

Uso concomitante de la infusión de *Ilex paraguariensis* (*mate*) durante el tratamiento antirretroviral con Atripla (emtricitabina, efavirenz y tenofovir disoproxilo fumarato). Reporte de caso.

Concomitant use of the infusion of *Ilex paraguariensis* (*mate*) during antiretroviral treatment with Atripla (emtricitabine, efavirenz and tenofovir disoproxil fumarate). Case report

Antonio Jesús Sosa Montano^a, Lizette Gil del Valle^b, Angélica Reyes Pérez Travieso^c.

^a Departamento de Farmacia del Instituto de Farmacia y Alimento (IFAL), Universidad de La Habana (UH).

^b Departamento de Investigaciones Farmacológicas, Instituto Pedro Kouri (IPK). Autopista Novia del Mediodía Km 6 ½, La Lisa., lgil@ipk.sld.cu

^c Departamento de Áreas Clínicas, Hospital, IPK. Autopista Novia del Mediodía Km 6 ½, La Lisa

Recibido: 14 de febrero de 2020;

Aceptado: 27 de marzo de 2020;

RESUMEN

Ilex paraguariensis (*mate*) es una de las plantas más utilizadas tradicionalmente para elaborar infusiones en países de Suramérica. Ha ganado prestigio en mercados mundiales, incluyendo Estados Unidos, Asia y Europa por sus beneficios en el metabolismo de la glucosa y presentar propiedades hipocolesterolémicas, antiinflamatoria, anti-obesidad, hepatoprotectora y antioxidante. El objetivo fue reportar un caso clínico con disminución de las reacciones adversas durante el consumo de infusión de *Mate* concomitante con el tratamiento con Atripla (emtricitabina, efavirenz y tenofovir disoproxilo fumarato). Se revisó la historia clínica del paciente masculino atendido en consulta externa del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” para chequear la evolución por un año a través de los indicadores rutinarios y de progresión. La literatura más actual relacionada con las temáticas afines fue consultada. Se presenta el caso de un paciente que ha mejorado su calidad de vida al ingerir la infusión de *Mate* por un año y disminuir algunas de las reacciones adversas que experimentan los pacientes con VIH tratados con Atripla, sin evidencias de interacción farmacológica u otros eventos no deseados. Es importante la orientación por parte del personal médico a los pacientes con tratamiento antirretroviral como Atripla, de los posibles beneficios del consumo de la infusión de *mate*, como una estrategia terapéutica nutracéutica segura.

Palabras claves: *Ilex paraguariensis*; infusión de *mate*; Atripla; VIH; reacciones adversas; reporte de caso.

ABSTRACT

Ilex paraguariensis (*mate*) is one of the plants more traditionally used to elaborate infusions in South America countries. It has won prestige in world markets, including United States, Asia and Europe for their benefits in the glucose metabolism and also to present properties hypocholesterolemic, anti-inflammatory, anti-obesity, hepatoprotective and antioxidant. To report a clinical case with observed adverse reactions reduction during the concomitant consumption of *mate* infusion with Atripla (emtricitabine, efavirenz and tenofovir (disoproxil fumarate)) treatment. The masculine patient's clinical history assisted in external consult of the Institute of Tropical Medicine “Pedro Kouri” was revised for check evolution during one year. Accrual literature related to the case was reviewed. The presentation of a patient case that has improved its quality of life after ingestion of *mate* infusion when some of the Atripla adverse reactions that the patients experience with HIV diminishing

without pharmacological interaction or the appearance of other side effects. It is important the patients orientation by medical personnel during antiretroviral treatment as Atripla about the benefits of mate infusion consumption as safe nutraceuticals therapeutic strategy.

Keywords: *Ilex paraguariensis*; mate infusion; Atripla; HIV; adverse reactions; report of case

INTRODUCCION

En el escenario de la medicina alternativa actual, la fitoterapia o el consumo de productos botánicos, en formas de extractos o tinturas madre que se administran por lo general en formas líquidas permiten el tratamiento de diversas enfermedades. El empleo de las plantas medicinales con fines curativos es una práctica utilizada desde tiempos inmemoriales. Considerado en algunos momentos como el principal e incluso el único recurso de que disponían los médicos (Velázquez *et al*, 2014, Goodarzi *et al*, 2018).

