

Hiperazoemia transitoria mediada hemodinámicamente por dosis altas de palmito salvaje (*Serenoa repens*, Saw Palmetto). Reporte de caso

Transient hyperazotemia hemodinamically mediated through high doses of Saw palmetto (*Serenoa repens*, Saw Palmetto). A case report

CÉSAR AUGUSTO RESTREPO, CLAUDIA MARCELA BURITICÁ • MANIZALES

Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 52 años con cuadro clínico de hiperazoemia de origen no claro, quien tenía como antecedentes de importancia hipertrofia prostática benigna (HPB) y prostatitis crónica, tratadas durante varios meses con palmito salvaje o palma enana americana (*Serenoa repens* o *Saw palmetto*); medicamento a base de extractos de los frutos de esta planta y a quien en la última semana se le había prescrito dosis elevadas (960 mg/d). Sus estudios de laboratorio demostraron una tasa de filtración glomerular (TFG) de 60 mililitros por minuto y la suspensión del medicamento fitoterápico logró restauración de su función renal a niveles normales.

Se discute los mecanismos a través de los cuales el palmito salvaje podría ocasionar hiperazoemia (*Acta Med Colomb* 2009; 34: 128-131).

Palabras claves: hiperazoemia, saw palmetto, fitoterapia, toxicidad.

Abstract

We report the case of a 52-year-old man with hyperazotemia of indeterminate source, who had a history of benign prostatic hypertrophy and chronic prostatitis, which was treated for several months with SAW PALMETTO, a medicine based on extracts from the American dwarf palm fruit. During the last week the patient had received high doses (960 mg/day). Laboratory workup revealed a glomerular filtration rate of 60 milliliters per minute; the suspension of this herbal remedy achieved restoration of renal function to normal levels.

We discuss the mechanisms through which saw palmetto could cause hyperazotemia (*Acta Med Colomb* 2009; 34: 128-131).

Keywords: hyperazotemia, saw palmetto, phytotherapy, toxicity.

Dr. César Augusto Restrepo Valencia: Internista Nefrólogo de la Universidad de Caldas, Director Científico de RTS Ltda Sucursal Caldas, Profesor Asociado de la Universidad de Caldas; Dra. Claudia Marcela Buriticá Barragán: Médico Cirujano Universidad de Caldas, Médico RTS Ltda. Sucursal Hospital Infantil
Correspondencia: Dr. César A. Restrepo V., RTS Ltda Sucursal Caldas, Manizales-Caldas, Colombia-Sur América. Residencia: Carrera 28B No. 71*56 Edificio Los Olivos Tercer Piso. Teléfonos: 8891022 y 8892211, Fax: 8876692, Manizales
E-Mail: caugustorv@une.net.co
Recibido: 13/II/09 Aceptado: 08/VII/09

Introducción

La prevalencia de hipertrofia prostática benigna (HPB) aumenta marcadamente a partir de la cuarta década de la vida (1). Aunque un número importante de pacientes son asintomáticos, en otros las manifestaciones obstructivas los obligan a optar por tratamientos médicos o quirúrgicos.

La obstrucción de la vía urinaria generada por la HPB tiene dos componentes, uno dinámico (reversible) y otro fijo (estructural). El primero clásicamente se trata con antagonistas alfaadrenérgicos y el segundo con inhibidores de la 5-alfa reductasa. Otras alternativas terapéuticas son los antiandrógenos, los agonistas de la hormona liberadora de

gonadotrofinas (AHLG) y los medicamentos a base de plantas (fitoterapia-del griego *phyton* = planta).

Entre los medicamentos a base de plantas se cuenta con: extractos de beta-Sitosterol, Cernilton obtenido del polen del césped, extracto del árbol de ciruela africano (*Pygeum africanum*). De cualquier forma el medicamento fitoterápico de mayor uso en el mundo es el extracto de la planta palmito salvaje o palma enana americana (*Serenoa repens* o *Sabal serrulata*) (2), al cual en la literatura en inglés se le conoce comúnmente como "Saw Palmetto".

A continuación pasamos a describir una alteración renal reversible, generada por el uso de dosis inadecuadas de este

último producto, y de la cual no se encontró en la revisión de la literatura universal reporte semejante.

