

Incidencia de la Ingesta de Mate en la Terapéutica con Teofilina

Helena PAYSSÉ¹, Elsa OROSA² y Pietro FAGIOLINO^{1*}

*1 Cátedra de Farmacodinamia, y
2 Cátedra de Toxicología Facultad de Química,
Gral. Flores 2124, C.C. 1157, 11800 Montevideo, Uruguay*

RESUMEN. Con el fin de evaluar la posible incidencia en el ajuste posológico con teofilina, se realizó un estudio in vivo sobre 6 voluntarios sanos, administrándoles una infusión de yerba mate por un período de 7 días. Se cuantificaron teofilina y cafeína en plasma por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), revelándose la formación de teofilina como producto de la metabolización de la cafeína. El análisis de la infusión mostró la existencia de cafeína y teobromina, no así de teofilina. La concentración de teofilina luego de 7 días de administración osciló entre 0,62 y 1,59 µg/ml para los distintos sujetos, valores que pueden incrementarse si se ingieren concomitantemente otras bebidas con xantinas.

SUMMARY. "Incidence of 'Mate' Drinking in Theophylline Therapy". The aim of this study is to evaluate the possible incidence in the dosage adjustment of Theophylline. An in vivo study was carried out with 6 healthy volunteers after the administration of an infusion of "mate herb" for a period of 7 days. Plasma Theophylline and Caffeine levels were analysed by high performance liquid chromatography (HPLC), revealing the formation of Theophylline as a metabolism product of Caffeine. The analysis of the infusion showed presence of Caffeine and Theobromine, but not Theophylline. After 7 days of administration the Theophylline concentration oscillated between 0.62 and 1.59 µg/ml for the different individuals; these values can be increased with concomitant intake of other beverages containing xanthines.

INTRODUCCION

La costumbre de tomar mate se encuentra ampliamente difundida en Uruguay, Paraguay, Argentina y Sur de Brasil. Esta bebida tan popular en América del Sur ya estaba en uso entre los indios guaraníes antes de la conquista. Durante dos siglos el hábito se ha mantenido y aún aumentado en los últimos años. El Uruguay no es país productor e importa más de 24000 toneladas/año, lo que representa un promedio de 7 kg/habitante/año.

Con el nombre de "yerba mate", "té del Brasil", "té del Paraguay" o "té de los Je-

* Correspondencia

PALABRAS CLAVE: Yerba mate, Teofilina, Cafeína, Metabolismo
KEY WORDS: "Mate herb", Theophylline, Caffeine, Metabolism

suitas", se designa al producto constituido exclusivamente por las hojas desecadas, ligeramente tostadas y desmenuzadas del *Ilex paraguariensis* St. Hil. con fragmentos de ramas jóvenes, pecíolos y pedúnculos florales.

La yerba se coloca en una calabaza ahuecada, que se denomina "mate" y se le agrega agua entre 60-80 °C, de modo que en 3 a 5 minutos se produce el hinchado de la misma. A continuación se introduce la bombilla, consistente en un tubo delgado de acero inoxidable que en su parte inferior posee una cabeza filtrante. Luego se agrega agua caliente (entre 90-95 °C) en pequeños volúmenes alrededor de la bombilla y se succiona la infusión a través de ella. A medida que se va perdiendo el sabor se cambia la bombilla de posición hasta que éste se pierde completamente.

La determinación cuantitativa de los componentes de la yerba revela la presencia de cantidades importantes de xantinas tales como cafeína y teobromina ¹. Otros autores informan la presencia de teofilina en los extractos alcohólicos de la yerba ².

En uno de sus pasos metabólicos, la cafeína se transforma en teofilina ³⁻⁵. La teofilina es la droga de elección para el tratamiento del asma bronquial, cuya incidencia en nuestro país es muy importante.

De acuerdo a lo antedicho, el ánimo del presente trabajo es:

a) estudiar qué niveles plasmáticos de teofilina se alcanzan cuando se ingiere mate en forma habitual.

b) establecer la posible incidencia de estos niveles sobre el ajuste posológico con esta droga en pacientes asmáticos tomadores de mate.

PARTE EXPERIMENTAL

Se trabajó con 6 voluntarios sanos, los cuales fueron instruidos para ingerir mate en forma habitual durante una semana. No se permitió la ingesta de otras bebidas con xantinas durante el estudio. Las características de los sujetos se muestran en la tabla 1.

