

FIGURA 1. Libro del autor del presente artículo sobre seguridad en Fitoterapia.

### Abstract

The use of herbal medicinal products must be based on their efficacy and safety profile as an essential part of Phytotherapy knowledge. The content of active principles in herbal drugs determines not only its therapeutic activity, but also their adverse effects, toxicity, drug interactions as well as the limitations of their use.

Even though the great majority of the herbal drugs used today in Phytotherapy have wide safety margins, it is important to point out that many active principles may present adverse effects, which can be toxic if they exceed specific plasmatic concentrations. Even when such phytoproducts are taken correctly, they can interact with drugs, some of which have a very strict safety margins.

The misuse of herbal drugs and their preparations may lead to situations that potentiate their limitations and disadvantages against the attainment of the therapeutic efficacy that in many cases has been clinically demonstrated.

### Key words

Safety, drug interactions, adverse effects, toxicity, contraindications.

# Los parámetros de seguridad en Fitoterapia

Joan Martínez Gujardo

Heilpraktiker Institut. Fundació Europea del Terapeuta, Barcelona.

### Resumen

La utilización de los medicamentos a base de plantas debe basarse en su eficacia y su perfil de seguridad como parte esencial del conocimiento de la Fitoterapia.

Si bien la mayoría de drogas vegetales que se utilizan habitualmente en Fitoterapia tienen unos márgenes de seguridad amplios, hay que tener en cuenta que muchos principios activos pueden presentar efectos secundarios, que pueden llegar a ser tóxicos si se sobrepasan determinadas concentraciones plasmáticas, e incluso cuando las preparaciones vegetales se toman de forma correcta pueden interactuar con medicamentos, algunos de ellos con márgenes de seguridad muy estrechos.

El uso incorrecto de las drogas vegetales y sus preparados puede dar lugar a situaciones que potencian más sus limitaciones e inconvenientes frente a la consecución de la eficacia terapéutica, que en muchos casos ha sido clínicamente contrastada.

### Palabras clave

Seguridad, interacciones con fármacos, reacciones adversas, toxicidad, contraindicaciones..

## Introducción

El auge en la utilización de preparaciones fitomedicinales se ha visto favorecido por el creciente interés por parte de los profesionales de la salud por este tipo de medicamentos, gracias a la demostración de su eficacia en los ensayos clínicos, que cada vez se publican con más frecuencia.

La mayoría de preparaciones elaboradas a partir de plantas medicinales cuya elaboración y puesta en el mercado se ajusta a los requerimientos de calidad farmacéutica, y cuyo empleo se realiza atendiendo a las normas posológicas correctas, presenta muy buen nivel de seguridad.

Estas preparaciones han demostrado ser eficaces en el tratamiento de trastornos y patologías que afectan a diferentes sistemas, y abarcan desde tratamientos sintomáticos leves y moderados hasta patologías severas. En algunas situaciones su eficacia es equiparable a la de los fármacos de síntesis y, gracias a su seguridad, representan una alternativa real para aquellos pacientes en los que la incidencia y gravedad de los efectos secundarios de los fármacos de síntesis hace necesaria una intervención con menor riesgo, segura, manteniendo la eficacia del tratamiento.

Por ello, las plantas medicinales representan una herramienta terapéutica válida, que debe ser utilizada desde un punto de vista racional. Sin embargo, no todas las situaciones en las que se consumen preparaciones elaboradas a partir de plantas medicinales se dan bajo las mismas características fisiológicas en la persona. Existen situaciones especiales que producen cambios en el funcionamiento de nuestro sistema, con alteraciones orgánicas importantes, que son un reto para la práctica médica a la hora de prescribir cualquier fármaco.

Estas situaciones especiales incluyen el embarazo, la infancia, la tercera edad, los estados perioperatorios, los pacientes con enfermedades de carácter autoinmune, el cáncer, las enfermedades degenerativas del sistema nervioso, las alteraciones hormonales y otras condiciones de atención especial, como los pacientes polimedicados con fármacos con márgenes terapéuticos muy estrechos<sup>(1-7)</sup>. En estas circunstancias la eficacia y seguridad de las drogas vegetales puede verse

incrementada o disminuida según la disposición metabólica del individuo y los límites de toxicidad de los principios activos utilizados.

Aún así, un amplio sector de la población sigue manteniendo una idea incorrecta sobre la seguridad de las plantas medicinales tal y como se desprende de diferentes estudios<sup>(8)</sup>.

Los preparados a base de plantas medicinales son medicamentos, que como tales obligan a un conocimiento correcto de su eficacia y seguridad, equiparando su empleo al de los fármacos de síntesis. No obstante, dicho conocimiento es más complejo en el caso de las preparaciones vegetales debido en primer lugar a que en muchos casos no se conoce con exactitud los mecanismos de acción, la farmacocinética y la farmacodinámica de las preparaciones vegetales; y, en segundo lugar, a que la propia complejidad de la composición química vegetal (que puede dar lugar a inhibiciones y sinergias entre los constituyentes), complica el desarrollo de investigaciones bajo los parámetros definidos para los fármacos de síntesis<sup>(9)</sup>.

Los principios activos de las plantas medicinales son sustancias químicas que presentan una actividad farmacológica sobre los sistemas corporales, pero también pueden presentar efectos secundarios, contraindicaciones, toxicidad e interacciones con los fármacos convencionales utilizados en muchos tratamientos.

El incremento de publicaciones especializadas en las que se recogen interacciones entre preparados a base de plantas y fármacos, la descripción de casos clínicos sobre efectos adversos de preparaciones fitomedicinales, y la creciente conciencia de la necesidad de un uso racional de estos productos hace que sea necesario presentar el estado actual de dichos conocimientos.

En algunas personas existen determinadas situaciones, ya sean por predisposición genética como derivadas de situaciones fisiológicas especiales, que pueden condicionar la utilización de los medicamentos a base de plantas. Será, por tanto, necesario tener en cuenta estas situaciones para un uso adecuado de los fitopreparados.

La aparición de ciertas reacciones no deseadas puede ser clasificada en diversas categorías, atendiendo a la gravedad y al periodo de tiempo

necesario para su aparición<sup>(10)</sup>. Hay reacciones caracterizadas por efectos agudos que se presentan rápidamente después del inicio del tratamiento, y podrían ser consideradas situaciones de toxicidad, por ejemplo los síntomas anticolinérgicos de la belladona (*Atropa belladonna*). Otras reacciones son difíciles de reconocer, ya que no están relacionadas con las propiedades farmacológicas principales de la planta, y no mejoran al disminuir la dosis. Algunas reacciones se presentan como efectos secundarios que se desarrollan durante una terapia crónica, y son farmacológicamente predecibles, como la debilidad muscular por un abuso de derivados hidroxiantracénicos que pueden ocasionar una hipocaliemia, o las variaciones de la tensión arterial por plantas que producen una acción vasodilatadora o vasoconstrictora moderada. Por último, hay reacciones que producen efectos deletéreos como teratogenicidad y carcinogenicidad, y que deben por tanto ser considerados debidos a la toxicidad crónica y subcrónica de los principios activos de la planta.

### Efectos secundarios

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el término efecto secundario o reacción adversa como cualquier respuesta nociva y no intencionada, a un medicamento, que ocurre en el ser humano a las dosis utilizadas para profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de una función fisiológica<sup>(11)</sup>.

Si bien los efectos secundarios pueden ser clasificados en diferentes categorías, atendiendo a determinadas manifestaciones fisiológicas comunes, su aparición es totalmente idiosincrásica, ya que no se producen en las mismas condiciones y con la misma intensidad para cada persona.

Las causas que dan lugar a la aparición de una reacción adversa engloban desde la predisposición genética individual, que determina una susceptibilidad especial de la persona hacia un tratamiento como una reacción alérgica a un fármaco, hasta los condicionantes medioambientales que implican situaciones multifactoriales en muchos casos difícilmente aislables: sexo, edad, alimentación, ejercicio, situación emocional, consumo concomitante de medicamentos, plantas medicinales o suplementos nutricionales, etc.

