

Evaluación de las interacciones farmacológicas de las hierbas medicinales en Uruguay

*Jorge Moreale**, *Tabaré González***.

*Colaboradores: Andrea Giménez***, María del Carmen Alfonso****.*

Resumen

Históricamente los productos de origen vegetal, han pasado de tener un papel hegemónico en la terapéutica, a un discreto segundo plano, para volver en las dos últimas décadas a ocupar un lugar protagónico. La creencia que las hierbas medicinales son seguras porque se han empleado desde la antigüedad, ha llevado a la población a verlas como saludables. Sin embargo, así como pueden ser útiles, también son capaces de causar efectos adversos, sobre todo vinculado a interacciones entre hierbas y medicamentos que pueden ser deseables o no dependiendo de las circunstancias. El objetivo de este artículo de revisión es conocer las interacciones farmacológicas con implicancia clínica de la yerba mate, té negro, hierbas medicinales y tisanas de venta libre en Uruguay. La evidencia actualmente es insuficiente en cantidad y calidad, básicamente por problemas metodológico de los trabajos analizados, lo que no permite concluir ni realizar recomendaciones formales. Pese a esto, podemos afirmar que las hierbas medicinales no son inocuas, que presentan interacciones relevantes con medicamentos habitualmente utilizados en la práctica clínica, siendo éstos considerados de alto riesgo sanitario. Sin duda, por un lado el interrogatorio dirigido al paciente con el objetivo de conocer el uso de hierbas medicinales y la fitovigilancia, se hacen imprescindibles.

Palabras claves: medicina complementaria, medicina alternativa, interacciones hierba-medicamentos, relevancia clínica.

Abstract

In historical terms, herbal-based products evolved from having a leading role in therapeutic practices to taking a discreet back seat. However, over the last two decades, these products have once again begun to occupy a prominent position. The belief that herbal medicine is safe because it has been in use since antiquity has led the population to view it as a healthy alternative. However, although it may have its uses, it can also give rise to adverse effects, particularly related to interactions between herbs and drugs, which may or may not be desirable,

depending on the circumstances. The objective of this article is to review pharmacological interactions and their clinical implications in relation to yerba mate tea, black tea, medicinal herbs and herbal teas sold over-the-counter in Uruguay. Evidence is currently insufficient as regards quantity and quality, basically owing to methodological issues affecting the studies reviewed, which prevent reaching firm conclusions or making formal recommendations. Despite this, it is possible to state that medicinal herbs are not innocuous and that as they display significant interaction with drugs customarily used in clinical practice, they should be considered to constitute a high health risk. There is no doubt that it is essential to question patients with regard to their use of medicinal herbs, as well as to implement phytosanitary surveillance systems.

Key words: *complementary medicine, alternative medicine, herb-drug interaction, clinical significance.*

Fecha de recibido: 31/08/2012

Fecha de aceptado: 06/11/2012

Correspondencia: Dr. Jorge Moreale | jmoreale@hotmail.com

1. Introducción

En el último decenio se ha observado un aumento notable en el uso de hierbas medicinales (HM). El consumo de las mismas ocupa un lugar muy importante en el mundo de la Medicina Alternativa (MA) o Medicina Complementaria (MC). En la práctica supone un segmento no controlado de la terapia farmacológica, con un importante crecimiento en los países desarrollados^{1,2}. En España, según una encuesta realizada en atención primaria, el 20% de los pacientes consume habitualmente hierbas medicinales y uno de cada cinco está en tratamiento con medicamentos en forma simultánea. A su vez un estudio realizado en Australia evidenció que el 50% de los pacientes que utilizaban una MC no se lo manifestaban a su médico³.

Junto al reconocimiento de los efectos beneficiosos de las HM surge el conocimiento del riesgo, vinculado al efecto biológico en los seres humanos, no siempre conocido a priori, por tratarse de mezclas complejas de sustancias químicas orgánicas que poseen en su estado natural o como extracto. A su vez el procesamiento de las mismas por medios físicos como calentamiento o hervido puede alterar la actividad farmacológica de los constituyentes orgánicos, los que también se modifican por factores ambientales de cultivo, localización geográfica, características del suelo y parte utilizada del vegetal⁴.

Frecuentemente se cree que las HM no son perjudiciales

por ser “productos naturales”, siendo en muchos casos consumidas en sustitución de medicamentos. El hecho de su amplio uso desde la antigüedad, su venta libre, sin receta y dispensación no farmacéutica favorece que se estimen inofensivas. Algunos de los problemas del consumo de hierbas se relacionan con la confusión entre especies por identificación errónea,

* Médico, alumno de la Maestría en Farmacología Clínica. UM.

** Químico Farmacéutico, alumno de la Maestría en Farmacología Clínica. UM.

*** Médico, Magíster en Farmacología Clínica por la UM. Docente y coordinador de la Maestría en Farmacología Clínica.

**** Químico Farmacéutico, Evaluador de medicamentos. DIGESA. MSP.

o por contaminación del producto con microorganismos o químicos^{3,4}. Algunas reacciones con HM, pueden ser graves, poniendo en riesgo la vida. Así sucede con las reacciones alérgicas idiosincrásicas a la equinácea⁵, el fallo hepático fulminante vinculado al consumo de cimicífuga^{6,7}, el síndrome serotoninérgico cuando se utiliza hipérico con antidepresivos o tramadol, y el sangrado por interacción de ginseng o ginkgo con warfarina⁸⁻¹⁰.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promocionado las identificaciones de HM inocuas y eficaces que puedan ser utilizadas en la asistencia sanitaria. En tal sentido, en 1978 aprobó la resolución WHA 31.33 para compilar y actualizar una clasificación terapéutica de plantas medicinales, en 1987 la resolución WHA 40.33 que instó a velar por el control de la calidad de los fármacos derivados de hierbas medicinales (fitofármacos) utilizando las Guías de Buenas Prácticas de Manufactura, y en 1989 la resolución WHA 42.43 que exhortó a los Estados Miembros a reglamentar y controlar los productos medicinales vegetales¹¹.