Sujeto	Sexo	Edad (años)	Altura (m)	Peso (kg)	Fumador
1	F	26	1,65	64	si
2	F	26	1,49	42	no
3	M	26	1,76	73	no
4	F	25	1,58	51	no
5	M	28	1,95	94	no
6	M	28	1,70	75	no

Tabla 1. Características de los voluntarios

Al 7º día, previo a la ingestión del mate, se extrajo una muestra de sangre; 90 minutos después del comienzo de la misma se extrajo la segunda muestra.

Las muestras de sangre (5 ml) fueron extraídas de la vena antecubital con jeringa heparinizada; una vez separado el plasma, se conservó en freezer hasta el momento del análisis, según técnica que se describe posteriormente.

A los efectos de poder reproducir las condiciones en que habitualmente se ingiere la infusión se realizó la siguiente experiencia:

- a) Se colocaron 60 g de yerba en un mate.
- b) Se agregaron 50 ml de agua caliente (90-95 °C)
- c) Se aspiró por la bombilla y sin ingerir se vertió la infusión en un tubo de ensayo.
- d) Se repitieron los pasos b) y c) en 4 oportunidades.
- e) Se cambió la bombilla de lugar, girándola 90° y se procedió de igual forma que en d).
- f) Se repitió e) en 2 oportunidades más.

Cuantificación de cafeína a partir de la infusión

Se realizó por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), adecuando una técnica ya descrita previamente ⁶. Las concentraciones fueron calculadas con referencia a dos soluciones estándar de cafeína conteniendo niveles próximos a los experimentales.

Reactivos. Solución hidroalcohólica de estándar interno (3-hidroxiacetanilida) de 1 mg/ml. Solvente de extracción: acetato de etilo.

Procedimiento. Agregar a 1 ml de muestra, 50 µl de solución de estándar interno y 5 ml de acetato de etilo. Agitar en Vortex por 1 minuto, centrifugar 10 minutos a 3000 rpm, tomar la fase orgánica y llevar a sequedad bajo corriente de aire a 50 °C. Retomar el residuo con 200 µl de metanol e inyectar en el cromatógrafo 20 µl.

Condiciones cromatográficas. Cromatógrafo Varian 5000. detector UV 50 de Varian, registrador y procesador de datos Vista 402 de Varian. Fase estacionaria de octadecilsilano (C18) microBondapak (Waters), 10 micras de tamaño de partícula, columna de 30 cm x 3,9 mm de diámetro interno. Fase móvil: 1% de ácido acético en agua/acetónitrilo (90:10), detección a 254 nm, 0,1 µg de sensibilidad, flujo 1,5 ml/min.

Cuantificación de cafeína y teofilina a partir del plasma

A los efectos de aumentar la sensibilidad de la técnica analítica se procedió en forma similar, pero utilizando solución de estándar interno de concentración 200 µg/ml, tomando 2 ml de plasma y agregando 100 µl de solución de estándar interno; los productos de elución se detectaron a 270 nm.

Se usó como parámetro de cuantificación la relación de áreas de cafeína/estándar interno y teofilina/estándar interno. Las concentraciones se calcularon en base a una curva de calibración previamente construida con concentraciones de droga conocida.

Los tiempos de retención fueron de 5.5, 9.6 y 6.7 para teofilina, cafeína y estándar interno, respectivamente.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 2 se muestran los resultados de la cuantificación de cafeína en la infusión de mate.

Los niveles de teofilina y cafeína obtenidos de plasma para los distintos sujetos se muestran en la tabla 3.

<i>Muestra</i>	<i>Concentración ($\mu\text{g/ml}$)</i>	<i>Volumen (ml)</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
1*	411,9	100	41,2
2	263,6	150	39,5
3*	592,0	100	59,2
4	329,8	150	49,5
5*	584,1	100	58,4
6	210,6	150	31,6
7*	830,5	100	83,0
8	321,8	150	48,3

Cantidad total de cafeína extraída: 410,7 mg.