Aún así existen diferentes grupos de pacientes

que presentan un mayor riesgo de presentar reacciones adversas, como los ancianos, los pacientes polimedcados, los que presentan alteraciones en los sistemas de eliminación hepático y renal y, lógicamente, los que toman medicamentos con un número de efectos secundarios elevado.

En general, las reacciones adversas vienen descritas para el uso individual de la droga vegetal. En estos casos, generalmente se pueden determinar los constituyentes químicos responsables de dichos efectos, aunque ello no será posible cuando se desconozcan los principios activos de la droga vegetal.

Resulta, por el contrario, mucho más complicado determinar la responsabilidad individual en los efectos secundarios cuando se utilizan preparados que contienen más de una droga vegetal, en los que los principios activos de las diferentes drogas pueden interactuar entre sí, dando lugar a sinergias o inhibiciones de sus actividades farmacológicas y, por tanto, aumentando o reduciendo la posibilidad de efectos secundarios sobre el organismo humano.

Las reacciones adversas, además de poner de manifiesto un caso especial de sensibilidad en el paciente, son la base para el establecimiento de las contraindicaciones de las drogas vegetales cuando su aparición se generaliza en un sector de población determinado, o en unas situaciones fisiológicas concretas.

Los efectos secundarios pueden clasificarse en dos categorías: efectos secundarios directos o indirectos. Los efectos secundarios directos se dan sobre el órgano o sistema sobre el que los principios activos de la droga vegetal presentan la actividad farmacológica, y los efectos secundarios indirectos se presentan en órganos o sistemas sobre los que los principios activos vegetales no desarrollan su acción farmacológica.

Algunos aceites esenciales utilizados en el tratamiento de la dispepsia pueden producir efectos secundarios directos sobre la mucosa gástrica. El aceite esencial de menta piperita (*Mentha x piperita*) utilizado como digestivo puede producir piro-sis en algunos casos de dispepsia.

Los derivados hidroxiantracénicos de drogas como la raíz de ruibarbo (*Rheum palmatum*), la corteza de frángula (*Rhamnus frangula*) o la hoja y

el fruto de sen (*Cassia senna*, *C. angustifolia*), utilizados para el tratamiento del estreñimiento ocasional pueden presentar reacciones adversas directas sobre el intestino, como dolor abdominal. Además, el uso continuado de estas drogas puede conducir a la aparición de reacciones adversas indirectas como la hipocaliemia, que puede suponer una situación de riesgo en caso de que la persona esté en tratamiento con diuréticos hipocaliémicos o fármacos antiarrítmicos.

#### Clasificación de los efectos secundarios de las drogas vegetales

Las reacciones adversas a las drogas vegetales no siempre están suficientemente documentadas. Así, mientras que en algunos casos la aparición de efectos secundarios se asocia claramente a un uso adecuado en cuanto a posología e indicaciones terapéuticas de un preparado bien definido, en otras situaciones la publicación de casos de reacciones adversas carece de la información necesaria para asegurar la veracidad de dichos efectos, ya que no se describe correctamente la preparación utilizada, la cantidad ingerida o no se garantiza la identificación del producto utilizado (siendo posible incluso confusión de planta por similitud de nombres).

Si bien por su intensidad y severidad, los efectos secundarios descritos en la mayoría de las ocasiones se clasifican como leves a moderados, cuando el empleo de la droga vegetal se hace incorrectamente las reacciones adversas pueden ser más graves. Incluso puede darse el caso de que se asimilen más a efectos tóxicos por sobredosificación que a efectos adversos derivados de un uso normal. Así por ejemplo, el abuso en el consumo de preparados de raíz de ginseng puede presentar como efectos secundarios hipertensión, nerviosismo, irritabilidad, diarrea, erupciones cutáneas e insomnio, que se han llegado a describir en conjunto como síndrome de abuso de ginseng<sup>(12)</sup>, como consecuencia de la interacción de los principios activos del ginseng con la producción de glucocorticoides por el organismo. De forma similar, algunas notificaciones de efectos secundarios por consumo de ginseng han descrito casos de mastalgia o metrorragia con un consumo de hasta 15 g de droga al día, cuando la cantidad recomendada por la OMS se sitúa entre los 0,5 y 2 g de raíz seca al día<sup>(13)</sup>. Estas notifi-

caciones se corresponden más a un efecto tóxico por sobredosificación, que a un efecto secundario de la raíz de ginseng.

#### - Reacciones de tipo cutáneo

Las reacciones adversas que afectan a la piel representan más del 50% de los efectos secundarios no graves descritos, destacando como trastornos que se dan con mayor frecuencia el prurito, el rash cutáneo, la urticaria y el rash eritematoso.

En algunos casos la reacción cutánea debe definirse como efecto secundario directo por aplicación de la droga o preparado sobre la piel, como la urticaria causada por la aplicación de gel de *Aloe vera*<sup>(14)</sup>, mientras que en otras situaciones como el prurito producido por el consumo de frutos de sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*) se define como efecto secundario indirecto<sup>(15)</sup>.

En algunas de las reacciones alérgicas descritas, la presencia de polen, como alérgeno responsable de dicha alteración, hace que se generalice la posible aparición este tipo reacción a una familia botánica concreta.

#### - Reacciones de tipo digestivo

Se trata de alteraciones que en la mayoría de los casos afectan al estómago y al intestino. Suelen presentarse sobre todo en individuos que presentan una mucosa gastrointestinal sensible, especialmente si se sobrepasa la dosis de droga o principios activos recomendados.

Las gastralgias ocasionadas por la presencia de taninos, saponinas y/o aceite esencial pueden ser desencadenadas por la irritación o por la hipersensibilidad de los receptores de la mucosa, que en el caso concreto de la estimulación de los receptores histamínicos lleva al aumento de secreción gástrica, agravando la sintomatología.

Los efectos secundarios como náuseas o hinchazón de estómago causados por los iridoides heterosídicos de la raíz de harpagofito (*Harpagophytum procumbens*) en pacientes con una mucosa gástrica sensible se pueden evitar si se emplean preparaciones con recubrimiento entérico<sup>(16)</sup>.

Las personas con una mucosa intestinal sensible pueden presentar alteraciones, que se manifiestan en dolor y cambios en la motilidad del intestino, con la utilización de algunas drogas vegetales como el aceite esencial de las hojas de eucalipto



FIGURA 2. *Hypericum perforatum*. Foto: B. Vanaclocha.

(*Eucalyptus globulus*), o la sumidad de matricaria (*Tanacetum parthenium*).

#### - Trastornos de tipo nervioso

Los efectos secundarios que se presentan a nivel del sistema nervioso se deben en muchas ocasiones a una acción directa de los principios activos vegetales sobre las terminaciones neuronales, con actuación sobre los receptores de las membranas sinápticas y exacerbación del mecanismo de acción de dichos principios (estimulación o inhibición). Entre las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia destacan la cefalea, la hiperexcitabilidad y la somnolencia.

Las plantas estimulantes del sistema nervioso central contienen principios activos que aumentan la actividad de determinados centros cerebrales y de la espina dorsal. La cafeína, una metilxantina, es responsable de un exceso de excitabilidad que puede conducir a la aparición de situaciones de nerviosismo y ansiedad.

#### - Trastornos circulatorios

Los centros vasomotores centrales controlan el calibre de los vasos y capilares sanguíneos, por lo que algunas drogas vegetales con actividad directa sobre estos centros pueden alterar los procesos de vasodilatación o vasoconstricción, y presentar hipertensión, palpitaciones o afectar a la contractilidad cardíaca. Algunas de estas drogas, como la raíz de rauwolfia (*Rauwolfia serpen-*

*taria*) y sus principios activos, la reserpina, requieren un estricto seguimiento; por ello en España aparece en la lista de plantas tóxicas de una Real Orden Ministerial, que prohíbe su uso fuera del ámbito del medicamento.