El conocimiento científico de los principios activos de las HM utilizadas en la terapia herbolaria es incompleto y a menudo confuso para los profesionales de la salud y los pacientes. La información de las interacciones entre estas y los medicamentos se basan frecuen-

temente en observaciones in vitro, estudios en animales, e informes de casos y no de Ensayos Clínicos Controlados (ECC) cuya calidad es variable de acuerdo a lo demostrado por algunos autores interesados en el tema^{12,13}. Algo similar sucede con las revisiones sistemáticas (RS)¹⁴⁻¹⁶, que no reportan la información necesaria para juzgar la validez interna de los estudios y no son reproducibles. Una de estas últimas que examinó la calidad de 206 ensayos clínicos con HM encontró que menos del 45% de la información se presentó siguiendo las recomendaciones de la declaración "CONSORT" para estas publicaciones. La mayoría de ellas no incluye información detallada específica sobre estos productos y por tanto, los resultados pueden variar considerablemente, incluso si se utiliza la misma especie botánica¹⁶.

Diferentes estudios clínicos e informes de casos han identificado una serie de posibles interacciones hierba-medicamento. Del análisis del tema surge la interrogante de la relevancia que tienen dichas interacciones en la práctica clínica habitual, ya que la mayor parte de la evidencia se refiere a modelos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos que hipotéticamente podrían explicar el mecanismo de la interacción. A su vez, en los reportes de casos referidos a interacciones, no queda claramente establecida la asociación causal entre el evento clínico y la asociación fármaco-hierba⁸.

Este trabajo pretende evaluar la evidencia relacionada con las interacciones entre hierbas medicinales y medicamentos convencionales con implicancias clínicas, y discutir el estado del conocimiento sobre el mecanismo determinante de las mismas.

2. Marco teórico.

De acuerdo con cifras emitidas por la OMS, el 80% de la población mundial utiliza hierbas medicinales para el abordaje de sus problemas primarios de salud. La Fitoterapia (fito=planta, terapia=curar) ha sido definida por esta Organización como "*la ciencia que estudia la utilización de sustancias de origen vegetal con finalidad terapéutica, para prevenir o atenuar un estado patológico*"¹⁷.

El uso de HM, a pesar de la escasa evidencia de eficacia, mecanismos de acción desconocidos e inadecuada información toxicológica, ha aumentado espectacularmente. Aunque la mayoría de los consumidores piensan que éstas son seguras y sin efectos secundarios, la descripción de interacciones entre la MA y la medicina convencional está en franco aumento¹⁸. Dicho aumento de la frecuencia de las interacciones hierba-medicamento se ve potenciado por la ausencia de un etiquetado que advierta la posibilidad de efectos adversos. La incidencia de estas reacciones depende por un lado del fármaco y por otro del individuo. Los factores

relacionados con el fármaco son la dosis, el régimen de dosificación, vía de administración, la farmacocinética y el rango terapéutico. Los factores asociados al paciente son el polimorfismo genético, la edad, el género, y la patología¹⁹.

En general las HM contienen numerosas sustancias químicas que pueden ser biológicamente activas o potencialmente tóxicas, con capacidad de interactuar con los medicamentos por mecanismos farmacocinéticos y/o farmacodinámicos. Estas interacciones incluyen inducción o inhibición de enzimas metabolizadoras, particularmente la familia de las citocromos P450 (CYP450)²⁰.

La OMS define los medicamentos herbarios como *“los productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otros materiales vegetales (jugos, resinas, ácidos grasos, aceites esenciales y cualesquiera otras sustancias de esta naturaleza) o combinaciones de los mismos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales”* y no considera dentro de este grupo, aquellos productos que contienen material vegetal combinado con sustancias activas químicamente definidas, incluidos constituyentes de plantas aisladas y químicamente definidos¹¹.

La medicina tradicional comprende diversas prácticas, en-

foques, conocimientos y creencias sanitarias que incorporan medicinas procedentes de plantas, animales y/o fuentes minerales, terapias espirituales, técnicas manuales y ejercicios, aplicados en singular o en combinación para mantener el bienestar, además de tratar, diagnosticar y prevenir las enfermedades. La medicina tradicional abarca: terapias con medicación, a base de hierbas, partes de animales y/o minerales y terapias sin medicación como es el caso de la acupuntura. En el documento “Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005” se trata sobre la seguridad, la eficacia, la calidad, el acceso y el uso racional de la medicina tradicional, complementaria y alternativa¹⁷.

Las HM pueden contener partes de plantas u otros materiales vegetales o combinaciones. La OMS define como *“hierbas”* a los materiales vegetales brutos, tales como hojas, flores, frutos, semillas, tallos, madera, corteza, raíces, rizomas u otras partes de plantas, que pueden ser todo, fragmentadas o en polvo y como materiales a base de plantas, los zumos naturales, gomas, aceites fijos, aceites esenciales, resinas y polvos secos de hierbas. Las preparaciones a base de plantas son la base para los productos herbarios acabados y pueden incluir materiales triturados o pulverizados a base de hierbas o extractos, tinturas y aceites grasos de materiales herbarios. Los productos herbarios acabados son

preparados a base de hierbas que pueden contener excipientes además de los ingredientes activos que son los que tienen actividad terapéutica¹⁷.

Por su actividad farmacológica las HM pueden interactuar con fármacos convencionales y los mecanismos descritos pueden ser *farmacocinéticos* cuando afectan a procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo o excreción, o *farmacodinámicos* si afectan al sitio de acción o su efecto farmacológico. La mayoría de las interacciones que afectan a la absorción lo hacen reduciendo los niveles del fármaco por alteración del pH digestivo, afectando la motilidad gástrica o por la formación de complejos no absorbibles. El desplazamiento de fármacos unidos a proteínas incrementa los valores de fármaco libre afectando su distribución, lo cual es particularmente importante con los medicamentos anticoagulantes, inmunosupresores y antiepilépticos. La alteración a nivel del metabolismo de fármacos es el principal mecanismo de interacciones entre hierbas y medicamentos por interacción a nivel de la familia de las CYP450. Algunas hierbas con propiedades diuréticas podrían modificar la excreción renal y también podrían alterar el pH urinario y así influir en las concentraciones urinarias de fármacos que son ácidos o bases débiles. Las interacciones farmacodinámicas resultan de efectos sinérgicos (suma o potenciación) o antagónicos entre

fármacos e hierbas con similares propiedades farmacológicas. Los pacientes con insuficiencia hepática o renal, ancianos y polimedicaos tienen mayor probabilidad de sufrir una interacción. La importancia clínica de estas potenciales interacciones no siempre ha sido claramente establecida⁴.

