

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

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



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Hepatotoxicidad de los extractos de té verde
- Hipo por medicamentos

Hepatotoxicidad de los extractos de té verde ■

En 2003, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) retiró del mercado la especialidad farmacéutica Exolise®, que contenía extracto etanólico seco de té verde (*Camellia sinensis*), a raíz de la notificación en Cataluña de cuatro casos de sospecha de reacciones hepáticas asociadas a su uso.¹ Exolise® estaba autorizado para el tratamiento temporal y complementario de las dietas de adelgazamiento en personas con un aumento de peso ligero (véase Butll Farmacovigilància Catalunya 2003;2:8). Paralelamente, en Francia en abril del 2003 el laboratorio fabricante suspendió la comercialización de Exolise®, después de que el sistema francés de farmacovigilancia hubiera recibido también la notificación de 9 casos de hepatotoxicidad asociados al uso de este producto.^{2,3}

En España, la retirada en 2003 del extracto etanólico seco no afectó a otros medicamentos o preparados de té verde (extractos acuosos o hidroalcohólicos, el polvo de la hoja de té, preparados para infusión). Actualmente existen en el mercado numerosos productos que contienen té verde; algunos son productos con registro de planta medicinal que contienen polvo micronizado de hoja de *C. sinensis* sola o combinada con otros productos de fitoterapia, y están comercia-

lizados dos medicamentos publicitarios a base de extracto etanólico de *C. sinensis* (Fitosvelt® y Exodren®) que contienen también extracto de *Ribes nigrum*.⁴

El consumo de té originado en China y en el sudeste asiático hace más de cuatro mil años se ha ido extendiendo en todo el mundo, y actualmente es la segunda bebida más consumida después del agua. Al té verde se le atribuyen propiedades beneficiosas para la salud y recientemente se han iniciado estudios para evaluar su actividad biológica.²

El té se obtiene de las hojas de la *Camellia sinensis* de la familia *Theaceae*. Existen muchas variedades de té, las principales son el té verde, el té negro (80% del mercado mundial) y el té rojo.² Los principios activos más abundantes del té son los polifenoles (más del 20% del peso seco), sobre todo flavonas, flavonoides y ácidos fenólicos. Una de las principales flavonas son las catequinas. La más abundante y con mayor actividad farmacológica es el galato de epigalocatecol (GEGC). El té también es una buena fuente de metilxantinas, sobre todo de cafeína y con pequeñas cantidades de teobromina y de teofilina. El resto son proteínas, carbohidratos, flúor, aluminio y fibra.^{2,3} El té verde, a diferencia del té negro y del té rojo, no se somete a fermentación. La fermentación cambia la composición, disminuye el contenido de los polifenoles. Por este motivo, el té verde no fermentado preserva el contenido de todos los principios activos.^{2,3} Los preparados comerciales utilizan técnicas de extracción y

fabricación muy heterogéneas. De la planta de té se utilizan las hojas, que se desecan y se pulverizan. Para obtener los extractos de té verde se somete el polvo de las hojas a un proceso de extracción que puede ser alcohólica, si se utiliza el etanol como disolvente, o acuosa, si el disolvente es el agua. El extracto que se obtiene permite estandarizar la concentración de catequinas.^{2,3}

El té verde está considerado como una planta medicinal tónica por la acción estimulante de las metilxantinas sobre el sistema nervioso central. Se le atribuyen propiedades diuréticas y vasoconstrictoras. Se ha sugerido que el consumo de té verde podría reducir el riesgo de enfermedades degenerativas en las que intervienen los radicales libres y disminuir el riesgo cardiovascular. Estos supuestos efectos beneficiosos se atribuirían a las propiedades antioxidantes de los polifenoles, y en particular del GEGC. Es preciso destacar, sin embargo, que la acción antioxidante del GEGC sólo ha sido demostrada *in vitro*.^{5,6} También se le atribuye un efecto terapéutico en la obesidad mediante un doble mecanismo de acción. Por un lado, *in vitro* el GEGC inhibe las lipasas gástrica y pancreática. Por otro lado, también se le ha atribuido la capacidad de estimular la termogénesis mediante un supuesto efecto modulador de la liberación de catecolaminas.⁷ Esta supuesta actividad antioxidante y sobre el peso corporal ha motivado que en los últimos años haya aumentado considerablemente la comercialización de nuevos productos y su consumo, aunque sus beneficios no hayan sido demostrados y que el perfil de efectos adversos sea poco conocido. Como sucede con muchas otras plantas medicinales, el té verde se percibe como un “remedio natural” exento de riesgos y se utiliza a menudo sin un control médico. Contrariamente a esta creencia popular, algunas plantas medicinales comportan un riesgo de toxicidad hepática que puede ser muy grave, incluso mortal.

