatopatía de causa inexplicable.

JOSÉ LUIS DOMÍNGUEZ JIMÉNEZ<sup>a</sup>,  
MARÍA PLEGUEZUELO NAVARRO<sup>a</sup>,  
SANDRA GUIOTE MALPARTIDA<sup>b</sup>, ENRIQUE FRAGA RIVAS<sup>a</sup>,  
JOSÉ LUIS MONTERO ÁLVAREZ<sup>b</sup>  
y ANTONIO POYATO GONZÁLEZ<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad Clínica de Aparato Digestivo.  
Hospital Reina Sofía de Córdoba. Córdoba. España.  
<sup>b</sup>Servicio de Anestesiología.  
Hospital Reina Sofía de Córdoba. Córdoba. España.  
<sup>c</sup>Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Infanta Cristina de Badajoz. Badajoz. España.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression. *Arch Intern Med.* 2000;160:152-6.
2. Mason A, Sallie R. What causes fulminant hepatic failure of unknown etiology? *Am J Clin Pathol.* 1995;8:274-80.
3. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, Corless CL, Ham JM, Schwartz JM, et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with Fulminant Hepatic Failure. *Arch Surg.* 2003;138:852-8.
4. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Fallon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet.* 2000;355:547-8.
5. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA.* 2003;290:1500-1.