Los medicamentos que tienen mayor potencial para interactuar con HM son los que tienen un estrecho margen terapéutico, destacando: warfarina, digoxina, ciclosporina, tacrolimus, amitriptilina, midazolam, indinavir e irinotecán. Muchos de ellos son sustratos de la CYP450 y/o glicoproteína-P (P-gp)¹⁰.

Se denomina *interacción medicamentosa* a toda aquella modificación que se produce sobre la farmacocinética, el mecanismo de acción o el efecto de un fármaco, debido a la administración concomitante de otro(s) fármaco(s), hierbas medicinales y alimentos. Se pueden clasificar según su significancia clínica en: alta, cuando la interacción está bien documentada, antagoniza notablemente la respuesta farmacológica y resulta peligrosa para la vida del paciente; *moderada*, cuando la interacción necesita mayores estudios que la sustenten y los posibles efectos sobre la salud del paciente y el tratamiento son escasos y baja, cuando existe escasa bibliografía sobre la interacción y los posibles efectos sobre la salud del paciente son poco probables²².

Para este estudio se consideró que la interacción hierba-medicamento tenía *relevancia clínica* cuando debido a la misma se producía un cambio tal del efecto y/o toxicidad del fármaco que se requería ajuste de la dosis o intervención médica, y el uso del fármaco a las dosis utilizadas según las recomendaciones terapéuticas generaba enfermedad, internación o prolongación de la misma, discapacidad y riesgo de muerte^{23,24}.

3. Objetivos generales.

Conocer algunos aspectos relacionados a la seguridad del uso de las principales hierbas medicinales disponibles en el mercado de Uruguay.

4. Objetivos específicos.

Conocer el marco jurídico respecto al registro de las hierbas medicinales en nuestro país.

Analizar la evidencia sobre interacciones farmacológicas con relevancia clínica de la yerba mate (*ilex paraguariensis*), del té negro (*camellia sinensis*), y de las hierbas medicinales y tisanas de venta libre en Uruguay.

Proponer un afiche informativo de utilidad práctica para personal de la salud y pacientes sobre las interacciones hierbas medicinales-medicamentos para concientizar a la población de que éstas no son inocuas y que pueden interactuar con su tratamiento farmacológico.

5. Metodología.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, del tipo revisión literaria.

En primer lugar, se solicitó una entrevista con la autoridad competente en el tema hierbas medicinales a nivel del sector “Registro de Especialidades Vegetales” del Departamento de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública (MSP) con el fin de obtener información oficial y actualizada sobre los productos registrados en nuestro país.

En segundo lugar, se realizó una búsqueda sistemática de información en una base de datos electrónica (PubMed), incluyéndose todos los artículos referentes a interacciones hierbas medicinales-medicamentos que tuvieran implicancias clínicas y se excluyeron los artículos sobre interacciones hierbas-medicamentos teóricas y/o sin relevancia clínica, que fueran “in vitro” y experimentos “in vivo” en animales.

Para el caso de aquellas hierbas medicinales con evidencia de interacciones hierba-medicamento clínicamente relevante se realizó una breve descripción de las principales características de la hierba, composiciones, mecanismos farmacológicos en caso de conocerse, efectos más importantes, usos populares, etc. a partir de los datos de la OMS y las Farmacopeas disponibles.

6. Resultados.

En Uruguay, la yerba mate, el té negro y las hierbas aromáticas (condimentos) se registran en la División Bromatología de la Intendencia Municipal de Montevideo. Las HM incluidas en yerbas mate compuestas y tisanas se registran en la División de Especialidades Vegetales del Departamento de Medicamentos del MSP. Para los fitoterápicos no hay reglamentación en cuanto a las preparaciones farmacéuticas, siendo registradas como medicamentos en el MSP.

Los fitoterápicos comercializados en Uruguay se dividen en 4 clases: *vasculares*: aceite de ajo en cápsulas de gelatina blanda, extracto de aceite de ajo, grageas de extracto seco de ajo; *sedantes*: en asociaciones a dosis fijas conteniendo extracto seco de tilo, pasiflora, valeriana, crategus y/o manzanilla; *prostáticos*: pigeum y saw palmetto y *flebotróficos*: en asociaciones a dosis fijas conteniendo castaña de Indias, hammamelis y tintura de belladona²⁵.

En el momento de la realización de este trabajo, se encontraban registradas 27 hierbas medicinales incluidas en las yerbas mate compuestas y 73 hierbas medicinales que solas o asociadas se comercializan como tisanas.

La búsqueda realizada en PubMed, para “*ilex paraguayensis*” no mostró resultados y pa-

ra “*camellia sinensis*” encontramos una revisión publicada en 2006, en seres humanos, de una serie de informes sobre interacciones hierbas medicinales-medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer, y su mecanismo de acción, refiriendo el mismo que las catequinas podrían aumentar el efecto terapéutico mediante el bloqueo de una o más vías de transducción de señal y/o mediante el aumento de la biodisponibilidad del fármaco. *Se concluye que las catequinas contenidas en el té negro podrían interactuar con los medicamentos antineoplásicos*²⁶. El té negro (*camellia sinensis*) proviene de un pequeño árbol originario de Asia continental e Indonesia, cultivado en India, China, Ceylán, Federación Rusa, Japón, Kenia e Indonesia. Contiene: proteínas (15-20%), glúcidos (5%), ácido ascórbico, vitaminas del complejo B, cafeína (2-4%), taninos (10-24%) y polifenoles (30%) como flavonoides, catecoles (como catequinas) y epicatecoles. Se le han atribuido propiedades angioprotectoras, antioxidante, antimutagénica, antitumoral, e inhibidora de la absorción intestinal de colesterol. También se utiliza por su acción lipolítica y diurética²⁷.

Para la mayoría de las HM la búsqueda no mostró resultados.

En el caso de manzanilla (*chamomilla recutita*) se destaca un reporte de un caso de probable interacción entre ésta y warfa-

rina. Se plantea la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina por la interacción con los componentes cumarínicos. Además la manzanilla inhibe la CYP1A2, enzima que metaboliza el enantiómero R de la warfarina que tiene escasa actividad anticoagulante, y débilmente la CYP2C9 que metaboliza el enantiómero S de la warfarina el cual tiene la mayor capacidad anticoagulante²⁸. Los usos descritos en las farmacopeas son: tratamiento sintomático de trastornos digestivos como dispepsia, distensión abdominal epigástrica, dismotilidad gástrica, flatulencia, agitación y en casos leves de insomnio. Tiene uso externo en irritación de la piel y mucosas como boca, encías y hemorroides. Los usos descritos en la medicina popular son como agente antibacteriano y antiviral, antiemético, y para el tratamiento de infecciones urinarias y diarrea²⁹.

