



Universidad de Sevilla  
Facultad de Farmacia  
Departamento de Farmacología



## **TESIS DOCTORAL**

# **INTERACCIONES POTENCIALES ENTRE FITOTERÁPICOS Y FÁRMACOS DE SÍNTESIS. DETECCIÓN EN FARMACIAS COMUNITARIAS DE LA PROVINCIA DE SEVILLA**

**Fernando Caballero Barbero**



**Directores:**

**Dra. María Dolores García Giménez**

**Dra. Ana María Quílez Guerrero**

**Sevilla, 2020**



Universidad de Sevilla  
Facultad de Farmacia  
Departamento de Farmacología



# **INTERACCIONES POTENCIALES ENTRE FITOTERÁPICOS Y FÁRMACOS DE SÍNTESIS. DETECCIÓN EN FARMACIAS COMUNITARIAS DE LA PROVINCIA DE SEVILLA**

Memoria presentada por  
Fernando Caballero Barbero  
para aspirar al grado de Doctor

Directores:

Dra. María Dolores García Giménez

Dra. Ana María Quílez Guerrero

**Sevilla, 2020**





Departamento de Farmacología  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Sevilla

**M<sup>a</sup> DOLORES GARCÍA GIMÉNEZ** , Catedrática de Farmacología del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

**ANA M<sup>a</sup> QUILEZ GUERRERO**, Profesora Contratada Doctora del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

**CERTIFICAN:**

Que la Tesis Doctoral titulada **"Interacciones potenciales entre fitoterápicos y fármacos de síntesis. Detección en farmacias comunitarias de la provincia de Sevilla"**, realizada por **D.Fernando Caballero Barbero**, para optar al grado de Doctor, ha sido llevada a cabo bajo nuestra dirección.

Fdo: M<sup>a</sup> Dolores García Giménez

Fdo: Ana M<sup>a</sup> Quilez Guerrero

**A mi familia y amigos**



## AGRADECIMIENTOS

La finalización de este trabajo supone una gran recompensa tras tanto esfuerzo, y no quisiera dejar de agradecer a todas las personas que, de una forma u otra, han hecho que sea posible.

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Dra. M<sup>a</sup> Dolores García Giménez y a la Dra. Ana María Quílez Guerrero por animarme a realizar esta Tesis. La pasión que le ponéis al estudio de las plantas medicinales y vuestra permanente disposición a ayudarme en todo lo que necesitara han sido claves para que siguiera adelante en este proyecto, incluso en los momentos de más dudas y cuando tenía que sacar tiempo de donde no lo había. Habéis sido un gran ejemplo para mí y siempre recordaré nuestras reuniones en el despacho del Departamento.

A todos los farmacéuticos que han participado activamente en este trabajo, realizando las encuestas a los pacientes de sus respectivas Oficinas de Farmacia. Sin vuestra colaboración y disponibilidad nada de esto hubiera sido posible.

Al Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla, especialmente a la Vocalía de Fitoterapia y Homeopatía y a su vocal Milagros Olías Valdés.

A mis padres, por ser mis referentes e inculcarme los valores de la constancia, la humildad y el trabajo diario. Por no dejar nunca de ayudarme en mi vida diaria y por motivarme para creer que soy capaz de hacer lo que me proponga.

A mi compañera, por ser mi apoyo más incondicional y aguantarme en los momentos difíciles, dándome siempre motivación y confianza para seguir con este proyecto.

El éxito es la suma de pequeños esfuerzos repetidos día tras día



## RESUMEN

### **Interacciones potenciales entre fitoterápicos y fármacos de síntesis. Detección en Farmacias Comunitarias de la Provincia de Sevilla**

#### **Introducción**

El uso de la fitoterapia en el tratamiento de patologías menores es muy frecuente y sigue una tendencia ascendente en nuestra sociedad. Los fitomedicamentos no están exentos de interactuar con otros fármacos de síntesis, pudiendo generar problemas en su resultado terapéutico o en la salud de los pacientes. Este hecho supone una preocupación tanto para los profesionales de la salud como para los laboratorios comercializadores, representando una de las consultas más frecuentes en los Centros de Información del Medicamento y en las empresas del sector.