En Cuba desde hace varios años se ha retomado y desarrollado el uso de las plantas medicinales con fines terapéuticos, en lo que se ha llamado "la revolución verde de la medicina" (López *et al*, 2019).

El género *Ilex*, de la familia *Aquifoliaceae*, está distribuido en regiones templadas, tropicales y subtropicales. Dentro de las especies más importantes del género, con valor económico y farmacológico está *Ilex paraguariensis* St. Hil., popularmente conocida como yerba mate (Barbosa *et al*, 2015).

Si bien la yerba mate no se encuentra distribuida en nuestro país, de manera aislada se constatan algunos consumidores de la infusión, todo ello en contraste de lo que si ocurre en países de Suramérica (Paraguay, Argentina, Uruguay, Brasil, entre otros). La infusión de las partes aéreas de la yerba mate es comúnmente usada en agua caliente o fría. En América del Sur, la tasa de consumo de bebida de yerba mate se estima es mayor a 1 L/día/persona (Barbosa *et al*, 2015).

Las investigaciones revelan que el mate presenta diferentes propiedades medicinales, tales como los efectos beneficiosos en el metabolismo de la glucosa; además constituye un agente hipocolesterolémico, vasodilatador, anti-inflamatorio, anti-obesidad, y efectos coleréticos, así como en la disminución en la progresión de la aterosclerosis y estimulante del sistema nervioso central y antioxidante (Amigo-Benavent *et al*, 2017, Boaventura *et al*, 2015, Burris *et al*, 2012, Colpo *et al*, 2017, de Lima *et al*, 2017, do Canto *et al*, 2015, Dos Santos *et al*, 2015, Fatinelli *et al*, 2016, Santos *et al*, 2015, Silva *et al*, 2011).

Estos efectos han sido atribuidos a los compuestos bioactivos presentes en la yerba mate, tales como (tabla 1): polifenoles y metilxantinas—principalmente cafeína, alcaloides, flavonoides, vitaminas A, C, E y del complejo B, taninos, ácido clorogénico y sus derivados, numerosos triterpenos y saponinas, derivados del ácido ursólico – matesaponinas (Bojić *et al*, 2013, Colpo *et al*, 2016, Del Valle *et al*, 2015, Dutra *et al*, 2010). Los polifenoles, como donantes de hidrógenos, agentes reductores o secuestradores de especies reactivas de oxígeno (ERO), disminuyen la generación de otras especies reactivas implicadas en el daño de proteínas, lípidos, y ácidos nucleicos. Además, reducen la incidencia de enfermedades severas asociadas con el estrés oxidativo, incluyendo enfermedades cardiovasculares, neurológicas, cirrosis hepática y cáncer (do Canto *et al*, 2015, Ferreira *et al*, 2015).

Entre los componentes de los preparados a partir del mate que pueden contribuir con beneficios al ser ingeridos también se encuentran los aminoácidos, como el ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, alanina, triptófano, cistina, arginina, histidina, lisina, tirosina, valina, leucina, isoleucina, treonina, metionina y asparagina, Algunos estudios de

biodisponibilidad también demuestran la absorción de compuestos fenólicos (Gomez-Juaristi *et al* 2017, Goodarzi *et al*, 2018, Kattappagari *et al* 2015, de Olivera *et al* 2017).

La presencia de saponinas, provocan la formación de espumas, debido a la reducción de la tensión superficial. Es por ello que el producto del mate además del índice de amargor y espuma, actúa como detergente y emulsificador.

En una exploración bibliográfica empleando como descriptores: mate, terapéutica, combinación fármacos, de manera simple y combinados a través de Pubmed y Google no se encontró reportes del uso del mate con otros fármacos, ni con terapia antirretroviral (TAR).