Los efectos adversos más frecuentes y conocidos de la *C. sinensis* son los atribuidos al efecto de la cafeína, sobre todo efectos adversos psiquiátricos, digestivos y cardiovasculares. Aparte de los casos de hepatotoxicidad asociados a Exolise® que motivaron su retirada, se han notificado casos de hepatotoxicidad con otros preparados de té verde, como el polvo de la hoja, el extracto acuoso y los preparados para infusión. Este número creciente de casos ha motivado que el Comité de expertos de suplementos dietéticos de Estados Unidos (DSIEC) de la US Farmacopea (USP) haya revisado la información sobre la seguridad de los productos que contienen té verde. Hay que destacar la gran variabilidad en la composición, la obtención de los extractos, la dosis y la duración de uso de estos productos. Se revisaron 216 casos de efectos adversos, 34 de los cuales fueron trastornos hepáticos. En

relación con la causalidad de los 34 casos de hepatotoxicidad, 27 se consideraron como posibles y los otros 7 como probables. De acuerdo con esta evaluación, el DSIEC hace nuevas recomendaciones de uso del té verde. Indica que se tome junto con alimentos, y que en caso de presentar síntomas de hepatotoxicidad se suspenda y se consulte con el médico.⁸

En una revisión reciente de la base de datos del Registro Español de hepatotoxicidad, de los 521 casos de efectos adversos hepáticos incluidos en el registro entre 1994 y 2006, 13 casos (2%) fueron secundarios a productos de herbolario y a suplementos dietéticos. Representan el décimo grupo terapéutico por orden de frecuencia delante de los analgésicos, ansiolíticos y antipsicóticos. En un 69% de los casos eran mujeres y la media de edad 45 años. El tipo de lesión hepática más frecuente fue la hepatocelular (92%) y un 31% presentaron manifestaciones de hipersensibilidad. La *Camellia sinensis* fue la más frecuentemente asociada (3 casos; 23%), dos de ellos con reexposición positiva.⁹

Aunque no se conoce el mecanismo por el que el té verde causa hepatotoxicidad, parece que podría atribuirse a las catequinas, en concreto al GEGC. *In vitro*, el GEGC es 10 veces más citotóxica en los hepatocitos que otras catequinas. También en modelos animales se ha observado una alta captación hepática del GEGC. La biodisponibilidad oral de las catequinas es baja, pero en situaciones como el ayuno o la administración repetida los niveles de catequinas pueden aumentar hasta niveles tóxicos. Estudios en voluntarios sanos han mostrado que en una situación de ayuno puede haber un aumento de las concentraciones plasmáticas de GEGC libre hasta cinco veces a las alcanzadas con la ingesta. La hepatotoxicidad se atribuye a la capacidad que tiene el GEGC de provocar un estrés oxidativo en el hígado. En algún caso no se ha podido descartar una reacción idiosincrática o un mecanismo inmunoalérgico.^{2,7} Hay que tener en cuenta que la mayoría de casos de reacciones hepáticas se han producido en mujeres. Aunque las mujeres son las principales consumidoras de plantas medicinales para la pérdida de peso, no se puede descartar que pueda haber una susceptibilidad genética.

Hasta octubre de 2010 el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido 67 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones asociadas a *C. sinensis*. Las reacciones adversas más frecuentes han sido las hepatobiliares (33%), seguidas de las gastrointestinales (27%) y las del sistema nervioso (11%). Aparte de los casos de hepatotoxicidad asociados al extracto etanólico seco de té verde (Exolise®) que motivaron su retirada, se han recibido 23 notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas hepatobiliares asociadas a otros productos que contienen *C.*

sinensis sola o combinada con otras plantas. En ellas se describen hepatitis (16 casos), hepatitis colestásica (3), y elevación de las transaminasas (4). En seis casos los pacientes tomaban de forma concomitante algún otro fármaco y en dos casos un producto ilegal. La media de edad de los pacientes ha sido de 34,6 años (mínimo 19 años; máximo 60 años) y el 65% fueron mujeres. Hay que destacar que un 83% de los casos fueron graves y que un 91% de los casos se recuperaron tras la retirada de los productos sospechosos. En un 78% de los casos se pudo descartar otras causas y en dos de éstos la reexposición fue positiva.

Conclusiones

Los extractos de té verde son muy utilizados por sus supuestos efectos beneficiosos. Su eficacia no ha sido demostrada, pero en cambio se ha asociado a efectos adversos, entre ellos los hepáticos. A pesar de la retirada del extracto etanólico seco, el número creciente de casos de trastornos hepáticos sugiere la existencia de un riesgo asociado a *Camellia sinensis* con independencia del tipo de preparado que se utilice.