Descripción del caso

Paciente 52 años, profesión abogado, interconsultado a nefrología por elevación de azoados de origen no claro. Como antecedentes de importancia refirió episodios de prostatitis aguda desde los 22 años de edad, estableciéndose a los 46 años el diagnóstico de prostatitis crónica infecciosa (con promedio de dos recaídas por año), en manejo por urología con antibiótico profiláctico (nitrofurantoína 100 mg/día) en los últimos 6 meses. Hipertrofia prostática benigna (HPB) diagnosticada por biopsia (con antígeno específico de próstata [PSA] elevado en 9,78 ng/dl) y alérgico a sulfas.

En el momento de la consulta con una presión arterial de 139/81, frecuencia cardíaca de 74 por minuto, peso 90 kg. Al examen físico: cabeza y cuello sin alteraciones; tórax con ruidos cardíacos rítmicos, sin soplo, ni frote, ni galope, campos pulmonares con ruidos respiratorios bien conservados; abdomen blando, depresible, no masas ni megalias, sin dolor en región hipogástrica ni región lumbar; extremidades inferiores sin edemas.

Los exámenes paraclínicos en ese momento reportan: creatinina en sangre: 1.5 mg/dl; tasa de filtración glomerular (TFG) calculada por fórmula de Cockcroft Gault de 70 ml/minuto; examen de orina con pH 6.0, densidad 1.015, proteínas negativas, leucocitos 0-2 por campo, hematies 0-2 por campo, coloración de Gram de orina negativo para bacterias. La gammagrafía renal de filtración reportaba retardo en la incorporación y eliminación por ambos riñones, sin mejoría con estímulo diurético, con una TFG isotópica de 68 mL/minuto (riñón izquierdo: 38 ml/min y derecho: 29 ml/min).

El manejo farmacológico a la fecha consistía en nitrofurantoína (100 mg/día), tamsulosina (0,4 mg/noche) y palmito salvaje (*Serenoa repens*). Este último medicamento lo tomaba desde hacía 14 meses, inicialmente a dosis de 320 mg por día (2 tabletas por 160 mg), pero en la última semana se había aumentado a 960 mg/día (6 tabletas por 160 mg) por recomendación de urología.

Ante la sospecha de toxicidad se indicó suspender el palmito salvaje (*Serenoa repens*), continuar con nitrofurantoína y tamsulosina. Se citó al paciente a control con nuevos exámenes paraclínicos.

Asiste a control a los 30 días, se le encuentra clínicamente estable. Los paraclínicos en ese momento reportaron eco-

grafía renal y de vías urinarias normal; creatinina en sangre en 1.08 mg/dl (para una TFG calculada de 102 ml/min); proteinuria en muestra de 24 horas en 70 mg; examen de orina normal y PSA aumentado en 6.03 ng/ml.

En el siguiente control a los 90 días también se le encontró clínicamente estable, esta vez con los siguientes resultados en los exámenes paraclínicos: creatinina en sangre de 1.13 mg/dl; BUN de 17 mg/dl; depuración de creatinina medida en orina de 24 horas: 115 ml/min, examen de orina con pH 7,0, d 1,005, proteínas negativas, leucocitos 2-4 por campo, eritrocitos 0-2 por campo, bacterias escasas y PSA de 5,72 (elevado).

En un control posterior, a los 180 días nuevamente estuvo clínicamente estable. Esta vez mostró los siguientes exámenes paraclínicos: creatinina: 1,13 mg/dl; depuración de creatinina medida en orina de 24 horas: 108 ml/min; examen de orina normal; PSA elevado en 4,05; examen de orina normal (Tabla 1). Durante todo el tiempo que fue evaluado el paciente continuó recibiendo nitrofurantoína y tamsulosin.

Discusión

En el tratamiento de la HPB los antagonistas alfaadrenérgicos son efectivos para reducir los síntomas obstructivos del tracto urinario inferior, sin embargo, sólo los inhibidores de la 5 alfa reductasa han demostrado que tienen la capacidad de reducir el volumen prostático, y el uso combinado de estos medicamentos es superior al uso aislado.

Los antiandrógenos y AHLG son también efectivos para reducir los síntomas obstructivos, pero tiene el inconveniente de generar deficiencia androgénica a largo plazo.