Para equinácea (*echinacea spp*) se seleccionaron un reporte de caso y un ensayo clínico abierto (ECA). El primero refería el caso de un paciente de 61 años, con diagnóstico reciente de cáncer de pulmón, en tratamiento con radio y quimioterapia concurrente con cisplatino y etopósido, con trombocitopenia de 16.000 plaquetas/mm3 posterior a la primera serie y con el antecedente del consumo de equinácea. Se recomendó suspender el consumo de ésta y luego de la segunda serie hubo un descenso plaquetario, pero no llegó a las cifras

iniciales. Los autores que publicaron el caso, consideraron a equinácea como responsable de la agravación de la trombocitopenia luego de la primera serie. Equinácea es un inhibidor *in vitro* de la CYP3A4 y el etopósido un citostático que se metaboliza principalmente por dicha enzima, y a pesar de que no existen estudios formales realizados en seres humanos, se sugiere la interacción entre ésta HM y etopósido. *Se aconseja evitar, en pacientes que reciben etopósido y otros medicamentos sustratos de la CYP 3A4, consumir equinácea concomitantemente*³⁰. El ECA referido fue publicado en 2004 y realizado con el objetivo de evaluar el efecto de la equinácea sobre la actividad del CYP “*in vivo*” mediante el uso de fármacos de prueba para diferentes citocromos (cafeína-CYP1A2, tolbutamida-CYP2C9, dextrometorfano-CYP2D6 y midazolam-CYP3A hepática e intestinal). Se incluyeron doce personas sanas (6 hombres y 6 mujeres) y se trató de un estudio abierto, en dos períodos y a horarios fijos. La cafeína, tolbutamida y dextrometorfano se administraron vía oral, y el midazolam por vía oral e intravenosa, antes y después de un curso corto de equinácea (400 mg 4 veces al día durante 8 días) para determinar la actividad “*in vivo*” de la CYP. La administración de equinácea aumentó significativamente el aclaramiento sistémico de midazolam en 34% (IC 90%: 16%-50%; $p=0,003$).

La biodisponibilidad oral de midazolam después de la dosis de equinácea aumentó significativamente en 43% (IC 90%: 8%-53%; $p=0,028$). Sin embargo, el aclaramiento oral de midazolam no fue significativamente alterado. Echinácea redujo significativamente el aclaramiento oral de cafeína en 25% (IC 90%: 4%-42%; $p=0,049$). *Se concluye que equinácea spp podría reducir el aclaramiento oral de los sustratos de la CYP1A2, pero no el de los sustratos de la CYP2C9 y CYP2D6. Equinácea modula selectivamente la actividad catalítica de la CYP3A hepática e intestinal, por lo cual, el tipo de interacción dependerá de la extracción hepática y/o intestinal del fármaco. Se aconseja tener precaución cuando se administra equinácea con medicamentos sustratos de la CYP3A o CYP1A2*³¹. Equinácea se compone de aceites volátiles, alkamidas, polialquenos, polialquinos, derivados del ácido cafeico y polisacáridos. Los derivados del éster de ácido cafeico incluyen equinacósido, cinarina, y ácido chicorésico. Se usa por vía oral en el tratamiento del resfrío y las infecciones de las vías respiratorias, tratamiento de las infecciones por hongos, los efectos secundarios de la radioterapia, artritis reumatoidea e intoxicación alimentaria. No tiene usos descriptos en las farmacopeas²⁹.

En referencia a ginkgo (*ginkgo biloba*) se seleccionaron un reporte de caso y un ECA. El re-

porte de caso se refiere a un paciente de 55 años de edad, epiléptico que cumplía el tratamiento y que fallece por un estado de mal convulsivo, estando los niveles de los fármacos utilizados en rango subterapéutico. Este paciente se automedicaba con suplementos herbales, entre ellos, ginkgo. La vía de metabolización de los fármacos anti-epilépticos que recibía era a través de la CYP2C9 y CYP2C19. ginkgo es un inductor de la actividad de la CYP2C19 y esto podría explicar los niveles subterapéuticos de antiepilépticos en sangre, y a su vez contiene una potente neurotoxina que induce la actividad convulsiva³². El ECA fue publicado en 2009, realizado para investigar los efectos de la ingestión de extracto de ginkgo en la farmacocinética de talinolol (bloqueador selectivo de los receptores adrenérgicos beta-1) que es un fármaco sustrato de la P-gp. Se incluyeron diez voluntarios varones sanos en quienes se midieron las concentraciones plasmáticas de talinolol de 0 a 24 horas luego de administrar una dosis de 100 mg de talinolol como referencia. Luego, en una primera instancia, se midió nuevamente talinolol de 0 a 24 horas luego de recibir una dosis de 100 mg de talinolol con una dosis oral de extracto de ginkgo de 120 mg. En una segunda instancia, se reiteró la medición de talinolol de 0 a 24 horas luego de recibir una dosis de 100 mg de talinolol tras haberse administrado por 14 días consecutivos una dosis de extracto de ginkgo de 360 mg/día. En el

primer grupo no se evidenció alteración de la farmacocinética de talinolol, lo que sí sucedió en el segundo grupo, en el que la ingesta repetida de extracto de ginkgo biloba aumentó la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en 36% (IC 90%: 10%-68%, $p=0,025$), el área bajo la curva (ABC) concentración-tiempo de 0-24 horas (ABC0-24h) en 26 % (IC 90%: 11%-43%, $p=0,008$) y el ABC de 0-infinito (ABC0- ∞) en un 22% (IC 90%: 8%-37%, $p=0,014$), sin cambios significativos en la vida media de eliminación y el tiempo para $C_{m\acute{a}x}$ ($t_{m\acute{a}x}$).