También se han descrito algunas situaciones en las que se ha producido una alteración de la agregación plaquetaria con incidencia menor sobre los parámetros de coagulación, y la aparición de hematomas, sin que el resultado haya sido considerado como grave.

### Contraindicaciones

Si bien es cierto que la aparición de efectos secundarios puede ser un indicativo para una posible contraindicación de una droga vegetal, no siempre deben aparecer éstos para que existan contraindicaciones.

Por otra parte, el uso de una droga vegetal contraindicada en una situación fisiológica concreta hará que se presenten determinados efectos secundarios, o incluso tóxicos en el paciente, y que no aparecerían de forma normal en personas carentes de dicho trastorno. Por ejemplo, los ácidos cafeilquinicos de la hoja de alcachofera (*Cynara scolymus*) poseen una acción colecistocinética que hace que esta droga esté contraindicada en casos de obstrucción de las vías biliares. El empleo en esta situación podría causar dolor epigástrico y vómitos como efectos secundarios.

Existen tres situaciones en las que se debe tener una precaución especial en el momento de concretar un tratamiento fitoterapéutico: las situaciones fisiológicas especiales, las disfunciones fisiológicas y los estados patológicos lesionales o degenerativos.

#### Situaciones fisiológicas especiales

Durante el embarazo el organismo de la mujer sufre cambios temporales con aparición de estructuras orgánicas nuevas como la placenta. Cualquier sustancia, natural o sintética, o situación que pueda producir una alteración de los procesos fisiológicos propios de esta etapa están contraindicados.

Para la mayoría de las drogas vegetales existe una ausencia de evidencias negativas, y por tanto más que una contraindicación directa se aconseja su empleo bajo supervisión médica.

La lactancia también es un periodo especial en el que algunas drogas vegetales están contraindicadas dado que los principios activos pueden pasar a la leche y al lactante. Las hojas y raíces del diente de león (*Taraxacum officinale*) contiene lactonas sesquiterpénicas amargas que pueden dar un sabor amargo desagradable a la leche materna, por lo que se contraindican por el posible rechazo del lactante.

El periodo de edad que abarca desde el nacimiento hasta los 12 años aproximadamente representa una situación especial, ya que los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos están alterados debido a la diferente tasa metabólica y de renovación del organismo. Lo que en un adulto puede representar un efecto secundario leve, para un niño puede representar una situación grave e incluso tóxica. Los efectos secundarios de los derivados hidroxiantracénicos de algunas drogas vegetales laxantes, pueden producir alteraciones intestinales leves en el adulto, que en el niño pueden suponer importantes trastornos electrolíticos.

#### Disfunciones fisiológicas y condiciones lesionales

Las disfunciones fisiológicas son estados de desequilibrio funcional de la persona en las que la intervención terapéutica debe procurar devolver a la normalidad la función orgánica. Cuando la disfunción se presenta durante un periodo de tiempo largo o se cronifica puede dar lugar al desarrollo de una lesión orgánica.

A continuación se describen las principales contraindicaciones de algunas drogas vegetales o sus principios activos para disfunciones fisiológicas y estados lesionales de algunos sistemas corporales (13, 17-21).

##### - Sistema digestivo

Determinadas drogas vegetales que contienen alcaloides, metilxantinas, saponinas, taninos y aceites esenciales, que estimulan la secreción gástrica o pueden irritar de forma directa la mucosa estomacal, están contraindicadas en aquellos pacientes que presentan dispepsia hipersecretora de forma crónica o úlcera gastroduodenal. Son ejemplo la raíz de genciana (*Gentiana lutea*), el aceite esencial de menta (*Mentha x piperita*) o el fruto de la cayena (*Capsicum frutescens*).

En las personas con obstrucción o estenosis intestinal, o enfermedades colónicas como la enfer-

medad de Crohn o la colitis ulcerosa, están contraindicadas las drogas que contengan derivados hidroxiantracénicos, como el acibar (*Aloe sp.*), la corteza de frágula (*Rhamnus frangula*) o el fruto y la hoja de sen (*Cassia senna*, *C. angustifolia*), así como aquellas plantas cuyo contenido en aceite esencial, como las semillas de anís verde (*Pimpinella anisum*) o las del anís estrellado (*Illicium verum*), u otros principios activos puede producir un empeoramiento de los procesos inflamatorios intestinales.

En caso de obstrucción o estenosis intestinal, también están contraindicadas las drogas laxantes mecánicas formadoras de masa como la semilla de lino (*Linum usitatissimum*) y la semilla de ispágula (*Plantago ovata*), ya que por su elevada capacidad de retención de agua a nivel del intestino puede agravar la situación.

Las drogas vegetales colecistocinéticas como la hoja de alcachofa (*Cynara scolymus*), el rizoma de cúrcuma (*Curcuma longa*), o el diente de león (*Taraxacum officinale*) están contraindicadas en los casos de obstrucción biliar porque pueden producir cólicos biliares, por impacto de los cálculos a nivel de los ductos.

##### - Sistema cardiovascular y circulatorio

Es importante tener en cuenta que en los pacientes con hipertensión esencial, el empleo de drogas como la raíz de eleuterococo (*Eleutherococcus senticosus*) o la de ginseng (*Panax ginseng*), que pueden producir modificaciones de los valores de la tensión arterial, pueden inducir a decisiones erróneas que comporten un riesgo mayor, sobre todo si el paciente se encuentra medicado para esta disfunción.

En las personas hipotensas están contraindicadas las drogas con principios activos de actividad hipotensora, aunque ésta sea moderada, como las hojas de olivo (*Olea europaea*) y la hoja de vinca (*Vinca minor*).

El ácido glicirrícico de la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) aunque no tienen una acción directa sobre el corazón, puede agravar la patología cardíaca en los casos de insuficiencia coronaria al producir un aumento del gasto cardíaco, debido a que presenta efectos mineralcorticoides que, por uso prolongado o sobredosificación, puede dar lugar a retención hídrica edematosa, con hipopotasemia e hipernatremia.

#### - Sistema respiratorio

El aceite esencial de la hoja de pino (*Pinus sylvestris*) y la esencia de trementina están contraindicados en uso tópico en casos de asma alérgico. Mientras que el aceite esencial de hojas y brotes de abeto (*Picea abies*) está contraindicado en asma bronquial y tosferina. Estos aceites esenciales pueden intensificar la irritación de la mucosa respiratoria y aumentar la fuerza de contracción del broncoespasmo.

#### - Sistema urinario

Las drogas acuaréticas están contraindicadas en embarazo, lactancia, en niños menores de 12 años, en edema por insuficiencia cardíaca o renal y en hipertensión. Estas drogas pueden tener un efecto potenciador de los fármacos diuréticos y antihipertensivos.

Algunos principios activos de drogas con acción diurética como el aceite esencial de enebro (*Juniperus communis*), pueden agravar la irritación del parénquima renal, pudiendo producir hematuria y albuminuria si se mantiene dicha afectación, por lo que se contraindican en situaciones de insuficiencia renal y afecciones renales de tipo inflamatorio.

#### - Metabolismo

Dada la capacidad de determinados principios activos de interferir sobre las concentraciones plasmáticas de glucosa, ya sea por una disminución de la absorción de este monosacárido a nivel intestinal o por un efecto potenciador insulínico, los pacientes con diabetes insulino-dependiente deben tener especial precaución en el empleo de la raíz de ginseng (*Panax ginseng*), las semillas de ispágula (*Plantago ovata*) y zaragatona (*Plantago psyllium*), en previsión de que sea necesario ajustar la dosis de insulina.

#### - Sistema nervioso

El café (*Coffea arabica*), el guaraná (*Paullinia cupana*), la nuez de cola (*Cola sp.*) y el té (*Camellia sinensis*), están contraindicadas en situaciones de hiperexcitabilidad nerviosa, porque la cafeína estimula el sistema nervioso central.