Hipo por medicamentos

El hipo es un reflejo motor involuntario que se caracteriza por contracciones espasmódicas de la musculatura inspiratoria, principalmente del diafragma, seguidas de un cierre brusco de la glotis, que se van repitiendo a intervalos más o menos regulares y que produce un sonido característico.¹

Es un trastorno muy frecuente, generalmente benigno, de corta duración y autolimitado. En ocasiones puede ser persistente (hipo mantenido o recurrente de duración superior a 48 horas), e incluso crónico e invalidante.² Cuando el hipo persiste en el tiempo, es muy molesto para quien lo sufre y puede afectar la calidad de vida, porque puede provocar insomnio y dificultad en la ingesta de alimentos y bebidas. Los casos más graves pueden ser signo de patología grave y hay que evaluar las posibles causas subyacentes. Los tratamientos farmacológicos del hipo son poco eficaces o han sido poco evaluados.²

La fisiopatología del hipo es poco conocida, pero se cree que responde a la estimulación anómala de alguno de los componentes de su arco reflejo, que incluye los nervios vago y frénico, y el centro respiratorio medular.¹ Se han descrito numerosas causas que pueden desencadenar el hipo, pero en general se trata de causas gastrointestinales o neurológicas.^{1,2} Son frecuentes la distensión gástrica y el reflujo gastroesofágico,

Ante un caso de sospecha de reacción adversa hepática, se deberá también tener en cuenta el uso de plantas medicinales como los extractos de té verde, y notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

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. Suspensión de la comercialización de Exolise®. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2003;2:8. <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/esbfvco22003.pdf>
3. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Casseti 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, García 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.

y puede desencadenarse por factores como la ingesta de aire, bebidas con gas, bebidas alcohólicas, comida abundante, comida demasiado fría o caliente, condimentos picantes, etc. Entre las causas neurológicas, se contemplan las infecciones (meningitis, encefalitis, abscesos), ictus, malformaciones vasculares, traumatismos, neoplasias, etc. El estrés o la ansiedad se consideran factores psicogénicos que pueden desencadenar hipo.

El hipo de origen medicamentoso es un efecto adverso raro. Aparece al inicio del tratamiento, se mantiene a intervalos, de minutos a horas, durante todo el tratamiento y desaparece con la retirada del medicamento causante. Dadas las múltiples causas y factores que pueden provocar hipo, el diagnóstico del origen medicamentoso es difícil de establecer y con frecuencia se realiza cuando el paciente vuelve a recibir el medicamento y el hipo reaparece. Los fármacos asociados con mayor frecuencia a hipo son los corticoides y las benzodiacepinas, pero se han descrito casos aislados con múltiples medicamentos.^{1,2}

Entre 1985 y 1997, el sistema de farmacovigilancia francés reunió 53 casos de sospecha de hipo de origen medicamentoso.³ En un 23% de los casos estaban implicados los corticoides, en un 15% medicamentos psiquiátricos (sobre todo agentes dopaminérgicos y antiparkinsonianos), en un 12% los antibióticos (β -lactámicos, macrólidos, fluoroquinolonas), en un 7% los medicamentos cardiovasculares (digoxina), en

Tabla 1. Fármacos sospechosos más frecuentemente notificados al SEFV.

Subgrupo terapéutico	N (%)	Principios activos	N
Glucocorticoides	39 (28,3%)	dexametasona – cianocobalamina - tiamina-lidocaína	20
		betametasona	13
Antibióticos sistémicos	19 (13,8%)	gentamicina	3
		metronidazol	3
Analgésicos	10 (7,2%)	tramadol	3
		metamizol	2
Psicolépticos	10 (7,2%)	aripiprazol	3
		midazolam	2
Antiinflamatorios	9 (6,5%)	diclofenaco	2
		naproxeno	2
		mirtazapina	2
Inhibidores de la bomba de protones	7 (5,1%)	omeprazol	4
IECA	5 (3,6%)	enalapril	2
Procinéticos	3 (2,2%)	cinitaprida	2

un 6% los analgésicos (opiáceos), y en un 6% los antiinflamatorios. Sólo dos casos fueron graves.

En una revisión reciente de las 114 notificaciones espontáneas de sospecha de hipo atribuido a medicamentos recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) entre 1983 y junio de 2010, se ha visto que un 85% de los casos notificados han sido leves y que un 90% se recuperó con la retirada del fármaco sospechoso.⁴ En 16 casos, el hipo bien por su intensidad o bien por su duración afectó la calidad de vida de los pacientes, pero sólo tres casos fueron graves. La mediana de edad de los pacientes fue de 53,5 años y un 83,3 eran hombres. De los 138 fármacos sospechosos incluidos en estas notificaciones, los subgrupos terapéuticos más frecuentes fueron glucocorticoides, antibióticos, psicolépticos, analgésicos y antiinflamatorios. Los principios activos con un mayor número de exposiciones sospechosas fueron la dexametasona –en combinación a dosis fijas con cianocobalamina, tiamina y lidocaína– (20 casos) y la betametasona (13) (véase la tabla 1).

Conclusión

Ante un hipo persistente, la sospecha del origen farmacológico y la retirada del medicamento implicado puede evitar exploraciones innecesarias para hacer un diagnóstico. La notificación de los casos al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña será de utilidad no sólo para identificar fármacos que pueden provocar hipo, sino también para poder caracterizar adecuadamente esta reacción adversa rara y poco conocida.

Bibliografía

- 1 Rudy E. ADR Focus - Rare adverse drug reactions: Drug-induced hiccups. Drug Therapy Topics 2007;36:39-42.
- 2 Hoquet d'origine médicamenteuse. Rev Prescrire 2008;28(291):24-25.
- 3 Bagheri H, Cismondo 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, García 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.

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

Subscripciones i baixas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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



www.gencat.cat/salut