Se concluye que el uso a largo plazo de ginkgo biloba podría afectar la actividad de la P-gp y otros transportadores de drogas, e influenciar significativamente la disponibilidad de talinolol en seres humanos³³. Ginkgo biloba contiene una amplia variedad de compuestos incluyendo: alcanos, lípidos, esteroides, bencenoides, carotenoides, fenilpropanoides, carbohidratos, flavonoides y terpenoides. Los constituyentes principales son los flavonoides (mono-, di-, y tri-glucósidos), ésteres de ácido cumárico (kaempferol y quercetina), glucósidos (isoramne-

tina y miricetina), biflavonoides no glucosídicos, catequinas, proantocianidinas y los ginkgólidos A, B, C, J, y M. Los usos descriptos en las farmacopeas son: tratamiento sintomático de la insuficiencia cerebrovascular leve a moderada, claudicación intermitente, enfermedad de Raynaud, acrocianosis, tinnitus y vértigo vascular ²⁹.

Para pasiflora (*passiflora spp*) se seleccionó un reporte de caso. Paciente que se automedicaba con *valeriana officinalis* y *passiflora incarnata* mientras estaba en tratamiento con lorazepam.

continúa...

A todos nuestros clientes les agradecemos por confiar en nosotros , en estas fechas especiales le deseamos unas felices fiestas.



tangram[®]

Ing. Carlos Maggiolo 590
2710 7982 int. 118
 info@tangram.com.uy
 www.tangram.com.uy

Comenzó 32 horas antes del diagnóstico con temblor de manos, mareos, palpitaciones y fatiga muscular. El análisis de la historia clínica personal y familiar descartó otras patologías que explicaran la situación. Su historial médico reveló un trastorno de ansiedad generalizada y el consumo de plantas medicinales, pero sin trastorno neurológico previo a este episodio. Se sospechó que un efecto aditivo o sinérgico pudo haber producido estos síntomas. *Los principios activos de pasiflora podrían aumentar la actividad inhibidora de las benzodiazepinas pues se unen a los receptores GABA, causando graves efectos secundarios. Debido al aumento del uso de hierbas medicinales, el uso de ésta debe ser interrogado y registrado en la historia clínica*¹⁸. Los principales componentes de pasiflora son: flavonoides, maltol, crisina y gyncardin. Según la OMS hasta la fecha no existe evidencia científica que avale su utilización en ninguna indicación clínica. Sin embargo, se describe su uso como sedante leve en ansiedad e insomnio, en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales de origen nervioso, como antiespasmódico, en dismenorrea, neuralgia y taquicardia nerviosa. Está contraindicado su uso durante el embarazo debido a que por estimulación uterina puede inducir contracciones y aborto o parto pretérmino. Se debe tener precaución en su uso ya que causa somnolencia y afecta la capacidad para conducir vehículos. No se aconseja su uso durante

la lactancia ni en niños. Puede ser carcinogénico, mutagénico y causar infertilidad³⁵.

En el caso de hipérico (*hypericum perforatum*) se seleccionaron 2 reportes de caso, 2 ECC, y una revisión literaria. Uno de los reportes refiere un caso de interacción entre hipérico (hierba de "San Juan") y Clozapina. Se trata de un paciente con esquizofrenia, que se mantuvo estable en una dosis fija con concentración plasmática estable de clozapina, que disminuyeron luego de la automedicación con hipérico. El nivel plasmático reducido de clozapina y la enfermedad psiquiátrica se normalizaron después de la retirada de la HM. Se sabe que hipérico tiene capacidad para inducir las enzimas del sistema citocromo P450, especialmente, el CYP1A2 y CYP3A4, las que están íntimamente involucradas en el metabolismo de la clozapina. *Es posible que, junto a la inducción de enzimas del citocromo P450 (1A2 y 3A4) y de la P-gp, se hubiera aumentado el metabolismo del antipsicótico y así agravado el deterioro psiquiátrico del mismo*³⁶. El segundo reporte refiere la interacción entre hipérico y warfarina. Se trataba de un hombre de 85 años, con hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y fibrilación auricular, anticoagulado con warfarina (5 mg/día) desde un año antes al evento, quien decidió luego de ver un programa de televisión sobre terapia herbolaria tomar hipérico. Un mes más tarde, presentó una hemorragia diges-

tiva alta con repercusión hemodinámica (hemoglobina de 7,9 g/dl, hematocrito de 23% e INR de 6.2). Se repuso con plasma fresco y glóbulos rojos con buena evolución. La endoscopia digestiva no mostró alteraciones que explicaran el sangrado. Es interesante observar que el uso combinado de hipérico y warfarina por lo general causa la neutralización del efecto de la warfarina mediante el aumento de su metabolismo mediante el sistema enzimático P450, sin embargo, en este caso, el efecto fue inverso, el INR se incrementó y el paciente desarrolló una severa diátesis hemorrágica, que se manifestó con hematemesis y melena. Esto es un evento raro. *Algunos ingredientes activos del hipérico podrían afectar el metabolismo de la warfarina en personas sensibles al potenciar su efecto sobre la cascada de la coagulación*³⁷. El primero de los ECC analizado tenía como objetivo evaluar el potencial de hipérico para alterar el metabolismo mediado por la CYP3A de un agonista del receptor mu-opioide como la oxicodona. El diseño del estudio fue un ECC con placebo, aleatorizado, cruzado, con dos fases, a intervalos de 4 semanas y que incluyó 12 voluntarios sanos. La HM o el placebo se administraron tres veces al día durante 15 días y todos recibieron 15 mg vía oral de clorhidrato de oxicodona en el día 14. Se comparó la farmacocinética y la farmacodinamia de oxicodona en ambos grupos. Los efectos sobre el comportamiento y la analgesia fueron evaluados con

las escalas analógicas visuales subjetivas y prueba de estimulación con frío. Después de la administración de hipérico el ABC de oxicodona disminuyó un 50% ($p < 0,001$) y la vida media se acortó de una media de 3,8 horas (+/- 0,8) a 3,0 horas (+/- 0,7) ($p < 0,001$). *Se concluye que hipérico reduce considerablemente las concentraciones plasmáticas de oxicodona oral con consecuencias en el tratamiento de pacientes con dolor crónico*³⁸. El segundo de los ECC analizado, tenía como objetivo investigar el efecto del hipérico en la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina. Este fue un estudio abierto, de tres vías, cruzado, aleatorizado, en 12 pacientes varones sanos, que recibieron una sola dosis de 25 mg de warfarina sola o después de un tratamiento previo con hipérico. Su administración con hipérico se continuó durante 7 días después de la administración de la dosis de warfarina. Se midieron la agregación plaquetaria, el INR, el tiempo de protrombina, concentraciones en plasma y en orina. El INR y la agregación plaquetaria no se vieron afectados por el tratamiento con hipérico. *Hipérico induce significativamente el aclaramiento de ambos, S-warfarina y R-warfarina, con reducción significativa en el efecto farmacológico de la warfarina*³⁹. Finalmente la revisión, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de hipérico. Existen series de casos que demuestran claramente interacciones relevantes en pacientes que recibieron concomitantemente hipéri-