#### - Sistema hormonal

El talo del fucus (*Fucus vesiculosus*) y la gomo-olorresina de gugul (*Commiphora mukul*) contienen principios activos inductores de la función tiroidea

por lo que están contraindicadas en casos de hipertiroidismo. De la misma forma, la sumidad de mijo del sol (*Lithospermum officinale*) y la sumidad florida de verbena (*Verbena officinalis*) han demostrado *in vitro* poseer una actividad bloqueadora de los receptores de la hormona estimulante del tiroides (TSH), y si bien no se ha demostrado clínicamente una clara acción hipotiroidea de estas plantas, se opta por su uso prudente en los casos de hipotiroidismo.

#### Toxicidad

La toxicidad es un grado superior de reacción adversa que implica un agravamiento del trastorno causado, y que en algunas situaciones puede acabar en desenlace fatal para el paciente. En la mayoría de los casos la aparición de toxicidad está relacionada con una sobredosificación y su gravedad es dependiente de la dosis.

Para determinar el grado de toxicidad de un principio activo o de un extracto vegetal, se utilizan diferentes modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*. Es importante, por ello, tener en cuenta el modelo experimental empleado cuando se habla de toxicidad de una preparación vegetal o de un principio activo.

A nivel celular algunos principios activos pueden causar efectos deletéreos como carcinogenicidad, teratogenicidad, mutagenicidad y genotoxicidad.

#### - Acción emenagoga y estimulación uterina

El exceso de estimulación de la musculatura uterina puede causar un efecto tóxico que en muchos casos es dependiente de la dosis, y sitúa esta acción farmacológica en un nivel de peligrosidad.

La pulegona de la menta poleo (*Mentha pulegium*), induce un efecto oxitóxico sobre la musculatura uterina, estimulando las contracciones del útero<sup>(22)</sup>, mientras que la retama de escobas (*Cytisus scoparius*) posee lectinas pueden interferir en la unión entre las células de crecimiento del epitelio luminal y las glándulas endometriales, produciendo la incapacidad de mantener el endometrio y ocasionando su desprendimiento<sup>(23)</sup>.

#### - Estimulación del Sistema Nervioso

Las plantas con principios activos excitantes del sistema nervioso central no deberían utilizarse

durante periodos prolongados. En algún caso, dosis elevadas de estos principios activos estimulantes han producido consecuencias trágicas.

Se ha publicado el caso clínico de una mujer joven que padecía prolapso de la válvula mitral, y que presentó una fibrilación ventricular intratable con resultado de muerte imprevista tras el consumo de una bebida con guaraná (*Paullinia cupana*) que contenía 60 veces más cafeína que la coca-cola<sup>(24)</sup>. Durante la autopsia se obtuvo una concentración hemática de cafeína de 19 mg/l. El cardiólogo le había limitado a la paciente el consumo de cafeína a una taza de té al día (TABLA 1).

Se han señalado dos sospechas de delirio paranoide y delirio persecutorio en dos pacientes tratados de esquizofrenia y psicosis paranoide respectivamente, quienes después de su recuperación y abandono de la terapia farmacológica, manifestaron dichas alteraciones y fueron atribuidas al consumo de preparados con hipérico<sup>(25)</sup>. En uno de los casos la paciente, una vez recuperada y sin tratamiento farmacológico con perfenazina, consumió infusiones de hipérico de una a dos veces por semana, durante tres meses, y de forma diaria durante dos meses más, mientras que en el segundo caso, el paciente consumió hipérico de forma diaria durante tres meses previos a la recaída. Los autores, dada la falta de información más detallada y ante la ausencia de otros fármacos, asocian las recaídas al consumo de hipérico señalando, no obstante, que no fue posible establecer una relación causa-efecto.

#### - Fototoxicidad

La fototoxicidad se produce por la acción de la luz ultravioleta sobre determinados compuestos,

como las furanocumarinas o los psoralenos, dando lugar a la formación de radicales libres que pueden ocasionar la aparición de quemaduras de aspecto solar o de segundo grado.

Entre las plantas que contienen dichos principios destacan la angélica (*Angelica archangelica*), el apio (*Apium graveolens*), el naranjo amargo (*Citrus aurantium*), el hipérico (*Hypericum perforatum*) y la ruda (*Ruta graveolens*).

Se ha descrito el caso de una mujer mayor, que tras una ingesta elevada de raíz de apio una hora antes de una sesión de bronceado, desarrolló un caso de fototoxicidad generalizada, debido seguramente a la presencia de metoxaleno y 5-metoxipsoraleno en la raíz de esta planta<sup>(26)</sup>.

Respecto al hipérico, en un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos a los que se les administró hasta 1800 mg de extracto seco no se observó ninguna influencia sobre el índice de eritema, ni en el de melanina, después de tratarlos con diferentes radiaciones: ultravioleta A y B, radiación visible y radiación solar simulada<sup>(27)</sup>.

#### - Hepatotoxicidad

Las reacciones de hepatotoxicidad pueden clasificarse en dos grupos: reacciones de tipo A o predecibles, que son dosis-dependientes y se presentan con una elevada incidencia, y reacciones de tipo B no predecibles, que no son dependientes de la dosis y su incidencia es muy baja (0,01-1%).

En ambos casos las manifestaciones clínicas pueden ser de necrosis aguda hepatocelular, hepatitis aguda, esteatosis, colestasis, hepatitis crónica

### Contenido en cafeína de varios alimentos, bebidas y preparados

Sustancia	Dosis definida*	Concentración
Té	40 mg por taza	0,16 g/l
Café	100 mg por taza	0,4-1,6 g/l
Chocolate (30 g)	4 mg	
Cola		0,15 g/l
Cápsulas dietéticas	75-200 mg	
RACE 2005 (toma de 30 ml)	300-570 mg	10-19 g/l

TABLA 1. Notificación de un caso de toxicidad de una bebida comercial (RACE 2005 Energy Blast) con alto contenido en cafeína<sup>(24)</sup>.

\* Según Lewin<sup>(49)</sup> y Abbott<sup>(50)</sup>

activa, fibrosis y cirrosis, hepatitis granulomatosa, tumores hepáticos y hepatitis fulminante.

Algunas notificaciones de hepatotoxicidad se han producido para formas galénicas simples, como el caso de una mujer embarazada que consumió infusiones de tusilago (*Tussilago farfara*) durante todo el embarazo, produciendo un trastorno venooclusivo en el neonato, el cual falleció a los treinta y ocho días del parto<sup>(28)</sup>. Las hojas de tusilago contienen alcaloides pirrolizidínicos hepatotóxicos. No obstante, en estudios posteriores se evidenció que el té contenía además otras plantas, entre ellas raíz de petasites (*Petasites hybridus*) que también contiene alcaloides pirrolizidínicos<sup>(29)</sup>.

El kava-kava (*Piper methysticum*) representa el ejemplo más reciente y amplio de casos de hepatotoxicidad. Durante los años 1990 al 2002 se describieron ochenta y dos casos de trastornos hepáticos atribuidos al consumo de preparados basados en esta planta. De todos estos casos, tan sólo en treinta y uno de ellos existe una posible relación del uso sólo de kava-kava.

Se han descrito también casos de insuficiencia hepática para otras drogas o principios activos como la cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*)<sup>(30)</sup>, la celidonia (*Chelidonium majus*)<sup>(31)</sup>, el aceite esencial de menta poleo (*Mentha pulegium*)<sup>(32)</sup> o el aceite esencial de clavo (*Syzygium aromaticum*)<sup>(33)</sup>.

#### - Nefropatía e insuficiencia renal

En algunos casos la insuficiencia renal puede venir causada por una acción directa tóxica de los principios vegetales, mientras que en otras situaciones es un efecto tóxico secundario a uno principal como la rbdomiolisis.

La nefrotoxicidad directa puede llegar a ser irreversible causando carcinoma urotelial o fibrosis renal intersticial. El ácido aristolóquico, presente en drogas cuya comercialización está actualmente prohibida, causa nefropatía grave y severa con enfermedad renal terminal. Las biopsias en los tejidos afectados de los pacientes demuestran la presencia fibrosis intersticial con pérdida de túbulos renales corticales, causando fallo renal e incuso pancitopenia<sup>(34)</sup>.