MATERIALES Y METODOS

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, de color de piel mestiza, 34 años de edad, seropositivo VIH-1 (2015), normo-peso, profesional, graduado universitario, vinculado laboralmente al estado cubano por 10 años a la fecha. No presentaba antecedentes patológicos crónicos, ni hábitos tóxicos. No consumía medicamentos ni complementos nutricionales en al menos un periodo anterior de 3 años. Luego de haber iniciado TAR con Atripla en el 2017 manifiesta reacciones adversas descritas como frecuentes, relacionadas con la terapia como desorientación en la mañana, falta de concentración en las actividades cotidianas y depresión no relacionada con las condiciones o/y estilo de vida. A pesar de ello se realizan diferentes exámenes complementarios y no se detecta ninguna patología neurológica, ni craneal.

En las consultas planificadas mensuales se constata que todos los parámetros bioquímicos, virológicos, inmunológicos y hematológicos que por pautas terapéuticas nacionales e internacionales se determinan para evaluar la evolución en los pacientes, se encuentran en valores dentro del intervalo normal. Además, se demostró la efectividad del tratamiento por reducción de la carga viral a un valor no detectable al cuarto mes de inicio del consumo de Atripla (fig.2). A pesar de la efectividad constatada de la terapia durante los 6 meses posteriores plantea que siente mareos o sensación de vértigo, que experimenta depresión, pensamientos extraños, dificultad para dormir en horario nocturno, lo que le provoca somnolencia en horarios de actividad diurna, dificultad para concentrarse y/o sueños inusuales durante TAR desde sus inicios. En las consultas médicas el profesional encargado insiste en que el paciente debe mantener la adherencia y consumir la Atripla según la prescripción indicada para mantener la carga viral no detectable y disminuir los efectos de la infección viral crónica. Teniendo en cuenta el balance riesgo beneficio de la misma y la disponibilidad de este tipo de fármacos en el país.

Como parte de la práctica habitual y en consulta con el médico decidió consumir estimulantes naturales (té) para mantener los niveles de actividad requeridos para su desempeño vital y su vínculo laboral. Como opción recibió mate para tomar como infusión (fig. 1) que lo comenzó a consumir frío en el horario de la mañana como parte de una bebida más en el desayuno (un vaso en la mañana-250 mL).

RESULTADOS

Desde los primeros 5 días consumiendo la combinación de Atripla e infusión de mate en las mañana se da cuenta que las manifestaciones relacionadas con los eventos adversos de la TAR que experimentaba comienzan a disminuir y refiere sentirse como antes de iniciar la TAR.

Al consultar la bibliografía, un especialista en farmacología y a su médico se analizaron los beneficios obtenidos tras la ingesta de la infusión de mate con fundamento en la composición del mismo.

Luego de iniciar el consumo de la infusión de mate, a las dos semanas disminuyen y desaparecen otros de los eventos referidos durante la TAR (mareos o sensación de vértigo, depresión, pensamientos extraños y dificultad para concentrarse), lo que podría estar asociado al efecto de los metabolitos secundarios presentes en el mate entre ellos la cafeína (tabla 1).

No se observaron modificaciones en el peso corporal, ni de los parámetros bioquímicos, virológicos, inmunológicos, ni hematológicos relacionados con el uso del mate durante el periodo de un año. El paciente pudo desarrollar su actividad profesional y los ciclos de vigilia y sueño se comportaron normalmente. No presentó infecciones, ni manifestaciones adversas de otro tipo y la carga viral se mantuvo no detectable en dos determinaciones efectuadas en el periodo. Se cumplieron las 6 consultadas programadas y el chequeo según pautas.

DISCUSIÓN

El uso oportuno de esta infusión, que si bien no es de práctica habitual para los cubanos, sus propiedades terapéuticas y la forma en que debe ser empleada, además del fenómeno común de poder reducir los trastornos antes mencionados que experimentan los pacientes VIH con TAR, constituye una alternativa a tener en cuenta durante la prescripción médica de los mismos con fundamento en los efectos biológicos evaluados por diferentes autores y que evidencian su posible influencia a nivel neuronal (Colpo *et al*, 2017, de Lima *et al*, 2017). Es por ello que la actualización de las ventajas de algunos productos naturales como la yerba mate resulta de interés, aunque en este caso no se trate de un medicamento propiamente dicho, se hace necesario orientar a los pacientes de los beneficios que se logran a corto plazo y de sensibilizar a los responsables del comercio interno a partir de productos importados, con el objetivo de que estén al alcance de la población en general y particularmente a pacientes con el tratamiento anteriormente descrito (Nilay and Aydin, 2020, Velázquez *et al*, 2014).