co con inmunosupresores, antivirales, anticoagulantes y anticonceptivos orales (ACOs). Se vincula a la hiperforina como el principal responsable de las interacciones. Los extractos del hipérico son potentes activadores de la enzima citocromo P450 3A4, la cual juega un papel importante en la metabolización de gran número de fármacos, y por otra parte, los mismos pueden aumentar la actividad de la P-gp (transportador ATP-dependiente responsable del aumento de la excreción de los fármacos del organismo como por ejemplo a través de la mucosa del tracto gastrointestinal). *Se concluye que hipérico induce la CYP3A4 y la P-gp e interactúa con ciclosporina, inhibidores de la proteasa (en el tratamiento del VIH), así como con warfarina y ACOs*⁴⁰. El hipérico está compuesto por: naftodiantronas (0,05-0,30%) como hipericina, pseudohipericina, hiperforina y adhyperforin; flavonoides (2-4%) como hiperósido, quercitina, quercitrina, isoquercitrina y rutina; taninos (15.7%); y ácido clorogénico. Puede producir síndrome serotoninérgico en interacción con ISRS y tramadol. Los usos aprobados en las principales farmacopeas son: heridas, quemaduras, úlceras de piel, y como antidepresivo 41.

En referencia a ginseng (*panax ginseng*) consideramos un reporte de caso. Se refiere a un caso de hepatotoxicidad producida por imatinib, inducida por la ingesta concurrente de esta hierba, en un paciente con leu-

cemia mieloide crónica (LMC). El paciente, hombre de 26 años de edad había recibido imatinib 400 mg/día durante 7 años sin complicaciones. En forma brusca comienza con dolor en hipocondrio derecho, la paraclínica mostró aumento de las enzimas hepáticas, y la biopsia hepática mostró hepatitis aguda lobular favoreciendo una etiología inducida por fármacos y el diagnóstico de hepatotoxicidad inducida por imatinib. En los últimos 3 meses había ingerido simultáneamente ginseng. La conducta inicial fue la suspensión de ambos productos y la administración de un ciclo corto de corticoides, con buena evolución clínica y paraclínica, reiniciándose entonces a igual dosis imatinib, sin evidencia de hepatopatía. *Ginseng inhibe la CYP3A4, enzima implicada en el metabolismo de imatinib y como consecuencia determinante de la hepatotoxicidad*⁴². Ginseng es una planta procedente de Corea del Norte. Sus principales compuestos son saponinas triterpénicas (05-3%) llamadas ginsenosidos, de los cuales hasta la fecha se han descrito 28 tipos diferentes en raíces, pedúnculos, hojas, flores y botones florales. Los considerados más importantes son los ginsenosidos Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rf, Rg1, y los más abundantes son Rg2, Rb1, Rb2, y Rg1. Se ha descrito que mejora la resistencia natural del organismo frente a situaciones de stress infecciones y cansancio. El mecanismo de acción aún no se conoce. El principio activo que se dosifica en los preparados

farmacéuticos es el ginsenósido Rg1. Se usa popularmente para mejorar de las capacidades mentales y físicas, en los casos de debilidad, agotamiento, cansancio y pérdida de la concentración, y durante la convalecencia. Los usos según las farmacopeas son: tratamiento de la diabetes, impotencia, prevención de la toxicidad hepática y trastornos gastrointestinales tales como gastritis y úlceras. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen: hipertensión arterial, edemas, mareos, insomnio, nerviosismo, euforia, mastalgia, genitorragia, hiperestrogenismo, reacciones cutáneas, etc^{29,43}.

Para jengibre (*zingiber spp*) se seleccionó un ensayo clínico abierto. El ECA se realizó para determinar la relación entre INR elevados y el riesgo de sangrado asociados con el uso de la medicina complementaria y alternativa en pacientes tratados con warfarina. Fue un estudio prospectivo, longitudinal, que incluyó 171 pacientes adultos a quienes se prescribió anticoagulación con warfarina con una duración prevista de al menos 4 meses después de la randomización. Los pacientes debían completar un cuestionario durante 16 semanas y registrar eventos de sangrado, la exposición a factores que aumentarían el riesgo de hemorragia, INR elevados, y consumo de HM. De los 171 pacientes que completaron el estudio, el 51% presentó al menos un episodio de sangrado y el 21% INR elevado. El

43% indicó que había usado al menos una HM que podía interactuar con warfarina. Las HM asociadas con un mayor riesgo de auto-reporte de sangrado incluyeron jengibre (OR 3,20, IC 95%: 2,42-4,24). El uso de más de una hierba también fue un factor de riesgo significativo. *Se concluye que el uso de HM por pacientes que reciben warfarina es común, y el consumo de jengibre parece aumentar el riesgo de sangrado en esta población*⁴⁴. El rizoma de jengibre contiene 1-4% de aceite esencial y una oleorresina. La composición del aceite esencial varía en función de su origen geográfico, pero los principales constituyentes son los sesquiterpenos hidrocarbonados (responsables del aroma). Estos compuestos incluyen: zingibereno, arcurcumenol, sesquiphellandrene, y bisaboleno. Los componentes responsables del sabor picante de la hierba y posiblemente parte de sus propiedades antieméticas son los gingeroles y sus productos de deshidratación correspondientes que son conocidos como shogaoles. Se utiliza para la profilaxis de las náuseas y vómitos asociados con la cinetosis, náuseas postoperatorias, vómitos en embarazo, y mareos. Los usos descritos en las farmacopeas son: tratamiento de la dispepsia, flatulencia, cólicos, vómitos, diarrea, espasmos gástricos, resfrío, gripe, estimulante del apetito, migraña, trastornos reumáticos y musculares²⁹.