Se ha notificado un caso de fallo renal agudo atribuido al consumo de uña de gato (*Uncaria tomentosa*), en una mujer peruana joven que padecía

lupus eritematoso sistémico<sup>(35)</sup>. En este caso es importante señalar que en el lupus eritematoso, una enfermedad de tipo autoinmune, la complicación renal es común siendo frecuente la aparición de un cuadro de lupus nefrítico<sup>(36)</sup>.

#### - Rbdomiolisis

Se han descrito numerosos casos clínicos en los que se describen efectos del abuso o sobredosificación de la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*). Uno de ellos se presentó en una mujer que consumió de forma regular de 40 a 70 g de caramelos de regaliz cada día durante un periodo aproximado de 4 meses antes de su hospitalización, y que ingresó presentando un cuadro clínico de síndrome de Cushing o hiperaldosteronismo con hipocaliemia y taquicardia ventricular severa tipo "torsades de pointes". La interrupción del hábito resolvió el cuadro sin presentación de los síntomas un año después<sup>(37)</sup>.

Esta acción se produce por la inhibición de la 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, encargada de metabolizar el cortisol a cortisona. Ello conlleva el aumento intrarrenal de los niveles de cortisol, causando una activación inadecuada de los receptores mineralocorticoides, y resultando como consecuencia un desequilibrio electrolítico, con retención de sodio y pérdida de potasio, acompañado de hipertensión, edema y supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona (FIGURA 3).

#### Interacciones entre drogas vegetales y fármacos

Las interacciones entre medicamentos se definen como aquellas respuestas farmacológicas que no pueden ser explicadas por la acción de un solo fármaco, sino que son debidas a los efectos de dos o más sustancias actuando de manera simultánea sobre el organismo. Puede ser que el efecto de un fármaco sea modificado por la administración de otro o puede que ambos fármacos vean modificados sus efectos<sup>(38)</sup>.

La probabilidad de que un paciente experimente una interacción entre fármacos aumenta de forma exponencial al número de fármacos consumidos, de manera que existe una probabilidad de un 20% de presentar interacciones cuando se consumen entre dos y cinco fármacos, y de un 80% cuando el consumo es de más de seis.

En el concepto más estricto de interacción far-

macológica las consecuencias realmente relevantes son las que pueden producir los principios activos de las plantas medicinales sobre los medicamentos, con modificación de las concentraciones plasmáticas de estos últimos que pueden dar lugar a una potenciación o reducción de sus efectos sobre los diferentes sistemas del organismo.

Se debe tener presente que existen muchos fármacos con márgenes de seguridad muy estrechos como los anticoagulantes, los hipoglucemiantes, los antihipertensivos y algunos antiepilépticos, lo cual requiere un manejo adecuado de las dosificaciones.

También merece una consideración especial los estados perioperatorios, en los cuales y debido al uso múltiple de fármacos anestésicos, sedantes, calmantes, antiinflamatorios, inmunosupresores,

se recomienda evitar cualquier tratamiento fitoterapéutico que pueda producir una interacción farmacológica con consecuencias graves <sup>(39-41)</sup> (TABLA 2).

Se debe considerar que muchas de las sospechas de interacciones entre fármacos y drogas vegetales han surgido de resultados que *a posteriori* se han obtenido con el uso conjunto, y que si bien en un principio podían ser esperadas, basándonos en los estudios de farmacocinética y farmacodinámica, hasta que no se han utilizado simultáneamente no se ha podido evaluar el nivel de interacción.

En la interacción entre preparados de drogas vegetales y fármacos, pueden dar lugar a diferentes situaciones, que se describen brevemente a continuación.

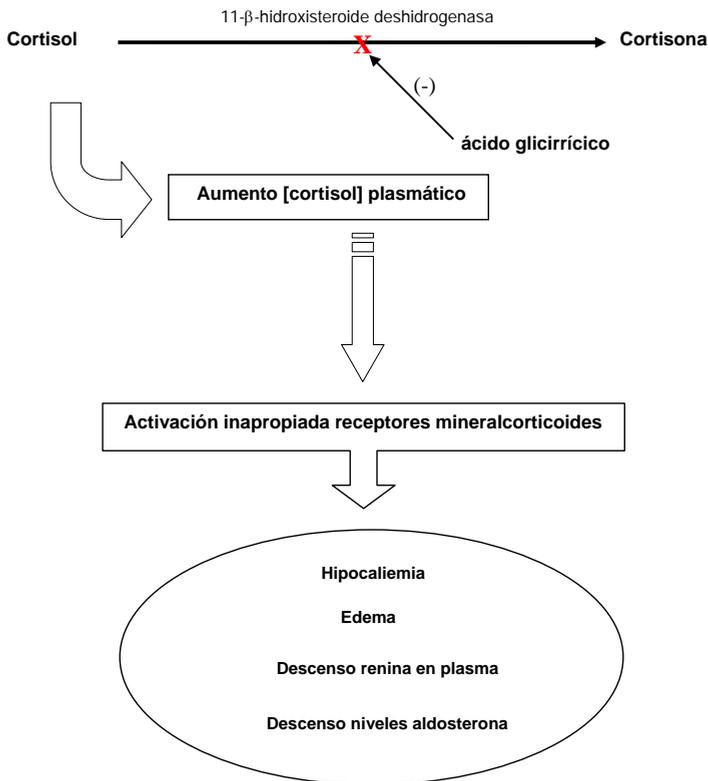


FIGURA 3. Esquema de las posibles interacciones farmacocinéticas que pueden producirse entre dos sustancias y sus consecuencias.

Droga vegetal	Problema perioperatorio	Recomendación
Ajo ( <i>Allium sativum</i> )	Posible aumento antiagregante, con hemorragias	Suspender 7 días antes intervención
Sumidad de efedra ( <i>Ephedra sinica</i> )	Halothano, posible riesgo de arritmia ventricular	Suspender 24 h antes intervención
Hoja de ginkgo ( <i>Ginkgo biloba</i> )	Antiagregantes, posibilidad de hemorragias	Suspender 36 h antes intervención
Raíz de ginseng ( <i>Panax ginseng</i> )	Reducción efecto anticoagulante warfarina	Suspender 7 días antes intervención
Sumidad de hipérico ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interacciones múltiples fármacos	Suspender 5 días antes intervención

TABLA 2. Posibles interacciones de drogas vegetales con fármacos en situaciones perioperatorias (39).

**Interacciones farmacocinéticas**

El resultado de las interacciones sobre la farmacocinética de los medicamentos son modificaciones de su biodisponibilidad, concentración plasmática y tiempo de residencia. Estas modificaciones pueden producir subdosificación o sobredosificación aparente, ya que a la misma posología, en las mismas condiciones y en la misma persona, la concentración del fármaco varía debido a la presencia de sustancias que interfieren en su farmacocinética (FIGURA 4).

Los polisacáridos mucilaginosos como el glucomanano del rizoma de konjak (*Conophallus konjak* = *Amorphophallus rivieri*), la goma de guar (*Cya-*

*mopsis tetragonolobus*) o los de la semilla de ispágula (*Plantago ovata*), así como los taninos de la sumidad florida de salicaria (*Lythrum salicaria*), pueden producir una reducción de la biodisponibilidad de los medicamentos, al retardar o disminuir su absorción por una reducción de la permeabilidad intestinal o una retención del fármaco. En estas situaciones lo recomendado es separar convenientemente la ingesta de ambas sustancias.

En cambio, a algunas plantas picantes, como la cayena (*Capsicum frutescens*), la pimienta negra (*Piper nigrum*) y el jengibre (*Zingiber officinale*), se atribuye la aumentar la absorción del fármaco y por lo tanto su biodisponibilidad (19).