Cuatro antagonistas alfaadrenérgicos de larga acción son comúnmente utilizados: terazosin, doxazosin, tamsulosin y alfuzosin. El prazosin es un antagonista de corta acción poco utilizado. Su mecanismo de acción se basa en bloquear el estímulo adrenérgico sobre los receptores alfa 1, los cuales se encuentran abundantemente en la próstata (músculatura lisa) y base de la vejiga (músculatura lisa del detrusor). Producen reducción en el tono muscular local y esto se refleja en una mejoría inmediata en el flujo urinario.

La HPB resulta de la acumulación prostática de dihidrotestosterona, la cual estimula el receptor androgénico en forma más eficiente que la testosterona, induciendo a su crecimiento. Los inhibidores de la 5 alfa reductasa bloquean la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona en la próstata y otros tejidos sensibles a los andrógenos. Esto lleva a una reducción importante (cerca del 20%) a largo plazo

Tabla 1. Resultados exámenes paraclínicos.

Fecha	Creatinina (mg/dl)	TFG (ml/min)	PSA (ng/ml)	Densidad	Examen de orina				
					pH	Albúmina	Eritrocitos	Leucocitos	Cilindros
Inicial	1.5	70		1.015	6.0	NEG	0-2	0-2	NEG
30 días	1.08	102	6.03	1.010	6.0	NEG	6-abr	0-2	NEG
90 días	1.13	115	5.72	1.005	7.0	NEG	0-2	4-feb	NEG
180 días	1.13	108	4.05	1.010	6.0	NEG	NEG	0-5	NEG

en el volumen prostático. Actualmente se cuenta con dos inhibidores de la 5 alfa reductasa en el mercado: finasteride y dutasteride.

Los medicamentos a base de plantas son de uso común en algunos continentes, de tal forma que en Europa el 70% de los pacientes con prostatismo recibe alguno de estos productos. El palmito salvaje (*Serenoa repens*) ha sido aprobado en Alemania para el tratamiento de la HPB, mientras que en Italia el 50% de los hombres con síntomas urinarios lo utilizan (3, 4). Sin embargo, en Estados Unidos ninguno de estos productos ha sido aprobado por la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), a pesar de que se comercializa en ese país en múltiples presentaciones (5, 6).

El extracto de los frutos desecados del palmito salvaje (*Serenoa repens*) (Figura 1) ha sido utilizado para el tratamiento de la HPB o de los síntomas urinarios desde los egipcios, así como también en Centroamérica y Norteamérica por los nativos principalmente en el estado de la Florida donde la planta se encuentra muy difundida.

El palmito salvaje (*Serenoa repens*) es nativo de las costas atlánticas del sur de los Estados Unidos, sureste Europeo y norte de África. El mecanismo de acción de este producto es complejo. Los extractos solubles hexánico-lipídico-esterólicos (HLE) purificados de los frutos (Figura 2) contienen en un 85-95% ácidos grasos, alcoholes de cadena larga, flavonoides y muy diversos esteroides (betasitosterol, campesterol y estigmasterol). Entre los ácidos grasos se incluyen: caproico, caprílico, caprico, laurico, palmítico y oleico (4, 7). Se han propuesto varios mecanismos de acción para explicar el funcionamiento del extracto de palmito salvaje (*Serenoa repens*). Por un lado están sus propiedades antiandrogénicas, al inhibir la fijación de la dihidrotestosterona a su receptor nuclear y citosólico (3, 8-10), así como por inhibición de las isoenzimas tipo 1 y 2 de la 5 alfa reductasa (11-16). Existe además un efecto antiinflamatorio mediado por inhibición de la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa (17, 18) y de los leucotrienos (19). Otros efectos reportados incluyen la alteración en el metabolismo del colesterol, un efecto antiestrogénico (20),

la disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales y la acción antiproliferativa y proapoptótica al suprimir las señales del factor I de crecimiento similar a la insulina (21) e inhibir la proliferación de células epiteliales prostáticas por el factor de crecimiento epidérmico y fibroblástico (22).

Se ha detectado una significativa reducción en los receptores nucleares estrogénicos y androgénicos en los tejidos prostáticos de hombres tratados con palmito salvaje (*Serenoa repens*) previo a la prostatectomía (8).