Aunque actualmente se conocen muchos de los factores predisponentes y de protección que determinan que una interacción se produzca o no, en la práctica es muy difícil predecir lo que sucederá cuando un paciente toma dos medicamentos que potencialmente interactúan, debido a la gran variabilidad de los pacientes y, en el caso que tratamos, de los medicamentos fitoterápicos, ya que estos también están sujetos a un grado de variabilidad. Las publicaciones más recientes en relación a las interacciones entre plantas medicinales y medicamentos a menudo ofrecen resultados contradictorios debido a la disparidad de criterios en relación con el grado de evidencia que se considera adecuado para establecer una posible interacción. En cuanto a la incidencia real de estas interacciones, se desconoce, posiblemente porque raras veces llegan a verse en la práctica clínica y por la falta de comunicación al médico del uso de estas terapias. No obstante, muchos datos muestran que los productos fitoterápicos pueden interactuar con otros medicamentos, que el consumo de éstos está creciendo y que muchos pacientes todavía piensan erróneamente que todos son seguros por el hecho de que son naturales.

Ante esta situación, se hace necesario el conocimiento por parte de los profesionales de la salud acerca del uso racional de plantas medicinales y de posibles interacciones con otros fármacos de prescripción.

## Objetivos

Dada la escasez de casos de interacciones reales reportados y la dificultad para prever que éstas ocurran, los objetivos marcados en este trabajo fueron:

1- Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las interacciones entre preparados fitoterápicos y fármacos de síntesis de mayor relevancia en base a las evidencias científicas disponibles.

2- Valorar y discutir el manejo clínico de dichas interacciones, aportando una visión crítica y práctica para los profesionales de la salud.

3- Diseñar un estudio en Oficinas de Farmacia de la Provincia de Sevilla basado en la realización de encuestas a los pacientes consumidores de fitoterápicos, para obtener información acerca del perfil de los mismos, el patrón de consumo y detectar posibles interacciones o riesgos para la salud.

## Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional no intervencionista y transversal, basado en la información aportada por los pacientes a través de la aplicación de un cuestionario sobre el uso de plantas medicinales. La población diana fue formada por aquellos pacientes que solicitaron productos fitoterápicos o los aceptaron en una dispensación activa aconsejados por el farmacéutico en la Oficina de Farmacia. Accedieron a participar 14 Oficinas de Farmacia de la Provincia de Sevilla, estimándose la inclusión de entre 250-300 pacientes.

El presente trabajo de Tesis Doctoral se distribuyó en las siguientes fases descritas a continuación:

-Fase I: revisión bibliográfica de interacciones entre plantas medicinales y fármacos de síntesis, así como de los datos disponibles acerca del consumo y el uso de fitoterápicos en la población.

-Fase II: expresión de resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica. Se seleccionaron principalmente las drogas vegetales cuyas interacciones han sido descritas en las monografías de referencia EMA y ESCOP, agrupándolas en tablas según la Clasificación de Plantas Medicinales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. También se añadió una tabla en referencia a la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el resultado de la

interacción y otra en la que se mostraron las interacciones entre plantas medicinales y Agentes Antineoplásicos orales.

-Fase III: elaboración de las encuestas, que incluyeron un total de 13 preguntas, agrupadas en datos generales, datos sobre la utilización de plantas medicinales y datos sobre posibles riesgos en el uso de fitoterápicos.

-Fase IV: selección de farmacias y recogida de datos. Se recogieron un total de 270 cuestionarios, 18 de los cuáles se excluyeron al estar incompletos.

-Fase V: tratamiento de datos y resultados. Los datos obtenidos se introdujeron en Microsoft Office Excel para su posterior análisis descriptivo. Se identificaron las interacciones potenciales así como los factores de riesgo para las mismas, y se agruparon según las drogas vegetales implicadas.

### **Resultados**

Como resultado de la revisión bibliográfica realizada, fueron seleccionadas un total de 99 plantas medicinales por su potencial interacción con fármacos sintéticos. A la hora de valorar la relevancia y el manejo clínico de estas posibles interacciones, se consideró la agrupación de las distintas drogas vegetales en varios grupos generales según su composición o según el grupo de fármacos con los que podían interferir, y se aportaron datos y evidencias científicas, así como consejos y alternativas fitoterapéuticas para los profesionales de la salud.

En el estudio realizado en Oficinas de Farmacia, se procesaron un total de 252 cuestionarios, identificándose 65 plantas medicinales entre los pacientes consumidores de productos fitoterápicos, de las cuáles, 30 podrían estar implicadas en interacciones potenciales. Los datos más relevantes que arrojó este trabajo fueron:

- Más del 70 % de los pacientes encuestados asociaron fitoterápicos y fármacos de síntesis en sus tratamientos, valores superiores a los obtenidos en estudios previos.
- Se detectaron interacciones potenciales en 83 pacientes, basándonos en la revisión bibliográfica previamente realizada. El mayor porcentaje de éstas se dieron con fitoterápicos laxantes (36%) y sedantes (35%); en algunos casos la asociación se consideró como interacción positiva (13%); el 53% de estos pacientes eran polimedicados y el 32% tenían >70 años.