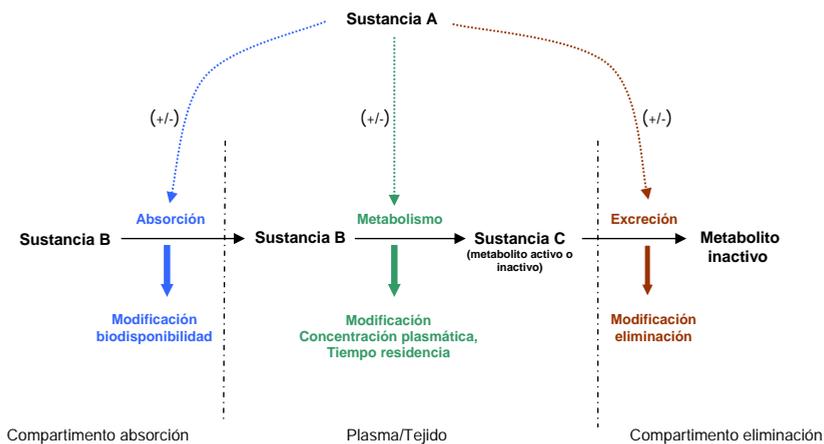


FIGURA 4. Efecto de la inhibición de la metabolización del cortisol por el ácido glicirricico.

También se ha señalado que el eucalipto (*Eucalyptus globulus*) y las plantas ricas en cafeína como el café o la nuez de cola, pueden incrementar la excreción urinaria de algunos fármacos <sup>(10)</sup>.

Existen principios activos vegetales pueden aumentar el metabolismo de degradación de los fármacos al interactuar con el citocromo P450, pudiendo alterar la farmacocinética de todos aquellos medicamentos que se metabolizan a través de este sistema microsomal celular.

El sistema del citocromo P450 está encargado de las reacciones oxidación, reducción e hidrólisis de los grupos funcionales del fármaco, y de otros compuestos exógenos y endógenos, transformándolos en sustancias más polares y facilitando así su excreción. Existen fármacos, como el fenobarbital, la carbamazepina y la fenitoína; algunas drogas vegetales como la sumidad de hipérico, la raíz de ginseng, el rizoma de kava-kava o el aceite esencial de menta, alimentos como el pomelo, o sustancias como el etanol y el humo de los cigarrillos, que poseen la capacidad de inducir, a nivel hepático o extrahepático, diversas isoformas del CYP450 (42-45) (TABLA 3).

Recientemente se ha publicado un estudio clínico en voluntarios con la finalidad de evaluar la interacción farmacocinética entre la digoxina y diferentes preparaciones de hipérico cuando se administran de forma simultánea <sup>(46)</sup>. Los resultados

obtenidos demostraron una interacción significativa sobre la farmacocinética de la digoxina, con disminución de la concentración plasmática del fármaco, tan sólo con las preparaciones con mayor contenido en hiperforina, como el extracto estandarizado LI 160 y la dosis de 4 g al día de sumidad de hipérico en polvo, que aportaba la misma concentración de principios activos que el LI 160 (TABLA 4).

Aunque pudiera considerarse que las interacciones farmacocinéticas entre las drogas vegetales y los fármacos producen invariablemente cambios en la farmacodinámica de los medicamentos, la realidad de los casos clínicos descritos no siempre ha ratificado esta premisa. Hay situaciones en las que se ha obtenido un descenso claro de la concentración plasmática del medicamento o de su tiempo de residencia, sin que se hayan observado variaciones farmacodinámicas en los pacientes <sup>(47)</sup>.

En ciertas situaciones las alteraciones de la farmacocinética han ocasionado la aparición de efectos secundarios que han llevado a la revisión del tratamiento al detectarse anomalías en parámetros bioquímicos, sin evaluar el efecto que dichas interacciones han producido sobre la farmacodinámica, y por tanto se han establecido especulaciones sobre posibles descensos de la eficacia de los fármacos.

Droga vegetal	Observación	Mecanismo	Fármacos de especial atención
Sumidad de hipérico (H. perforatum)	Descenso nivel de indinavir y ciclosporina Descenso nivel de digoxina Descenso nivel amitriptilina Toxicidad combinado con sertralina	Inducción del CYP3A4 Inducción glicoproteína P Inducción CYP2C9 y CYP2D6 ? Efecto aditivo con ISRS	Anticonceptivos orales, benzodiazepinas, y otros sustratos del CYP3A4 Sustratos CYP2C9 y CYP2D6 Otros antidepresivos
Hoja de ginkgo (G. biloba)	Aumento INR combinado con warfarina Sangrado combinado con ác. acetil salicílico Toxicidad combinado con trazodona	Inhibición adhesión plaquetaria y CYP2C9 Efectos adrenérgicos aditivos	Tolbutamida, fenitoína y otros sustratos CYP2C9 y fármacos antiagregantes
Raíz de ginseng (P. ginseng)	Descenso INR combinado con warfarina	Inducción CYP2C9 ?	Tolbutamida, fenitoína y otros sustratos CYP2C9
Ajo (A. sativum)	Descenso nivel saquinavir	Inducción CYP ?	Fármacos retrovirales

TABLA 3. Casos clínicos documentados de interacciones entre drogas vegetales y fármacos con relación a las isoformas del citocromo P450 <sup>(45)</sup>. CYP: citocromo P450; ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

Parte del Estudio	Preparación	Formulación	AUC <sub>0-24</sub> (ng/mL.h)	Δ (%) e IC 95%
1	Placebo	Cápsulas	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	0,1 -2,4 -0,5
	LI 160	Extracto seco de hipérico, metanol 80% (v/v) relación 4-7:1 300 mg/cápsula	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	-37,0 *† -24,8 *† -19,0 *†
	Polvo hipérico tipo A, 4 g/día	333 mg hipérico polvo	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	-38,0 *† -26,6 *† -19,0 *†
	Polvo hipérico tipo A, 2 g/día	166 mg hipérico polvo	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	-21,0 * -17,7 *† -13,0 *
2	Placebo	Cápsulas	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	-6,0 -3,3 11,0
	Polvo hipérico tipo A, 1 g/día	333 mg hipérico polvo	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	-5,0 -1,8 15,0
	Polvo hipérico tipo A, 0,5 g/día	166 mg hipérico polvo	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	15,0 1,5 8,0
	Hipérico extracto oleoso	200 mg e.o. hipérico relación 0,075:1	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	-4,0 -5,2 0
	Infusión	Infusión a partir de 1,75 g (bolsita) en 150 ml de agua, 10 minutos	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	4,0 -0,3 13,0
3	Placebo	Cápsulas	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	13,0 4,2 10,0
	Polvo hipérico tipo B, 2 g/día	333 mg hipérico polvo	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	-14,0 * -9,0 0,4
	Zumo fresco planta	Zumo fresco planta	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	-5,0 -7,3 * -1,0
	ZE 117	e.s. hipérico, 50% (vol/vol) etanol relación 5:1 250 mg/cáp	C <sub>max</sub> (ng/mL) AUC <sub>0-24</sub> C <sub>trough</sub> (ng/mL)	-4,0 -5,6 -1,0

TABLA 4. C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>trough</sub> de digoxina antes y después de 14 días de administración simultánea con diferentes preparaciones de hipérico (46). Los datos representan sólo las medias obtenidas.

C<sub>max</sub>: concentración plasmática máxima; AUC<sub>0-24</sub>: área bajo la curva respecto al tiempo 0 a 24 horas; C<sub>trough</sub>: concentración plasmática a las 24 horas de la dosis previa; Δ: diferencia en % de los parámetros a los 14 días de la comedificación; IC: intervalo de confianza al 95 %; \* p < 0,05 respecto al control antes de la comedificación; \* † p < 0,05 comparación de la diferencia relativa respecto al placebo de cada parte del estudio.

## Interacciones farmacodinámicas

### - Sinergia

En algunos casos los principios vegetales no inducen cambios farmacocinéticos, sino que presentan una acción farmacológica similar a la del medicamento empleado, por lo que el término correcto que define esta situación es el de sinergia, con una repercusión diferente según el resultado de dicha acción.

