

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 8, n.º 5 • octubre - desembre 2010



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Hepatotoxicitat dels extrems de te verd
- Singlot per medicaments

Hepatotoxicitat dels extrems de te verd ■

L'any 2003, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va retirar del mercat l'especialitat farmacèutica Exolise®, que contenia extret etanòlic sec de te verd (*Camellia sinensis*), arran de la notificació a Catalunya de quatre casos de sospita de reaccions hepàtiques associades al seu ús.¹ L'Exolise® estava autoritzat per al tractament temporal i complementari de les dietes d'aprimament en persones amb un augment de pes lleuger (vegeu Butll Farmacovigilància Catalunya 2003;2:8). Paral·lelament, a França l'abril del 2003 el laboratori fabricant va suspendre la comercialització d'Exolise®, després que el sistema francès de farmacovigilància hagués rebut també la notificació de 9 casos d'hepatotoxicitat associats a l'ús d'aquest producte.^{2,3}

A Espanya, la retirada l'any 2003 de l'extret etanòlic sec no va afectar altres medicaments o preparats de te verd (extrems aquosos o hidroalcohòlics, la pols de la fulla de te, preparats per a infusió). Actualment, hi ha al mercat nombrosos productes que contenen te verd; alguns són productes amb registre de planta medicinal que contenen pols micronitzada de fulla de *C. sinensis* sola o combinada amb altres productes de fitoteràpia, i hi ha comercialitzats dos medi-

caments publicitaris a base d'extret etanòlic de *C. sinensis* (Fitosvelt® i Exodren®) que contenen també extret de *Ribes nigrum*.⁴

El consum de te originat a la Xina i al sud-est asiàtic fa més de quatre mil anys s'ha anat estenent a tot el món, i actualment és la segona beguda més consumida després de l'aigua. Al te verd se li atribueixen propietats beneficioses per a la salut i recentment s'han iniciat estudis per avaluar-ne l'activitat biològica.²

El te s'obté de les fulles de la *Camellia sinensis* de la família *Theaceae*. Hi ha moltes varietats de te, les principals són el te verd, el te negre (80% del mercat mundial) i el te vermell.² Els principis actius més abundants del te són els polifenols (més del 20% del pes sec), sobretot flavones, flavonoides i àcids fenòlics. Una de les principals flavones són les catequines. La més abundant i amb més activitat farmacològica és el galat d'epigallocatecol (GEGC). El te també és una bona font de metilxantines, sobretot de cafeïna i amb petites quantitats de teobromina i de teofil·lina. La resta són proteïnes, carbohidrats, fluor, alumini i fibra.^{2,3} El te verd, a diferència del te negre i del te vermell, no se sotmet a fermentació. La fermentació en canvia la composició, disminueix el contingut dels polifenols. Per aquest motiu, el te verd no fermentat preserva el contingut de tots els principis actius.^{2,3} Els preparats comercials utilitzen tècniques d'extracció i de fabricació molt heterogè-

nies. De la planta de te s'empren les fulles, que es dessequen i es polvoritzen. Per obtenir els extrems de te verd se sotmet la pols de les fulles a un procés d'extracció que pot ser alcohòlica, si s'utilitza l'etanol com a dissolvent, o aquosa, si el dissolvent és l'aigua. L'extret que s'obté permet estandarditzar la concentració de catequines.^{2,3}

El te verd està considerat com una planta medicinal tònica per l'acció estimulante de les metilxantines sobre el sistema nerviós central. Se li atribueixen propietats diürètiques i vasoconstrictores. S'ha suggerit que el consum de te verd podria reduir el risc de malalties degeneratives en les quals intervien els radicals lliures i disminuir el risc cardiovascular. Aquests suposats efectes beneficiosos s'atribueixen a les propietats antioxidants dels polifenols, i en particular del GEGC. Cal destacar, però, que l'acció antioxidant del GEGC només ha estat demostrada *in vitro*.^{5,6} També se li atribueix un efecte terapèutic en l'obesitat mitjançant un doble mecanisme d'acció. D'una banda, *in vitro* el GEGC inhibeix les lipases gàstrica i pancreàtica. D'altra banda, també se li ha atribuït la capacitat d'estimular la termogènesi mitjançant un suposat efecte modulador de l'alliberació de catecolamines.⁷ Aquesta suposada activitat antioxidant i sobre el pes corporal ha fet que en els darrers anys hagi augmentat considerablement la comercialització de nous productes i el seu consum, malgrat que els seus beneficis no hagin estat demostrats i que el perfil d'efectes adversos sigui poc conegut. Com passa amb moltes altres plantes medicinals, el te verd es percep com un "remei natural" exempt de riscos i s'empra sovint sense un control mèdic. Contràriament a aquesta creença popular, algunes plantes medicinals comporten un risc de toxicitat hepàtica que pot ser molt greu, fins i tot mortal.