El uso de TAR a largo plazo produce en algunos pacientes, algunas alteraciones en la función hepática y renal que en este paciente con 3 años de tratamiento no se manifestaron (Omodamiro & Jimoh 2017). Generalmente los antirretrovirales son considerados prooxidantes ya que por su mecanismo de biotransformación requieren enzimas detoxificadoras que producen ERO durante su actividad. Como consecuencia en estos pacientes se produce estrés oxidativo que puede afectar las diferentes biomoléculas como lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos y contribuir a la disfunción molecular con impacto en el metabolismo energético mitocondrial. Luego el consumo de dicha infusión de acuerdo a su composición puede tener acción hepatoprotectora y antioxidante en relación con la actividad biológica de varios de los componentes reconocidos en la literatura especializada entre ellos polifenoles y flavonoides. Así como la acción astringente del producto, evitando los cuadros diarreicos que en ocasiones sufren los pacientes, efecto que se relaciona con los bioactivos de la planta y que validan la utilidad biológica de la misma. Otros hallazgos también sugieren actividad antibacteriana por lo que la evolución del paciente puede también estar influenciada con otras potencialidades del producto (Oliveira *et al* 2016, Ferreira *et al*, 2015).

Se han descrito interacciones entre productos naturales y fármacos antirretrovirales según fundamento teórico o se han observado *in vitro*, y algunos autores lo han constatado en la práctica con datos clínicamente relevantes. Sin embargo, a pesar del distinto nivel de pruebas disponibles, el conocimiento puede ser útil a efectos de información y precaución, especialmente cuando pueden afectar a medicamentos con alto costo o con margen terapéutico estrecho como los utilizados en la infección por VIH.

De ahí la importancia, ante el fenómeno del incremento en el consumo de plantas medicinales, de notificar cualquier beneficio o riesgo tanto al emplearlo a solas o en combinación con otros medicamentos.

Se recomienda la realización de un estudio con más pacientes y mayor periodo de tiempo para contribuir con las evidencias de los beneficios encontrados con esta infusión. Para ello es importante considerar su importación por las entidades sanitarias responsables y realizar otras evaluaciones clínicas de laboratorio para la evaluación de la evolución de los pacientes. No se encontraron reportes sobre casos similares en la literatura consultada.



Fig. 1. Fotografía del producto usado (yerba mate), tomada por los autores. Comercializada por productores de yerba mate de Santo pipo Soc. Coop. LTD. Santo Pipo- Misiones Oficina – Florida 142-BS.AS.



Fig. 2. Fotografía del producto Atripla (efavirenz 600 mg /emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg), tomada por los autores. Manufacturado por HeteroLabsLimited, India.

Tabla 1. Metabolitos presentes en *Ilex paraguariensis* (yerba mate).

No.	Metabolitos	Referencia bibliográfica
1	Polifenoles (ácidos clorogénicos)	Barbosa, J. Z., Zambon, L. M., Motta, A. C. V., & Wendling, I. (2015). Composition, Hot -Water Solubility of Elements and Nutritional Value of Fruits and leaves of yerba mate. <i>Ciência e Agrotecnologia</i> , 39(6), 593–603
2	Xantinas (Cafeína y teobromina)	Bojić, M., Simon Haas, V., Šarić, D., & Maleš, Ž. (2013). Determination of flavonoids, phenolic acids, and xanthines in mate tea (<i>Ilex paraguariensis</i> St.-Hil.). <i>Journal of Analytical Methods in Chemistry</i> , 2013.
3	Flavonoides (quercetinas, kaempferol y rutina)	Dutra, F. L. G., Hoffmann-Ribani, R., & Ribani, M. (2010). Determinação de compostos fenólicos por cromatografia líquida de alta eficiencia isocrática durante estacionamento da erva-mate. <i>Química Nova</i> , 33(1), 119-123.