Se definen como sinergias con resultado positivo, aquellas en las que la suma de efectos farmacológicos ayuda a controlar y mejorar el tratamiento del paciente, ya que permite obtener un aumento de eficacia con una disminución de riesgos colaterales, como por ejemplo las que se pueden establecer entre los fármacos hipolipemiantes, como las estatinas, y las preparaciones fitomedicinales que presentan la misma acción terapéutica, como las que contienen principios activos del ajo<sup>(10)</sup> o el policosanol de la caña de azúcar<sup>(48)</sup>.

En las sinergias con resultado negativo, la adición de efectos farmacológicos produce un resultado no deseado y perjudicial sobre el paciente. Por ejemplo la presencia conjunta de la alicina del ajo (*Allium sativum*), o la papaina de la papaya (*Carica papaya*) y fármacos antiagregantes como la warfarina puede producir la potenciación de la acción antiagregante general, ocasionando un descenso del tiempo de coagulación con el consiguiente aumento del riesgo de sangrado.

Las sinergias con resultado negativo dan lugar a la descripción de contraindicaciones, ya que suponen la aparición de efectos secundarios por una combinación inadecuada entre un fitopreparado y un medicamento.

### - Antagonismo

Cuando los principios activos vegetales presentan una acción farmacológica contraria a la del medicamento empleado, se define dicha situación como antagonismo.

Los efectos antagonistas son debidos a la utilización simultánea de fármacos y drogas vegetales con mecanismos de acción opuestos como los fármacos antidiarreicos y las drogas con derivados hidroxiantracénicos; los antihipertensivos como el enalapril y las plantas vasoconstrictoras como la retama de escobas (*Cytisus scoparius*), y

los fármacos antiácidos como el amalgato y las estimulantes de la secreción gástrica como el aceite esencial de menta (*Mentha x piperita*).

### - Interferencias indirectas

En determinadas situaciones los mecanismos por los que se producen interacciones entre los principios vegetales y los fármacos pueden ser más complejos.

Por ejemplo, se ha comentado que los derivados hidroxiantracénicos pueden producir una depleción de la concentración plasmática de potasio, lo cual podría afectar a la actividad farmacológica de medicamentos antiarrítmicos como la quinidina o los digitálicos, y más si se han prescrito junto con diuréticos tiazídicos, de por si hipocallemiantes<sup>(10)</sup>.

Por otro lado, cabe evaluar la capacidad de determinadas drogas vegetales para aportar una protección frente a los efectos colaterales de otros fármacos, como el fruto de cardo mariano (*Silybum maritimum*), cuando entre los efectos secundarios del fármaco incluya hepatotoxicidad, la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), cuando el efecto colateral sea un aumento de la hipersensibilidad gástrica, el jengibre (*Zingiber officinale*), cuando la intervención farmacológica pueda producir emesis, o la cayena (*Capsicum frutescens*) cuando se desee reducir la irritación gástrica producida por el ácido acetil salicílico.

Conviene tener presente que no todas las situaciones descritas en la literatura científica sobre interacciones entre drogas vegetales y fármacos se corresponden siempre con observaciones clínicas en pacientes. Si se establece una jerarquía sobre la documentación e información publicada sobre dichas interacciones, se observa que la información publicada se puede clasificar en varios niveles, desde el teórico hasta el clínicamente constatado (TABLA 5).

## Conclusiones

Las drogas vegetales son mezclas complejas de diferentes sustancias químicas que desarrollan una acción farmacológica compleja sobre los sistemas corporales. Las concentraciones de los principios activos de la droga vegetal determinan su eficacia clínica y, por tanto, la obtención de resultados similares entre distintos preparados

Nivel de valoración	Descripción
Estudios teóricos especulativos	Dados por opiniones de expertos atendiendo a los mecanismos de acción farmacológica de los principios activos vegetales
Estudios <i>in vitro</i>	En sistemas bioquímicos, cultivos de células o de tejidos animales o humanos
Estudios en animales de experimentación	En varios modelos animales, a los que se administran los fármacos y los extractos o principios activos vegetales
Casos clínicos en pacientes	Publicaciones sobre notificaciones individuales de interacciones medicamentosas
Ensayos clínicos en voluntarios o pacientes	Basados en la administración simultánea de determinados fármacos y preparaciones fitomedicinales para evaluar sus interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas, pero sin vías
Ensayos clínicos en voluntarios	Basados en la administración simultánea de determinados fármacos y preparaciones fitomedicinales para evaluar sus interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas, con varias vías: cruzado, a doble ciego y respecto a placebo

TABLA 5. Valoración de los niveles de evidencia en los que se ha descrito algún caso de interacción entre plantas medicinales y medicamentos.

queda supeditada a la existencia de una similitud cuantitativa y cualitativa entre ellos.

Las plantas medicinales son medicamentos, que en muchas ocasiones presentan una eficacia terapéutica semejante a los fármacos de síntesis. Los principios activos de la planta son responsables de su eficacia y de su seguridad. La notificación de casos clínicos de reacciones adversas, toxicidad o interacciones con medicamentos deben ser analizados para evaluar en su justa medida la situación exacta en la que se ha producido, y cuál ha sido la preparación utilizada.

Existen condiciones especiales en las que el consumo de plantas medicinales requiere un conocimiento exacto de la condición fisiológica del paciente. Estas situaciones son la infancia, el embarazo, la tercera edad, los estados perioperatorios, y las enfermedades en las que se utilicen fármacos con márgenes terapéuticos muy estrechos.

Cuando se notifica alguna incidencia relacionada con la seguridad de las plantas medicinales es importante centrar las circunstancias en las que se ha producido. Para poder establecer un control correcto de estas situaciones se deben tener en cuenta los factores de riesgo o situaciones espe-

ciales en las que aumenta la probabilidad de aparición de efectos adversos: preexistencia de patología orgánica, edad y sexo del paciente, factores hereditarios, presencia simultánea de fármacos, existencia de patologías concomitantes y estado nutricional de la persona.

Si los efectos secundarios notificados ya están descritos para el uso de la droga, se actuará según la intensidad y manifestación de los mismos, suspendiendo el tratamiento si la intensidad es grave, o bien disminuyendo la posología o cambiando a una forma galénica más suave si la manifestación es de leve a moderada.

Si las reacciones adversas que presenta el paciente no figuran entre las descritas para la droga vegetal, se puede suspender el tratamiento, dejar unos días de limpieza del organismo y retomar de nuevo el tratamiento con una posología menor.

Es posible que en algunas situaciones la persona esté consumiendo medicamentos a base de plantas cuando se introduce un tratamiento con otro medicamento, o viceversa. Sea como fuere la aparición de interacciones entre fármacos y medicamentos a base de plantas, dependerá del margen terapéutico del fármaco, la susceptibilidad individual (actividad metabólica del CYP450), y la

presentación galénica del fitofármaco. Es decir, en caso de sospecha de una posible interacción, el profesional deberá retener cuál es la composición del preparado vegetal suministrado, la posología, la duración del consumo del preparado y si es posible la existencia de interacción de alguno de los ingredientes con el CYP450.

La Fitoterapia representa una herramienta más en el tratamiento de las enfermedades. Para usarla, es necesario conocer las acciones farmacológicas del preparado vegetal que se va a utilizar. También debe descartarse que exista una interacción descrita entre dicho preparado y el fármaco o fármacos que esté tomando. Se debe evaluar la seguridad del mismo, teniendo en cuenta el estado fisiológico de la persona, y finalmente, se debe considerar cuál es la forma galénica más adecuada y su dosificación. Por último, se debe proceder a un seguimiento de la evolución del paciente, para poder determinar cualquier modificación sintomatológica.

En los casos en los que el fármaco modifique niveles plasmáticos de enzimas, proteínas u otros parámetros bioquímicos, se debe seguir un control estricto de dichos parámetros antes, durante y después del periodo de uso conjunto de ambos tratamientos.