### **Conclusión final**

El papel fundamental del farmacéutico como agente en el proceso de Atención Primaria de Salud, el actual uso extendido de productos fitoterápicos y los resultados obtenidos en nuestra muestra poblacional, manifiestan la necesidad del conocimiento sólido sobre el uso racional de las Plantas Medicinales. La Oficina de Farmacia Comunitaria es clave en la detección de posibles interacciones con otros fármacos, identificando los riesgos y beneficios para la salud y ofreciendo consejo al paciente en base a las evidencias científicas existentes. Para ello, es fundamental la realización de un Seguimiento Farmacoterápico y un Protocolo de Dispensación que evite la aparición de interacciones negativas o agravamiento de reacciones adversas con los tratamientos asociados y favorezca las interacciones positivas, evitando o minimizando dosis de fármacos de síntesis concomitantes o facilitando la deshabitación de los mismos.

**ÍNDICE DE CONTENIDOS**

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 CONSIDERACIONES GENERALES .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. MARCO LEGAL DE LOS PRODUCTOS FITOTERÁPICOS.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3. DATOS SOBRE EL CONSUMO DE PRODUCTOS FITOTERÁPICOS .....</b>	<b>6</b>
<b>1.4. USO DE FITOTERAPIA EN GRUPOS ESPECIALES DE PACIENTES .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5. INCIDENCIA DE INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS DE SÍNTESIS Y FITOTERÁPICOS ...</b>	<b>12</b>
<b>1.6. MECANISMOS DE INTERACCIÓN ENTRE FITOTERÁPICOS Y FÁRMACOS DE SÍNTESIS ...</b>	<b>14</b>
<b>1.7. FARMACOGENÓMICA E INTERACCIONES.....</b>	<b>15</b>
<b>1.8. GRADOS DE EVIDENCIA .....</b>	<b>16</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1. ENTORNO ASISTENCIAL .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1.1. Área de estudio .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1.2. Oficina de Farmacia.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1.3. Personal de la Oficina de Farmacia .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....</b>	<b>27</b>
<b>3.2.1. Población diana.....</b>	<b>27</b>
<b>3.2.2. Criterios de inclusión .....</b>	<b>27</b>
<b>3.2.3. Criterios de exclusión.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.1. Descripción.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.2. Fitomedicamentos y productos fitoterápicos de dispensación en Oficina de Farmacia .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4. DESARROLLO.....</b>	<b>28</b>
<b>3.4.1. Ámbito temporal.....</b>	<b>28</b>
<b>3.4.2. Fases del estudio .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4.2.1. Fase I: revisión bibliográfica de interacciones entre plantas medicinales y fármacos de síntesis.....</b>	<b>28</b>
<b>3.4.2.2. Fase II: Expresión de resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica... 29</b>	
<b>3.4.2.2.1. Criterios de selección de interacciones.....</b>	<b>29</b>
<b>3.4.2.2.2. Expresión de resultados .....</b>	<b>30</b>