Los números impares corresponden a 2 succiones sucesivas mientras que los pares corresponden a 3 succiones sucesivas; (*) indica el giro de la bombilla

Tabla 2. Cuantificación de la cafeína a partir de la infusión

<i>Sujeto</i>	<i>Muestra</i>	<i>Conc. teofilina ($\mu\text{g/ml}$)</i>	<i>Conc. cafeína ($\mu\text{g/ml}$)</i>
1	a	-	-
	b	1,13	5,18
2	a	0,39	-
	b	1,24	11,51
3	a	1,05	0,30
	b	1,59	6,96
4	a	0,89	0,50
	b	1,55	12,24
5	a	1,01	0,78
	b	1,40	9,26
6	a	0,33	0,18
	b	0,62	2,04

a: muestra pre-ingesta de mate; b: muestra post-ingesta de mate

Tabla 3. Cuantificación de cafeína y teofilina a partir del plasma

Puede observarse cómo las concentraciones de cafeína en las distintas succiones de la infusión varían de acuerdo a la ubicación de la bombilla y al tiempo de permanencia en cada posición, demostrando la lixiviación de la droga. La mayor concentración de cafeína se observa en la muestra 7, que corresponde al último giro de la bombilla hacia la posición más alejada según la dirección de giro (Figura 1).

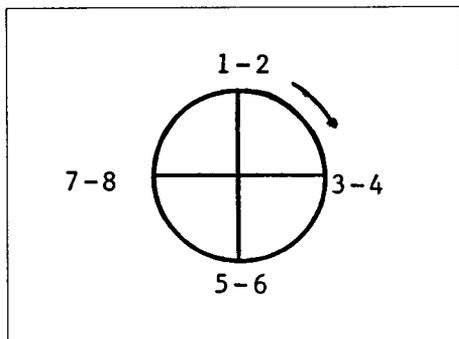


Figura 1. Esquema de giro de la bombilla

Los cromatogramas de las muestras de infusión revelan la presencia de cafeína y teobromina, sin detectar teofilina.

De los resultados obtenidos *in vivo* se observa:

a) Rápido y elevado ascenso de cafeína post-administración.

b) Rápida conversión de cafeína en teofilina post-administración.

c) Los niveles de cafeína y teofilina post-administración van de 2,04 a 12,24 $\mu\text{g/ml}$ y de 0,62 a 1,59 $\mu\text{g/ml}$ para los distintos sujetos, respectivamente.

d) Los niveles máximos de tales drogas serán superiores o iguales a los indicados en la tabla 3.

e) Aunque no se cuantificaron las concentraciones plasmáticas de teobromina se observó su presencia antes y después de administrar la infusión, siendo los niveles a los 90 minutos siempre superiores a los de la pre-administración.

CONCLUSIONES

Al igual que otras bebidas con xantinas tales como café, té y cola (4,5), el mate produce niveles plasmáticos de teofilina de 0,62 a 1,59 mg/ml, lo que representa un 6,2 a 15,9% del margen terapéutico (10 a 20 $\mu\text{g/ml}$).

Aunque estos valores no son significativos, pueden llegar a serlo si se tiene en cuenta que en general en la ingesta diaria se incluyen además otras bebidas con xantinas. Esto puede producir niveles plasmáticos superiores a la concentración mínima tóxica de teofilina. Debe tenerse en cuenta además que la competencia de cafeína con teofilina por las vías metabólicas comunes da como resultado un aumento de la concentración de teofilina ⁵.

La administración concomitante de cafeína con teofilina debe ser objeto de estudios posteriores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. De García Paula, R.D. (1962) *Revista Brasileira de Química* **54**: 492
2. Vázquez A. y P. Moyna (1986) *J. Ethnopharmacol.* **18**: 267-272
3. Litter M. (1980) "*Farmacología experimental y clínica*" 6a. Ed., El Ateneo Buenos Aires, págs. 419-28
4. Lelo A., J.O. Miners, R. Robson y D.J. Birkett (1986) *Clin. Pharmacol. Ther.* **39**: 54-9
5. Gong H.Jr., M.S. Simmons, D.P. Taskkin, K.K. Hui y E.Y. Lee (1986) *Chest* **89**: 335-42
6. Fagiolino P., G. Galante, A. Cousillas, P. Villa, S. Stareczek, E. Vivero, G. Lois y C. Prandi (1988) *Rev. Asoc. Esp. Farm. Hosp.* **12**: 51-6