7. Discusión.

De las 69 búsquedas realizadas, se encontraron artículos que cumplían con los criterios de inclusión para 8 hierbas medicinales, correspondiendo a *camellia sinensis* (té negro), *chamomilla recutita* (manzanilla), *echinacea spp* (equinácea), *ginkgo biloba* (ginkgo), *passiflora spp* (pasiflora), *hypericum perforatum* (hipérico), *panax ginseng* (ginseng) y *zingiber spp* (jengibre). La evidencia encontrada consistió en: 7 reportes de casos, 3 ensayos clínicos abiertos, 2 ECC y 2 revisiones literarias. Los medicamentos involucrados en la interacción fueron: antineoplásicos, warfarina, etopósido, cafeína, midazolam, talinolol, lorazepam, clozapina, oxicodona, ciclosporina, inhibidores de las proteasas (antiretrovirales), ACOs e imatinib. En la mayoría de los casos el mecanismo involucrado en la interacción hierba medicamento fue a nivel de la metabolización, hepática e intestinal, por inducción o inhibición de enzimas (fundamentalmente las citocromos P450 y la P-gp) con consiguiente consecuencias clínicas por falla terapéutica o toxicidad. Las subfamilias de las citocromos P450 mayormente involucradas en la interacción correspondieron a: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19.

A la fecha existe insuficiente evidencia sobre interacciones entre hierbas medicinales y medicamentos, que permitan

sacar conclusiones y realizar recomendaciones formales. Se encontraron fundamentalmente reporte de casos, los cuales tienen el menor grado de fuerza de asociación entre la interacción hierba medicamento y el evento adverso. La evidencia analizada, salvo excepciones, no es concluyente. A pesar de que varias hierbas medicinales han sido evaluadas en ensayos clínicos controlados, éstos tienen importantes limitaciones metodológicas que hace difícil una correcta interpretación de los resultados. Un problema que puede estar vinculado a la poca información podría ser, al igual que sucede con los reportes de

reacciones adversas a medicamentos (RAMs) a la Unidad de Farmacovigilancia, la infranotificación de las interacciones hierba-medicamentos.

Actualmente el consumo de hierbas medicinales está asociado al concepto de inocuo y saludable, sin embargo es importante el conocimiento de las interacciones clínicamente relevantes con numerosos medicamentos utilizados en la terapéutica, que las convierten en riesgosas. Estos medicamentos son fundamentalmente los *anticoagulantes*, *antiepilépticos*, *inmunosupresores*, *antirretrovirales*, *antineoplásicos*, *antipsicóticos*,

benzodiacepinas, *opiáceos* y *anticonceptivos*.

En el momento de la consulta, es importante interrogar al paciente con el objetivo de conocer el uso de hierbas medicinales, para detectar y evitar posibles interferencias con la medicación. Creemos que el conocimiento de las hierbas medicinales que pueden provocar interacciones con la medicación de uso habitual, y que tienen relevancia clínica probada, deberían ser conocidas por los pacientes y por los médicos. Con este fin, elaboramos un afiche informativo que consideramos puede ser de utilidad (Anexo 1).

¿Piensa consumir Hierbas Medicinales?

Las hierbas medicinales pueden interactuar con los medicamentos que usted consume y poner en riesgo su salud

Interacciones clínicamente relevantes

 <p>Té negro (<i>Camellia sinensis</i>) con Antineoplásicos</p>	 <p>Manzanilla (<i>Chamomilla recutita</i>) con Warfarina</p>	 <p>Equinácea (<i>Echinacea spp</i>) con Etopósido, Cafeína y Midazolam</p>	 <p>Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>) con Antiepilepticos y Talinolol</p>
 <p>Pasiflora (<i>Passiflora spp</i>) con Lorazepam</p>	 <p>Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) con Clozapina, Warfarina, Oxidodona, Antiretrovirales, Ciclosporina y ACOs</p>	 <p>Ginseng (<i>Panax ginseng</i>) con Imatinib</p>	 <p>Jengibre (<i>Zingiber spp</i>) con Warfarina</p>

No olvide informar a su médico o farmacéutico si utiliza Hierbas Medicinales.

Evaluación de las interacciones farmacológicas de las hierbas medicinales en Uruguay. Dr. Jorge Moreale - Q.F. Tabaré González.

Conclusiones.

Las HM y sus derivados utilizados en la terapéutica no son inocuos.

Es conveniente y necesario desarrollar ensayos clínicos correctamente diseñados, para estudiar la importancia de las implicancias clínicas de las interacciones.

La prevención es fundamental y por tanto la información al paciente sobre las HM que podrían interactuar con los medicamentos que consume se hace imprescindible en la práctica médica diaria. El interrogatorio por parte del médico al paciente debe incluir el uso de estos productos, pero a su vez el paciente tiene la obligación de informar al médico sobre el mismo.

Se cree es imprescindible comenzar a desarrollar la “Fitovigilancia” entendida como una rama específica de la Farmacovigilancia que estudia los efectos adversos y las interacciones de las hierbas medicinales o fitofármacos utilizados en nuestro país.

En manos de los profesionales de la salud está la tarea de educar a los usuarios para garantizar el uso eficaz, seguro y racional de estos productos.

Bibliografía

- 1- CAÑIGUERAL S, VILA R. Fitoterapia: Vademécum de prescripción. Ed Masson. Barcelona. 2003.
- 2- SORENSEN JM. Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drug-drug interactions: mechanism involved and their medical implications. *J Altern Complement Med.* 2002 , 8(3):293-308.
- 3- MACLENNAN AH, WILSON DH, TAYLOR AW. The escalating cost and prevalence of alternative medicine. *Preventive Medicine* 2002, 35:166-73.
- 4- TRES JC. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. Centro de Farmacovigilancia de Navarra [en línea] 2006 [fecha de acceso 30 de agosto de 2012]; URL disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol29/n2/revis3a.html>
- 5- Allergic reactions with echinacea. *Aust Adv Drug Reactions Bull* [en línea] 1999 [fecha de acceso 30 de agosto de 2012]; 18 (3). URL disponible en: <http://www.tga.gov.au/pdf/aadrb-0502.pdf>
- 6- WHITING PW, CLOUSTON A, KERLIN P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002, 177:440-1.