En pacientes con HPB la utilización de palmito salvaje (*Serenoa repens*) lleva a un aumento en el flujo urinario. En revisiones sistémicas y metaanálisis de pruebas con corta duración (4-24 semanas) de administración de este medicamento se ha concluido que el palmito salvaje (*Serenoa repens*) reduce los síntomas urinarios al compararse con placebo (23,24).

En cambio en un estudio a 12 meses doble ciego, aleatorizado y controlado contra placebo, no se encontró modificaciones significativas en parámetros como el Índice de Síntomas de la Asociación Americana de Urología (American Urological Association Symptom Index o AUASI, por sus siglas en inglés), ni la tasa de flujo urinario máximo, el volumen residual luego de vaciado, los niveles séricos de PSA, el tamaño de la próstata o la calidad de vida (5) con el uso de palmito salvaje (*Serenoa repens*).

Hasta la fecha se describe que el palmito salvaje (*Serenoa repens*) sólo genera efectos colaterales menores como cefalea, náuseas y vértigo (25). En relación con alteraciones de laboratorio no se reportan efectos importantes, tampoco afecta los niveles del PSA (26, 27). Se reportan efectos colaterales aislados como hepatitis colestásica y pancreatitis aguda (28), se ha sugerido que puede aumentar el sangrado intraoperatorio por su capacidad de inducir disfunción plaquetaria al inhibir la ciclooxigenasa; sin embargo, datos experimentales obtenidos más recientemente no soportan esta recomendación (29).

La dosis recomendada a ser administrada es 160 mg dos veces al día, encontrándose que dosis superiores a 480 mg al día no logran beneficios adicionales (30)



Figura 1. Palmito salvaje (*Serenoa repens*).



Figura 2. Frutos del palmito salvaje (*Serenoa repens*).

Estudios histológicos de próstatas hipertrofiadas han demostrado infiltrados celulares inflamatorios periglandulares, de variables grados de intensidad (30%-50% de los casos) (31). Esto se correlaciona con episodios repetitivos inflamatorios de la próstata, los que a su vez pueden estimular la hipertrofia prostática. Metabolitos activos del ácido araquidónico (eicosanoides) muy probablemente desempeñan un papel activo en la fisiopatología de la hipertrofia prostática y es la base por la cual se ha recomendado el uso de AINES en esta patología, aunque con resultados variables (32).

En cultivos de fibroblastos derivados de próstatas humanas y ratas se ha visto que el permixon (nombre comercial del producto de palmito salvaje [*Serenoa repens*] de mayor venta en Europa) lleva a una inhibición dosis dependiente de la fosfolipasa A2, bloqueando la liberación de ácido araquidónico, precursor de eicosanoides (18). Los extractos de palmito salvaje (*Serenoa repens*) analizados por cromatografía de gas y separados en tres fracciones demuestran que los componentes del ácido lipofílico inhiben la síntesis de ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa (33).

En nuestro paciente nosotros proponemos que las altas dosis que recibió por recomendaciones de urología pudieron generar inhibición dosis dependiente en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras renales, llevándolo a una hiperazoemia mediada hemodinámicamente. A favor de ello está la notable mejoría presentada por el paciente en sus niveles de azoados una vez que se suspendió el palmito salvaje (*Serenoa repens*) y la persistencia de valores normales en el último control que se le realizó.

En conclusión se recomienda a los médicos que utilizan este tipo de productos herbales, no superar las dosis consideradas seguras (que para el palmito salvaje son de 160 mg cada 12 horas) (34), puesto que en muchos casos no se conoce el perfil de efectos colaterales que pueden generar.