Els efectes adversos més freqüents i coneguts de la *C. sinensis* són els atribuïts a l'efecte de la cafeïna, sobretot efectes adversos psiquiàtrics, digestius i cardiovasculars. A banda dels casos d'hepatotoxicitat associats a l'Exolise® que en van motivar la retirada, s'han notificat casos d'hepatotoxicitat amb altres preparats de te verd, com la pols de la fulla, l'extret aquós i els preparats per a infusió. Aquest nombre creixent de casos ha motivat que el Comitè d'experts de suplementos dietètics dels Estats Units (DSIEC) de la US Pharmacopeia (USP) hagi revisat la informació sobre la seguretat dels productes que contenen te verd. Cal destacar la gran variabilitat en la composició, l'obtenció dels extrems, la dosi i la durada d'ús d'aquests productes. Es van revisar 216 casos d'efectes adversos, 34 dels quals van ser trastorns hepàtics. En relació amb la causalitat dels 34 casos d'hepatotoxicitat, 27 es van considerar com a possibles i els altres 7 com a probables. D'acord amb

aquesta avaluació, el DSIEC fa noves recomanacions d'ús del te verd. Indica que es prengui juntament amb aliments, i que en cas de presentar símptomes d'hepatotoxicitat se suspengui i es consulti el metge.⁸

En una revisió recent de la base de dades del Registre Espanyol d'hepatotoxicitat, dels 521 casos de reaccions adverses hepàtiques inclosos al registre entre 1994 i 2006, 13 casos (2%) van ser secundaris a productes d'herbolari i a suplementos dietètics. Representen el desè grup terapèutic per ordre de freqüència davant dels analgèsics, ansiolítics i antipsicòtics. En un 69% dels casos eren dones i la mitjana d'edat 45 anys. El tipus de lesió hepàtica més freqüent va ser l'hepatocel·lular (92%) i un 31% van presentar manifestacions d'hipersensibilitat. La *Camellia sinensis* va ser la més freqüentment associada (3 casos; 23%), dos d'ells amb reexposició positiva.⁹

Tot i que no es coneix el mecanisme pel qual el te verd causa hepatotoxicitat, sembla que es podria atribuir a les catequines, en concret al GEGC. *In vitro*, el GEGC és 10 vegades més citotòxic en els hepatòcits que altres catequines. També en models animals s'ha observat una alta captació hepàtica del GEGC. La biodisponibilitat oral de les catequines és baixa, però en situacions com el dejuni o l'administració repetida els nivells de catequines poden augmentar fins a nivells tòxics. Estudis en voluntaris sans han mostrat que en una situació de dejuni hi pot haver un augment de les concentracions plasmàtiques de GEGC lliure fins a cinc vegades a les assolides amb la ingesta. L'hepatotoxicitat s'atribueix a la capacitat que té el GEGC de provocar un estrès oxidatiu al fetge. En algun cas no s'ha pogut descartar una reacció idiosincràtica o un mecanisme immunoal·lèrgic.^{2,7} Cal tenir en compte que la majoria de casos de reaccions hepàtiques s'han produït en dones. Malgrat que les dones són les principals consumidores de plantes medicinals per a la pèrdua de pes, no es pot descartar que hi pugui haver una susceptibilitat genètica.