3.4.2.3. Fase III: elaboración de las encuestas .....	30
3.4.2.4. Fase IV: selección de oficinas de farmacia y recogida de datos .....	31
3.4.2.5. Fase V: tratamiento de datos y resultados .....	31
3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	32
3.5.1. <i>Variables independientes</i> .....	32
3.5.1.1. Variables sociodemográficas .....	32
3.5.1.2. Variables clínicas y farmacológicas .....	32
3.5.2. <i>Variables dependientes</i> .....	34
3.6. TRATAMIENTO DE DATOS .....	34
3.7. CUESTIONES ÉTICAS.....	35
4. RESULTADOS .....	22
4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE INTERACCIONES ENTRE PLANTAS MEDICINALES Y FÁRMACOS DE SÍNTESIS.....	39
4.1.1. <i>Interacciones de drogas vegetales grupo A: aparato digestivo</i> .....	39
4.1.2. <i>Interacciones de drogas vegetales grupo B: sangre y órganos hematopoyéticos</i> .50	50
4.1.3. <i>Interacciones de drogas vegetales grupo C: aparato cardiovascular</i> .....	51
4.1.4. <i>Interacciones de drogas vegetales grupo G: aparato genitourinario y hormonas sexuales</i> .....	54
4.1.5. <i>Interacciones de drogas vegetales grupo M: aparato locomotor</i> .....	57
4.1.6. <i>Interacciones de drogas vegetales grupo N: sistema nervioso</i> .....	59
4.1.7. <i>Interacciones de drogas vegetales grupo R: aparato respiratorio y grupo V: sistema inmune</i> .....	63
4.1.8. <i>Interacciones entre drogas vegetales y agentes antineoplásicos orales</i> .....	66
4.1.9. <i>Influencia de los polimorfismos genéticos en el resultado de interacciones entre drogas vegetales y fármacos</i> .....	69
4.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO EN OFICINAS DE FARMACIA .....	72
4.2.1. <i>Variables Independientes</i> .....	73
4.2.1.1. Variables sociodemográficas.....	73
4.2.1.2. Variables clínicas y farmacológicas.....	74
4.2.1.2.1. <u>Problemas de salud</u> .....	74
4.2.1.2.2. <u>Plantas medicinales consumidas</u> .....	76
4.2.1.2.3. <u>Frecuencia de consumo de plantas medicinales</u> .....	81
4.2.1.2.4. <u>A quién pide consejo</u> .....	83
4.2.1.2.5. <u>Lugar de adquisición de plantas medicinales</u> .....	84

## Índice de contenidos

---

4.2.1.2.6. <u>Motivo de consumo de plantas medicinales</u> .....	84
4.2.1.2.7. <u>Eficacia del tratamiento con plantas medicinales</u> .....	85
4.2.1.2.8. <u>R.A.M. o alergias por consumo de plantas medicinales</u> .....	85
4.2.1.2.9. <u>Consumo concomitante de plantas medicinales y otros fármacos</u> ....	86
<b>4.2.2. Variable dependiente</b> .....	<b>88</b>
<b>4.2.2.1. Interacción potencial entre Planta Medicinal y fármaco</b> .....	<b>88</b>
4.2.2.1.1. <u>Interacciones de laxantes hidroxiantracénicos</u> .....	92
4.2.2.1.2. <u>Interacciones de plantas medicinales ricas en mucílagos</u> .....	96
4.2.2.1.3. <u>Interacciones de plantas medicinales que contienen cafeína</u> .....	96
4.2.2.1.4. <u>Interacciones de plantas medicinales con anticoagulantes y antiagregantes</u> .....	98
4.2.2.1.5. <u>Interacciones de plantas medicinales y fármacos sedantes</u> .....	98
4.2.2.1.6. <u>Resto de interacciones potenciales identificadas</u> .....	103
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>105</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>133</b>
<b>7. ANEXOS</b> .....	<b>139</b>
<b>8. ABREVIATURAS</b> .....	<b>145</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>149</b>



# **1. INTRODUCCIÓN**



## I- INTRODUCCIÓN

### 1.1 CONSIDERACIONES GENERALES

En el presente trabajo se ha realizado una revisión exhaustiva sobre la bibliografía disponible acerca de interacciones entre fármacos de síntesis y plantas medicinales (PM) o fitoterápicos, por lo que a continuación, se pasan a definir algunos de los conceptos básicos de dicho tema:

- *Fitoterapia*: se define actualmente como la utilización de productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, para prevenir, aliviar o curar un estado patológico, o con el objetivo de mantener la salud (Vanaclocha et al., 2007).
- *Medicamento fitoterápico*: aquel cuyos ingredientes activos están constituidos por productos de origen vegetal convenientemente preparados para la administración al paciente, que presentan una potencia farmacológica y una toxicidad media o baja, así como un margen terapéutico relativamente amplio (Vanaclocha et al., 2007).
- *Interacción farmacológica*: se habla de interacción farmacológica cuando el efecto de un fármaco es modificado cualitativa o cuantitativamente por la administración simultánea o sucesiva de otro, de plantas medicinales, de un alimento, e incluso por la presencia de un agente ambiental (López y Salvador, 2007).
- *Interacción potencial*: aquella que puede producirse debido a las características farmacológicas de los preparados implicados, siendo ésta una mera especulación teórica (López y Salvador, 2007).
- *Interacción clínicamente relevante*: aquella que se presenta en el proceso de la atención clínica y obliga a la intervención del profesional, ya sea mediante modificación de dosis o mediante cualquier otra actuación (López y Salvador, 2007).