- 7- LONTOS S, JONES RM, ANGUS PW, GOW PJ. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *Med J Aust* 2003, 179:390-1.
- 8- FUGH-BERMAN A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000, 355:134-8.
- 9- SUVARNA R, PIRMOHAMED M, HENDERSON L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003, 327:1454.
- 10- CHEN XW, SERAG ES, SNEED KB, LIANG J, CHEW H, PAN SY, et al. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Curr Med Chem* 2011, 18(31): 4836-50.
- 11- OMS, Serie de Informes Técnicos, No.863, Anexo 11 (Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios) - Trigésimo cuarto informe. Introducción. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. 1996. URL disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2987s/e1> (Revisado agosto 2012).
- 12- LINDE K, JONAS WB, MELCHART D, WILLICH S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol* 2001, 30:526-31.
- 13- GAGNIER JJ, VAN TULDER MW, BERMAN B, BOMBARDIER C. Herbal medicine for low back pain: a Cochrane review. *Spine* 2007 Jan 1; 32(1):82-92.
- 14- MOHER D, SAMPSON M, CAMPBELL K, BECKNER W, LEPAGE L, GABOURY I, et al. Assessing the quality of reports of randomized trials in pediatric and complementary and alternative medicine. *BMC Pediatrics* 2002, 2:2.
- 15- LINDE K, TER RIET G, HONDRAS M, VICKERS A, SALLER R, MELCHART D. Systematic reviews of complementary therapies - an annotated bibliography. Part 2: Herbal medicine. *BMC Complement Altern Med* 2001, 1:5.
- 16- GAGNIER J, BOON H, ROCHON P, MOHER D, BARNES J, BOMBARDIER C. For the CONSORT Group 1. Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006, 59: 1134-49. URL disponible en: www.consort-statement.org/index.aspx?o=1325 (Revisado agosto 2012).
- 17- OMS. Estrategias OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005. URL disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf (Revisado agosto 2012).
- 18- CARRASCO MC, VALLEJO JR, PARDO-DE-SANTAYANA M, PERAL D, MARTÍN MA, ALTIMIRAS J. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res*. 2009 Dec, 23(12):1795-6.
- 19- ZHOU S, GAO Y, JIANG W, HUANG M, XU A, PAXTON JW. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 2003 Feb, 35(1): 35-98.

- 20-** ZHOU SF, XUE CC, YU XQ, LI C, WANG G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007 Dec, 29(6):687-710.
- 21-** TIRONA RG, BAILEY DG. Herbal product–drug interactions mediated by induction. *Br J Clin Pharmacol* 2006 June, 61(6): 677-81.
- 22-** MERLE L, LAROCHE ML, DANTOINE T, CHARMES JP. Predicting and Preventing Adverse Drug Reactions in the Very Old. *Drugs Aging* 2005, 22(5):375-92.
- 23-** TÉLLEZ AR. Interacciones Farmacológicas. Relevancia clínica. Seguridad del Medicamento. Seguridad del Paciente. Disponible en: <http://www.unidadefectividad.net/Portals/0/PDFs/IM%20RELEVANCIA%20CLINICA.pdf> (Revisado agosto 2012).
- 24-** PINEDA R. Actas de Reuniones Clínicas. Interacciones medicamentosas. Relevancia clínica. *Medwave* 2006 Jun, 6(5): 2498.
- 25-** FARMANUARIO 2012. Disponible en: www.farmanuario.com.uy/ (Fecha de acceso: 14/08/2012).
- 26-** HEMAISWARYA S, DOBLE M. Potential synergism of natural products in the treatment of cancer. *Phytotherapy Research* 2006 Apr, 20(4):239-49.
- 27-** KUZE RATES SM. Metilxantinas. En: *Farmacognosia da planta ao medicamento*. 5a Edición. Brazil. 1999.
- 28-** SEGAL R, PILOTE L. Research Letter: Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ* 2006, 174(9): 1281.
- 29-** WHO. Monographs on selected medicinal plants. Vol.1. Genova, 1999. [en línea][accesado el 21 de Agosto de 2012]. URL disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4927e/>.
- 30-** BOSSAER JB, ODLE BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. *J Diet Suppl* 2012 Jun, 9(2):90-5.
- 31-** GORSKI J, HUANG S, PINTO A, HAMMAN M, HILLIGOSS J, ZAHEER N, et al. The Effect of Echinacea (*Echinacea purpurea* Root) on Cytochrome P450 Activity in Vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2004 Jan, 75(1):89-100.
- 32-** KUPIEC T, RAJ V. Fatal seizures due to potential herb–drug interactions with Ginkgo biloba. *J Anal Toxicol* 2005 Oct, 29(7):755-8.
- 33-** FAN L, TAO GY, WANG G, CHEN Y, ZHANG W, HE YJ, et al. Effects of Ginkgo biloba extract ingestion on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. *Ann Pharmacother* 2009 May, 43(5):944-9.
- 34-** ABAD MJ, BEDOYA LM, BERMEJO P. An update on drug interactions with the herbal medicine Ginkgo biloba. *Curr Drug Metab*. February 2010, 11(2):171-81.

- 35-** WHO. Monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. Genova, 2007. [en línea][accesado el 21 de Agosto de 2012]. URL disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4927e/>.
- 36-** VAN STRATER AC, BOGERS JP. Interaction of St John's wort (*Hypericum perforatum*) with clozapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2012 Mar, 27(2):121-4.
- 37-** UYGUR BAYRAMIÇLI O, KALKAY MN, OSKAY BOZKAYA E, DOĞAN KÖSE E, IYI-GÜN O, GÖRÜK M, et al. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and warfarin: Dangerous liaisons! *Turk J Gastroenterol* 2011 Feb, 22(1):115.
- 38-** NIEMINEN TH, HAGELBERG NM, SAARI TI, NEUVONEN M, LAINE K, NEUVONEN PJ. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain* 2010 Sep, 14(8):854-9.
- 39-** JIANG X, WILLIAMS KM, LIAUW WS, AMMIT AJ, ROUFOGALIS BD, DUKE CC, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004 May, 57(5):592-9.
- 40-** LINDE K. St. John's wort - an overview. *Forsch Komplementmed* 2009 Jun, 16(3):146-55.
- 41-** WHO. Monographs on selected medicinal plants. Vol. 2. Genova. 1999. [en línea][accesado el 21 de Agosto de 2012]. URL disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4927e/>.
- 42-** BILGI N, BELL K, ANANTHAKRISHNAN AN, ATALLAH E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother* 2010 May, 44(5):926-8.
- 44-** SHALANSKY S, LYND L, RICHARDSON K, INGASZEWSKI A, KERR C. Risk of Warfarin-Related Bleeding Events and Supratherapeutic International Normalized Ratios Associated with Complementary and Alternative Medicine: A Longitudinal Analysis. *Pharmacotherapy* 2007, 27: 1237-47.