Referencias

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; **132**: 474-9.
- Dull P, Reagan RW Jr, Bahnson RR. Managing benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician* 2002; **66**: 77-84.
- Di Silverio F, Monti S, Sciarra A, Varasano PA, Martini C, Lanzara S, et al. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* (Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1998; **37**: 77-83.
- Buck AC. Phytotherapy for the prostate. *Br J Urol* 1996; **78**: 325-36.
- Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; **354**: 557-66.
- Peng CC, Glassman PA, Trilli LE, Hayes-Hunter J, Good CB. Incidence and severity of potential drug-dietary supplement interactions in primary care patients: an exploratory study of 2 outpatient practices. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 630-6.
- Monograph: *Serenoa repens*. *Alt Med Rev* 1998; **3**: 227-229.
- Barrette, EP. Use of saw palmetto extract for benign prostatic hyperplasia. *Alternative Medicine Alert* 1998; **1**: 1.
- Sultan C, Terraza A, Devillier C, Carilla E, Briley M, Loire C, et al. Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of "*Serenoa repens* B" in human foreskin fibroblasts. *J Steroid Biochem* 1984; **20**: 515-9.
- Carilla E, Briley M, Fauran F, Sultan C, Duvilliers C. Binding of Permixon, a new treatment for benign hyperplasia, to the cytosolic androgen receptor in the rat prostate. *J Steroid Biochem* 1984; **20**: 521-3.
- Marks LS, Hess DL, Dorey FJ, Luz Macarian M, Cruz Santos PB, Tyler VE. Tissue effects of saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. *Urology* 2001; **57**: 999-1005.
- Goepel M, Hecker U, Kregel S, Rübber H, Michel MC. Saw palmetto extracts potently and noncompetitively inhibit human alpha-1-adrenoceptors in vitro. *Prostate* 1999; **38**: 208-15.
- Strauch G, Perles P, Vergult G, Gabriel B, Gibelin B, Cummings S, et al. Comparison of finasteride (Proscar) and *Serenoa repens* (Permixon) in the inhibition of 5-alpha reductase in healthy male volunteers. *Eur Urol* 1994; **26**: 247-52.
- Weisser H, Tunn S, Behnke B, Krieg M. Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 alpha-reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1996; **28**: 300-6.
- Ross M, Habib FK. The mechanism on which the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) inhibits both isoforms of 5alpha-reductase without interfering with PSA production in the prostate. *Eur Urol* 2003; **2**: 24-27.
- Raynaud JP, Cousse H, Martin PM. Inhibition of type 1 and type 2 5alpha-reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon®. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; **82**: 233-9.
- Levin, RM, Das, AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res* 2000; **28**: 201-9.
- Ragab A, Ragab-Thomas JMF, Delhon A, Tisne-Versailles J, Gassama-Diagne A, Fauvel J, et al. Effects of Permixon on phospholipase A2 activity and on arachidonic acid metabolism in culture prostatic cells. *Acta Med* 1987; **1**: 293-96.
- Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, Braquet P. Effect of the lipidic liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997; **57**: 299-304.
- Di Silverio F, D'Eramo G, Lubrano C, Flammia GP, Sciarra A, Palma E. Evidence that *Serenoa repens* extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients. *Eur Urol* 1992; **21**: 309-14.
- Wadsworth TL, Carrol JM, Mallinson RA, Roberts CT Jr, Roselli CE. Saw palmetto extract suppresses insulin like growth factor-I signaling and induces stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase phosphorylation in human prostate epithelial cells. *Endocrinology* 2004; **145**: 3205-14.
- Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud JP, Mencia-Huerta JM, Braquet P. Effect of the liposterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* 1998; **33**: 340-7.
- Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998; **280**: 1604-9.
- Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **3**: CD001423.
- Eisenberg DM, Kaptchuk T.J. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw palmetto and Kava. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 42-53.
- Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silveiro F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: A randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996; **29**: 231-40.
- McPartland JM, Pruitt PL. Benign prostatic hyperplasia treated with saw palmetto: a literature search and an experimental case study. *J Am Osteopath Assoc* 2000; **100**: 89-96.
- Jibrin I, Erinle A, Saidi A, Aliyu ZY. Saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J* 2006; **99**: 611-2.
- Beckert BW, Concannon MJ, Steven SL, Smith DS, Puckett CL. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2007; **120**: 2044-50.
- Gordon AE, Shaughnessy AF. Saw palmetto for prostate disorders. *Am Fam Physician* 2003; **67**: 1281-3.
- Theyer G, Kramer G, Assmann I, Sherwood E, Preinfalk W, Marberger M, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992; **66**: 96-107.
- Varshavski SV. Application of prostaglandin inhibitors in the therapy of BPH. *Eur Urol Today* 2002; **13**: 14.
- Breu W, Hagenlocher M, Redl K, Tittel G, Stadler F, Wagner H. Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. *Arzneimittelforschung* 1992; **42**: 547-51.
- Avins AL, Bent S, Staccone S, Badua E, Padua A, Goldberg H, et al. A detailed safety assessment of a saw palmetto extract. *Complement Ther Med* 2008; **16**: 147-54.