Las interacciones de medicamentos fitoterápicos con fármacos de síntesis suponen una preocupación tanto para el profesional de la salud como para el personal de los departamentos técnicos de laboratorios comercializadores, representando una de las consultas más frecuentes en los Centros de Información del Medicamento de los colegios profesionales y al personal de atención al cliente de las empresas del sector, sobre todo en el caso de medicamentos que disponen de un margen terapéutico estrecho (Vanaclocha et al., 2014).

Aunque actualmente se conocen muchos de los factores predisponentes y de protección que determinan que una interacción se produzca o no, en la práctica es muy difícil predecir lo que sucederá cuando un paciente toma dos medicamentos que potencialmente interaccionan, debido a la gran variabilidad de los pacientes y, en el caso que tratamos, de los medicamentos fitoterápicos, ya que estos también están sujetos a un grado de variabilidad (Williamson et al., 2013). Las publicaciones más recientes en relación a las interacciones entre plantas y fármacos a menudo ofrecen resultados contradictorios debido a la disparidad de criterios en relación con el grado de evidencia que se considera adecuado para establecer una posible interacción. Además, no siempre se tienen en cuenta otros factores que pueden influir en la observación de una posible interacción, como la posología, calidad del producto o idiosincrasia de los pacientes (Vanaclocha et al., 2014).

### 1.2. MARCO LEGAL DE LOS PRODUCTOS FITOTERÁPICOS

Actualmente, la normativa en vigor que regula el mercado de los medicamentos con plantas medicinales es la siguiente:

- a) Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. En su artículo 51, se establece el marco general de los medicamentos a base de plantas medicinales (**Tabla 1**).
- b) Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. En su artículo 51, se establecen los requisitos para el registro de Medicamentos Tradicionales a base de Plantas (MTP) (**Tabla 2**).

A esta legislación nacional hay que añadir la Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, disposición europea que fue transpuesta a la legislación española mediante los artículos 50 a 54 del Real Decreto 1345/2007 (CGCOF, 2011).

Como se expone en la **Tabla 1**, muchos productos a base de plantas medicinales están comercializados como Complementos Alimenticios (CA), que se definen en la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo (transpuesta a nuestro ordenamiento jurídico por el Real Decreto 1487/2009) como *“los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan*

un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias” (BOE, 2009). Existe una amplia gama de nutrientes y otros elementos que pueden estar presentes en los CA, incluyendo las vitaminas, minerales, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, fibra, diversas plantas o extractos de estas. A pesar de que no se les atribuya la propiedad de prevenir, tratar o curar una enfermedad humana, se deben tomar a las dosis diarias recomendadas en el etiquetado del producto, que no deben ser excedidas.

Resulta posible comercializar en España, en aplicación del principio de reconocimiento mutuo, CA que contengan ingredientes distintos de las vitaminas y minerales recogidos en las listas autorizadas, únicamente en el caso de que se acredite que el producto se comercializa legalmente en otro Estado miembro de la Unión Europea. Además, la autorización previa no es un requisito necesario para poder comercializar los CA. No obstante, para facilitar el control eficaz de estos complementos, el responsable de la comercialización del producto en España deberá notificar su puesta en el mercado nacional a las autoridades competentes, enviándoles un ejemplar de la etiqueta del producto con carácter previo o simultáneo a la primera puesta en el mercado (AECOSAN, 2019).

MEDICAMENTOS TRADICIONALES A BASE DE PLANTAS (MTP)	PRODUCTOS TRADICIONALES A BASE DE PLANTAS (PTP)
✓ Autorizados por la <b>AEMPS</b> .	✓ No son competencia de la AEMPS.
✓ Son <b>medicamentos, con garantías de calidad, seguridad y eficacia</b> .	✓ Se comercializan como <b>complementos alimenticios</b> o <b>productos con plantas medicinales</b> .
✓ <b>Con indicaciones terapéuticas, diagnósticas o preventivas</b> .	✓ Sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas.
✓ Venta exclusiva en <b>Farmacia</b> .	✓ <b>Venta libre</b> .
✓ Se acogen al <b>RD 1345/2007</b> .	✓ No se acogen al RD 1345/2007.

Tabla 1. Resumen de las dos posibles consideraciones legales de planta medicinal (CGCOF, 2011).