La documentación y examen de las reacciones adversas de las drogas vegetales es absolutamente esencial, para distinguir entre las especulativas (las teóricas, las demostradas *in vitro*), las posibles, y las derivadas de los casos reales publicados. Aún en esta última situación se debe tener en cuenta la correcta identificación de la preparación vegetal, la ausencia de contaminación o confusión de especie vegetal, y la posible tratamiento concomitante con otros fármacos (algunos de ellos con márgenes de seguridad muy estrechos).

El profesional debe preguntar siempre al paciente por el consumo de preparaciones fitomedicinales. El paciente debe saber que el uso de plantas medicinales no está exento de riesgos que se deben conocer y se deben evaluar. El responsable de la dispensación o venta de las preparaciones a base de plantas medicinales debe estar dotado del conocimiento necesario para proporcionar un uso correcto al consumidor, así como un control frente a posibles efectos negativos que se deriven de su utilización.

### Dirección de contacto

Joan Martínez Guijarro  
Heilpraktiker Institut  
Passeig de Gràcia, 59 2º. 08007 Barcelona  
jmartinez@heilpraktiker.es

### Referencias bibliográficas

1. Skinner CM, Rangasami J. Preoperative use of herbal medicines: a patient survey. *B J Anaest* 2002; 89:792-795.
2. Smith L, Ernst E, Ewings P, Myers P, Smith C. Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. *Br J Gen Pract* 2004; 54:439-441.
3. Beyens MN, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. *Therapie* 2003; 58:505-511
4. Kales HC, Blow FC, Welsh DE, Mellow A.M. Herbal products and other supplements: use by elderly veterans with depression and dementia and their caregivers. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:25-31.
5. Woolf A.D. Herbal remedies and children: do they work? Are they harmful? *Pediatrics* 2003; 112:240-246.
6. López García A, Cabrera García L, Saldaña Valderas M., Ruiz Antorán B, Avendaño Solá C. Consumo de medicamentos alternativos en los pacientes que ingresan en el Hospital Universitario Puerta de Hierro. XVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Pamplona. Octubre 2002.
7. Glintborg B, Andersen SE, Spang-Hanssen E, Dalhoff K. The use of over-the-counter drugs among surgical and medical patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:431-437.
8. Weiss SJ, Takakuwa KM, Ernst A.A. Use, understanding, and beliefs about complementary and alternative medicines among emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2001; 8:41-47.
9. Spinella M. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines. *Alt Med Rev* 2002; 7:130-137.
10. De Smet PAGM Towards safer herbal medicines. *The European Phytojournal* 1996; 2:1-9.
11. Martin MT, Tuset M, Codina C, Ribas J. Importancia de la patología secundaria a medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26:128-132.
12. Siegel R.K. Ginseng abuse syndrome: problems with the panacea. *J Am Med Assoc* 1979; 241:1614-1615.
13. World Health Organization. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol. 1 and Vol. 2, Geneva: OMS; 2002.
14. Morrow DM, Rappaport MJ, Strick R.A. Hypersensitivity to aloe. *Arch Dermatol* 1980; 116:1064-1065.
15. De Smet PAGM, Keller K, Hånsel R, Chandler R.F. Adverse effects of herbal drugs. Vol 1, pp 275-282. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1992.
16. Belaiche P. Étude clinique de 630 cas d'arthrose traités par le nébulisat aqueux d'*Harpagophytum procumbens* (radix). *Phytotherapy* 1982; 1:22-28.

17. Blumenthal M, Busse WR, Golberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Rister R.S. *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin (TX): American Botanical Council; Boston (MA): Integrative Medicine Communications, 1998.
18. Brinker F. *Herb Contraindications & Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications, 2nd Ed., Lusted Road, Sandy, Oregon, 1998.
19. ESCOP Monographs. *The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products*. Stuttgart: Thieme, 2003.
20. McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A. *Botanical Safety Handbook*. American Herbal Products Association's. Boca Raton: CRC Press, 1997.
21. Vanaclocha B, Cañigual S. (Eds.) *Fitoterapia, Vademécum de Prescripción*. Barcelona: Masson, 2003.
22. Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, Khojasteh-Bakht SC, Oishi S, Nelson SD, Blanc P.D. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1996; 124:726-734.
23. Horvat B. Galactose-binding lectins as markers of pregnancy-related glycoproteins. *Histochem* 1993; 99:95-101.
24. Cannon ME, Cooke CT, McCarthy J.S. Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognised danger of healthfood products. *MJA* 2001; 174:520-521.
25. Lal S., Isakandar H. Saint John's wort and schizophrenia. *Can Med Assoc J* 2000; 163:262-263.
26. Ljunggren B. Severe phototoxic burn following celery ingestion. *Arch Dermatol* 1990; 128:1277
27. Schempp CM, Winghofer B, Muller K, Schulte-Monting J, Mannel M. Effect of oral administration of *Hypericum perforatum* extract (St. John's wort) on skin erythema and pigmentation induced by UVB, UVA, visible light and solar simulated radiation. *Phytotherapy Research* 2003; 17:141-146.
28. Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calame A. Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. *J Pediatr* 1988; 122:433-436.
29. Spang R. Toxicity of tea containing pyrrolizidine alkaloids. *J Pediatr* 1989; 115:1025.
30. Nadir A, Reddy D, van Thiel D.H. Cascara sagrada induced intrahepatic cholestasis causing portal hypertension: case report and review of herbal hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3634-3637.
31. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn E.G. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Cheledonium majus*). *Gastroenterology* 1999; 117: 1234-1237.
32. Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, Khojasteh-Bakht SC, Oishi S, Nelson SD, Blanc P.D. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1996; 124:726-734.
33. Lane BW, Ellenhorn MJ, Hulbert TV, McCarron M. Clove oil ingestion in an infant. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10:291-294.
34. Cronin AJ, Maidment G, Cook T, Kite GC, Simmonds MSJ, Pusey CD, Lord G.M. Aristolochic acid as a causative factor in a case of Chinese herbal nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:524-525.
35. Hilepo JN, Bellucci AG, Mossey R.T. Acute renal failure caused by "cat's claw" herbal remedy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1997; 77:361.
36. Seo DB, Lee SW, Song JH, Lee KJ, Han JY, Kim M.J. Acute renal failure associated with a minimal change nephrotic syndrome in a systemic lupus erythematosus patient. *Yonsei Med J* 2002; 43:114-8.
37. Eriksson JW, Carlberg B, Hillorn V. Life-threatening ventricular tachycardia due to liquorice-induced hypokalaemia. *J Intern Med* 1999; 245:307-310.
38. De Blas Matas B, Laredo Velasco LM, Vargas Castrillón E. Interacciones de los fármacos más consumidos. *Inform Ter Sist Nac Salud* 2004; 28:1-11.
39. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C.S. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; 286:208-216.
40. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Abul-Ezz S.R. Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant patients. *Transplantation* 2001; 71:239-241.
41. Turton-Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz S.R. St. John's wort: a hidden risk for transplant patients. *Prog Transp* 2001; 11:116-120.
42. Mathews JM, Etheridge AS, Black S.R. Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kavactones. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:1153-1157.
43. Dresser GK, Wacher V, Wong S, Wong HT, Bailey D.G. Evaluation of peppermint oil and ascorbyl palmitate as inhibitors of cytochrome P4503A4 activity in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:247-255.
44. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang C.Y. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:276-287.
45. Scott GN, Elmer G.W. Update on natural product-drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59:339-347.
46. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszynska J. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2004 ; 75:546-557.
47. McRae S. Elevated Serum Digoxin Levels in A Patient Taking Digoxin and Siberian Ginseng. *Can Med Assoc J* 1996; 155:293-295.
48. Castano G, Mas R, Fernandez L, Illnait J, Mesa M, Alvarez E, Lezcay M. Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolaemia. *Drugs Aging* 2003; 20:153-63.
49. Lewin NA. Caffeine. In: Goldfrank LR, editor. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 6th ed. Stamford: Appleton & Lange, 1998: 555-562.
50. Abbott PJ. Caffeine: a toxicological overview. *Med J Aust* 1986; 145: 518-521.