Fins a l'octubre de 2010 el Sistema Espanyol de Farmacovigilància ha rebut 67 notificacions espontànies de sospites de reaccions associades a *C. sinensis*. Les reaccions adverses més freqüents han estat les hepatobiliars (33%), seguides de les gastrointestinals (27%) i les del sistema nerviós (11%). A banda dels casos d'hepatotoxicitat associats a l'extret etanòlic sec de te verd (Exolise®) que en van motivar la retirada, s'han rebut 23 notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses hepatobiliars associades a altres productes que contenen *C. sinensis* sola o combinada amb altres plantes. En elles es descriuen hepatitis (16 casos), hepatitis colestatàtica (3), i elevació de les transaminases (4). En sis casos els pacients prenen de forma concomitant algun altre fàr-

mac i en dos casos un producte il·legal. La mitjana d'edat dels pacients ha estat de 34,6 anys (mínim 19 anys; màxim 60 anys) i el 65% van ser dones. Cal destacar que un 83% dels casos van ser greus i que un 91% dels casos es van recuperar després de la retirada dels productes sospitosos. En un 78% dels casos es van poder descartar altres causes i en dos d'aquests la reexposició va ser positiva.

Conclusions

Els extrets de te verd són molt utilitzats pels seus suposats efectes beneficiosos. La seva eficàcia no ha estat demostrada, però en canvi s'ha associat a efectes adversos, entre ells els hepàtics. Malgrat la retirada de l'extret etanòlic sec, el nombre creixent de casos de trastorns hepàtics suggereix l'existència d'un risc associat a *Camellia sinensis* amb independència del tipus de preparat que s'empri.

Davant d'un cas de sospita de reacció adversa hepàtica, caldrà també tenir en compte l'ús de plantes

medicinals com els extrets de te verd, i notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Exolise®: extracto etanólico de camelia sinensis (té verde). Ref: 2003/03. 7 d'abril de 2003. <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/exolise.htm>
2. Suspensió de la comercialització d'Exolise®. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2003;2:8. <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/bfvco22003.pdf>
3. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:331-41.
4. Pedrós C, Cereza G, Garcia N, Laporte JR. Hepatotoxicidad por extracto etanólico seco de *Camellia sinensis*. *Med Clin (Barc)* 2003;12:598-99.
5. van het Hof KH, de Boer HS, Wiseman SA, Lien N, Westrate JA, Tijburg LB. Consumption of green or black tea does not increase resistance of low density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1125-32.
6. Peters U, Poole C, Arab L. Does Tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001;154:495-503.
7. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, et al. Efficacy of a green extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1040-45.
8. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, et al., Safety Green Tea extracts. A systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf* 2008;31:469-84.
9. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J, Diago M, et al. Liver injury induced by "natural remedies" analysis of cases submitted to the Spanish liver toxicity registry. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)*;2008;100:688-95.

Singlot per medicaments

El singlot és un reflex motor involuntari que es caracteritza per contraccions espasmòdiques de la musculatura inspiratòria, principalment del diafragma, seguides d'un tancament bruscat de la glotis, que es van repetint a intervals més o menys regulars i que produeix un so característic.¹

És un trastorn molt freqüent, generalment benigne, de curta durada i autolimitat. En ocasions pot ser persistent (singlot mantingut o recurrent de durada superior a 48 hores), i fins i tot crònic i invalidant.² Quan el singlot és mantingut en el temps, és molt molest per qui ho pateix i pot afectar la qualitat de vida, perquè pot provocar insomni i dificultat en la ingesta d'aliments i begudes. Els casos més greus poden ser signe de patologia greu i cal avaluar-ne possibles causes subjacents. Els tractaments farmacològics del singlot són poc eficaços o han estat poc avaluats.²

La fisiopatologia del singlot és poc coneguda, però es creu que respon a l'estimulació anòmala d'algun dels components del seu arc reflex, que inclou els nervis vagus i frènic, i el centre respiratori medul·lar.¹ S'han descrit nombroses causes que poden desencadenar el singlot, però en general es tracta de causes gastrointestinals o neurològiques.^{1,2} Són freqüents

la distensió gàstrica i el reflux gastroesofàgic, i pot ser desencadenat per factors com la ingesta d'aire, begudes amb gas, begudes alcohòliques, menjar abundant, menjar massa fred o calent, condiments picants, etc. Entre les causes neurològiques, es contemplen les infeccions (meningitis, encefalitis, abscessos), ictus, malformacions vasculares, traumatismes, neoplàsies, etc. L'estrès o l'ansietat es consideren factors psicògens que poden desencadenar singlot.