CONCLUSIONES:

Se considera que el resultado de este análisis evidencia un balance beneficio riesgo adecuado durante el periodo de estudio. Es importante la orientación por parte del personal médico a los pacientes con tratamiento antirretroviral como Atripla, de los posibles beneficios del consumo de la infusión de mate, como una estrategia terapéutica y nutracéutica segura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amigo -Benavent, M., Wang, S., Mateos, R., Sarriá, B. & Bravo, L. (2017). Antiproliferative and cytotoxic effects of green coffee and yerba mate extracts, their main hydroxycinnamic acids, methylxanthine and metabolites in different human cell lines. *Food and Chemical Toxicology*, 106,125-138.
- Barbosa, J. Z., Zambon, L. M., Motta, A. C. V., & Wendling, I. (2015). Composition, Hot -Water Solubility of Elements and Nutritional Value of Fruits and leaves of yerba mate. *Ciência e Agrotecnologia*, 39(6), 593–603.
- Boaventura, B. C., da Silva, E. L., Liu, R. H., Prudêncio, E. S., Di Pietro, P. F., Becker, A. M., & Amboni, R. D. de M. C. (2015). Effect of yerba mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil.) infusion obtained by freeze concentration technology on antioxidant status of healthy individuals. *LWT - Food Science and Technology*, 62(2), 948–954.
- Bojić, M., Simon Haas, V., Šarić, D., & Maleš, Ž. (2013). Determination of flavonoids, phenolic acids, and xanthines in mate tea (*Ilex paraguariensis* St.-Hil.). *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2013. <http://doi.org/10.1155/2013/658596>
- Burris, K. P., Harte, F. M., Michael Davidson, P., Neal Stewart Jr, C., & Zivanovic, S. (2012). Composition and Bioactive Properties of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil.): A Review. *Chilean Journal of Agricultural Research*, 72(2), 268–275.
- Colpo, A. C., de Lima, M. E., Maya-López, M., Rosa, H., Márquez-Curiel, C., Galván-Arzate, S., Santamaría, A., Folmer V. (2017). Compounds from *Ilex paraguariensis* extracts confer antioxidant effects in the brains of rats subjected to chronic immobilization stress. *Physiology, Nutrition and Metabolism*, 42(11), 1172-1178.