El singlot d'origen medicamentós és un efecte advers rar. Apareix a l'inici del tractament, es manté a intervals, de minuts a hores, durant tot el tractament i desapareix amb la retirada del medicament causant. Ateses les múltiples causes i factors que poden provocar singlot, el diagnòstic de l'origen medicamentós és difícil d'establir i sovint es fa quan el pacient torna a rebre el medicament i el singlot reapareix. Els fàrmacs associats amb més freqüència a singlot són els corticoides i les benzodiazepines, però s'han descrit casos aïllats amb múltiples medicaments.^{1,2}

Entre 1985 i 1997, el sistema de farmacovigilància francès va reunir 53 casos de sospita de singlot d'origen medicamentós.³ En un 23% dels casos estaven implicats els corticoides, en un 15% medicaments psiquiàtrics (sobretot agents dopaminèrgics i antiparkinsonians), en un 12% els antibiòtics (β-lactàmics, macròlids, fluoroquinolones), en un

Taula 1. Fàrmacs sospitosos més freqüentment notificats al SEFV.

Subgrup terapèutic	N (%)	Principis actius	N
Glucocorticoides	39 (28,3%)	dexametasona – cianocobalamina - tiamina-lidocaïna	20
		betametasona	13
Antibiòtics sistèmics	19 (13,8%)	gentamicina	3
		metronidazol	3
Analgèsics	10 (7,2%)	tramadol	3
		metamizol	2
Psicolèptics	10 (7,2%)	aripirazol	3
		midazolam	2
Antiinflamatoris	9 (6,5%)	diclofenac	2
		naproxèn	2
		mirtazapina	2
Antidepressius	8 (5,8%)	omeprazol	4
Inhibidors de la bomba de protons	7 (5,1%)	enalapril	2
IECA	5 (3,6%)	cinitaprida	2
Procinètics	3 (2,2%)		

7% els medicaments cardiovasculars (digoxina), en un 6% els analgèsics (opiàcics), i en un 6% els antiinflamatoris. Només dos casos van ser greus.

En una revisió recent de les 114 notificacions espontànies de sospita de singlot atribuït a medicaments rebudes al Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV) entre 1983 i juny de 2010, s'ha vist que un 85% dels casos notificats han estat lleus i que el 90% es van recuperar amb la retirada del fàrmac sospitosos.⁴ En 16 casos, el singlot bé per la seva intensitat o bé per la seva durada va afectar la qualitat de vida dels pacients, però només tres casos van ser greus. La mediana d'edat dels pacients va ser de 53,5 anys i un 83,3 eren homes. Dels 138 fàrmacs sospitosos inclosos en aquestes notificacions, els subgrups terapèutics més freqüents van ser els glucocorticoides, els antibiòtics, els psicolèptics, els analgèsics i els antiinflamatoris. Els principis actius amb un major nombre d'exposicions sospitoses van ser la dexametasona –en combinació a dosis fixes amb cianocobalamina, tiamina i lidocaïna– (20 casos) i la betametasona (13) (vegeu la taula 1).

Conclusió

Davant d'un singlot persistent, la sospita de l'origen farmacològic i la retirada del medicament implicat pot evitar exploracions innecessàries per fer un diagnòstic. La notificació dels casos al Centre de Farmacovigilància de Catalunya serà d'utilitat no només per identificar fàrmacs que poden provocar singlot, sinó també per poder caracteritzar adequadament aquesta reacció adversa rara i poc coneguda.

Bibliografia

- 1 Rudy E. ADR Focus - Rare adverse drug reactions: Drug-induced hiccups. *Drug Therapy Topics* 2007;36:39-42.
- 2 Hoquet d'origine medicamenteuse. *Rev Prescrire* 2008;28(291):24-25.
- 3 Bagheri H, Cismundo S, Montasfruc J. Drug-induced hiccup: A review of the France pharmacologic vigilance database. *Therapie* 1999;54:35-39.
- 4 Valderrama Rodríguez AV, Iavecchia ML, Garcia Doladé N, Cereza García G. Drug induced hiccups identified through spontaneous reporting system. Libro de resúmenes, pág. 121. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. San Lorenzo del Escorial. Madrid, 20-22 de octubre de 2010.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003



www.gencat.cat/salut