- Colpo, A. C., Rosa, H., Lima, M. E., Pazzini, C. E. F., De Camargo, V. B., Bassante, F. E. M., Folmer, V. (2016). Yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hill.)-based beverages: How successive extraction influences the extract composition and its capacity to chelate iron and scavenge free radicals. *Food Chemistry*, 209, 185–195.
- de Lima, M. E., Colpo, A. C., Maya-López, M., Rosa, H., Túnez, I., Galván-Arzate, S., Santamaría, A. y Folmer, F. (2017). Protective effect of Yerba mate (*Ilex paraguariensis* St. Hill.) against oxidative damage in vitro in rat brain synaptosomal/mitochondrial P2fractions. *Journal of Functional Food*, 34, 447-452.
- de Olivera, D. M., Sampaio, G. R., Pinto, C. B., Catharino, R. R., Bastos, D. H.M. (2017). Bioavailability of chlorogenic acids in rats after acute ingestion of maté tea (*Ilex paraguariensis*) or 5-caffeoylquinic acid. *European Journal of Nutrition*, 56 (8), 2541-2556.
- Del Valle Argüello B.; Scipioni, G.P. Capítulo 9: Composición química I: polifenoles y metilxantinas” en Schmalko, M., Prat, S. & Kanzi, R. (2015) La yerba mate: tecnología de la producción y propiedades. *Posadas, Misiones: Editorial Universitaria*, 205-220.
- do Canto, G. S., & Manfron, M. P. (2015). Recent advances in the bioactive properties of yerba mate. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(2), 375-383.
- Dos Santos, TW., Miranda, J., Teixeira, L., Aiastui, A., Matheu, A., Gambero, A., Portillo, MP. & Ribeiro ML. (2018) Yerba Mate Stimulates Mitochondrial Biogenesis and Thermogenesis in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice. *Mol Nutr Food Res* 62(15):1800142-172. DOI: 10.1002/mnfr.201800142
- Dutra, F. L. G., Hoffmann-Ribani, R., & Ribani, M. (2010). Determinação de compostos fenólicos por cromatografia líquida de alta eficiencia isocrática durante estacionamento da erva-mate. *Química Nova*, 33(1), 119-123.
- Fantinelli, J., González Arbeláez, L., Ciocci Pardo, A., Schinella, G., & Mosca, S. (2016). Comparative effects of natural products on ischemia-reperfusion injury: relation to their “ in vitro ” antioxidant capacity. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 15(3), 151–163. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85645293003>
- Ferreira Cuelho, CH., Bonilha, F., Scotti do Canto, G., & Palermo Manfron, M., (2015) Recent advances in the bioactive properties of yerba mate. *Revista Cubana de Farmacia* 49(2):375-383.
- Gómez-Juaristi, M., Martínez-López, S., Sarria, B., Bravo, L., & Mateos, R. (2017). Absorption and metabolism of yerba mate phenolic compounds in humans. *Food Chemistry*, 240, 1028-1038. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.08.003
- Goodarzi, S., Rafiei, S., Javadi, M., Khadem Haghghian, H. & Norooz. S. (2018) A review on antioxidants and their health effects. *Journal of Nutrition and Food Security (JNFS)*, 3 (2), 106-112.
- Kattappagari KK, Ravi Teja CS, Kommalapati RK, Poesarla C, Gontu SR, Reddy BV. (2015). Role of antioxidants in facilitating the body functions: A review. *J Orolfac Sci*; 7, 71-5.
- López Puig, P., García Millian, A.J., Alonso Carbonell, L., Perdomo, J. & Segredo Pérez, A. (2019). Integración de la medicina natural y tradicional cubana en el sistema de salud. *Revista Cubana de Salud Pública*, 45(2):e1168.
- Nilay Seyidoglu & Cenk Aydin (2020). Stress, Natural Antioxidants and Future Perspectives. in *The Health Benefits of Foods - Current Knowledge and Further Development IntechOpen* , DOI: 10.5772/intechopen.91167.

- Oliveira Penteado, J., Martins Volção, L., Ferandes Ramos, D., Da Silva-Júnior, F.M., & Muccillo-Baisch, A.L. (2016) Actividade antimicrobiana de extractos de *Ilex paraguariensis*. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*. 1 (1), 136-146.
- Omodamiro, OD., & Jimoh, MA. (2017) Haematological and Biochemical Changes in Patients on Anti-Retroviral Drugs. *American Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 4 (1), 1-6.
- Santos, E. C. S., Bicca, M. A., Blum-Silva, C. H., Costa, A. P. R., dos Santos, A. A., Schenkel, E. P., & de Lima, T. C. M. (2015). Anxiolytic-like, stimulant and neuroprotective effects of *Ilex paraguariensis* extracts in mice. *Neuroscience*, 292, 13–21.
- Silva, R.D.A.; Bueno, A.L.S.; Gallon, C.W.; Gomes, L.F.; Kaiser, S.; Pavei, C.; Ortega, G.G.; Kucharski, L.C.; & Jahn, M.P. (2011) The effect of aqueous extract of gross and commercial yerba mate (*Ilex paraguariensis*) on intra-abdominal and epididymalfat and glucose levels in male Wistar rats. *Fitoterapia* 82, 818–826.
- Velázquez Viera, D., M. Guyat Dupuy, A., Manzanares Ayala, K., Aguirre Dorado, B. & Gelabert Ayon, F. (2014). Etnobotánica: empleo de plantas para uso medicinal. *Revista Cubana de Ciencias Forestales* 2 (1): 35-44.