### REQUISITOS DE LOS MEDICAMENTOS TRADICIONALES A BASE DE PLANTAS

1. Tener **indicaciones apropiadas exclusivamente para MTP**, que por su composición y finalidad, estén destinados y concebidos para su **utilización sin control médico** a efectos de diagnóstico, prescripción o seguimiento de un tratamiento.
2. Administración de acuerdo a **dosis o posología** determinada.
3. Uso por **vía oral, externo o por inhalación**.
4. Que haya transcurrido un periodo de uso de **treinta años, al menos quince en la UE**.
5. **Información sobre uso tradicional suficiente** y que el producto demuestre **no ser nocivo** en las condiciones de uso establecidas y la acción farmacológica o la eficacia se pueda deducir de la **experiencia en la utilización tradicional**.
6. Podrán contener **vitaminas o minerales**, siendo la acción de las mismas secundaria respecto a las sustancias activas vegetales.

Tabla 2. Requisitos para el registro de Medicamentos Tradicionales a base de Plantas (RD 1345/2007).

### 1.3. DATOS SOBRE EL CONSUMO DE PRODUCTOS FITOTERÁPICOS

Se calcula que del 60 al 80% de la población mundial utiliza fitoterapia en algún momento de su vida, y que en los países desarrollados el porcentaje de ciudadanos que lo hace de forma habitual sigue un ritmo creciente. En Europa, las ventas de medicamentos OTC (Over The Counter) a base de plantas en 2003 supusieron más de 5000 millones de dólares (De Smet, 2005), y representan el 25% del mercado global de los medicamentos OTC, con un crecimiento anual estimado del 10 % (López y Salvador, 2007). No obstante, el mercado europeo de plantas medicinales muestra grandes diferencias entre países. En Alemania existe una gran tradición fitoterapéutica, siendo casi el 33% de los productos de automedicación dispensados a través de Oficinas de Farmacia de origen vegetal, seguida de Francia con valores algo superiores al 25%, y más atrás, otros países entre los que se incluye España, donde las PM constituyen alrededor del 15-17% de las dispensaciones de productos de automedicación (Fundación Salud y Naturaleza, 2007).

Un trabajo que recopiló los datos de prevalencia de consumo de fitoterápicos en la población europea de diferentes países según los artículos publicados (Vargas-Murga et al., 2011), mostró que el perfil mayoritario de los consumidores eran mujeres de mediana edad y

con un nivel alto de educación, aunque hubo grandes diferencias entre los estudios, que pueden deberse a las distintas metodologías empleadas así como a las variaciones en los hábitos de salud de cada país, obteniéndose un amplio rango de datos de prevalencia que van del 0,8% en Reino Unido (Thomas y Coleman, 2004), al 49 % en Suecia (Hanssen et al., 2005) y al 70% en España (Fundación Salud y Naturaleza, 2007). Otros trabajos han mostrado un claro gradiente norte-sur, con un mayor consumo en países del norte, como Dinamarca (51% entre hombres, 65,8% entre mujeres) y menor en países del sur, como Grecia (2% entre hombres, 6,7% entre mujeres) (Skeie et al., 2009).

A pesar de estos resultados, algunos autores consideran que los datos de consumo de productos fitoterápicos en los distintos países europeos son escasos y de difícil acceso, realizándose la mayoría en países escandinavos y en el Reino Unido, pero la heterogeneidad a la hora de definir los fitoterápicos (muchos estudios se centran en el consumo de Complementos Alimenticios o Dietéticos, los cuáles incluyen una gama de terapias como la Naturopatía o la Homeopatía) y el diseño del estudio (se emplean diferentes metodologías para evaluar el consumo de estos productos a nivel individual) dificultan alcanzar estimaciones fiables de la prevalencia de consumo (Vargas-Murga et al., 2011). Sin embargo, un estudio financiado por la Comisión Europea, que se denominó proyecto “PlantLIBRA” (García-Alvarez et al., 2014), abordó las limitaciones antes mencionadas aplicando metodologías armonizadas para la estimación del uso de “suplementos alimenticios de origen vegetal”, lo que en inglés denominan como “Plant Food Supplements” (PFS), siendo su objetivo proporcionar una visión general de las características y patrones de consumo, para lo que realizaron una encuesta en 6 países europeos: Alemania, Finlandia, Italia, Rumanía, Reino Unido y España. Se estimó que el 18,8% de los encuestados utilizó al menos un PFS, consiguiendo una muestra de 2359 consumidores. Las tasas por países fueron las siguientes: Finlandia 9,6%, Alemania 16,9%, Italia 22,7%, Rumania 17,6%, España 18,0% y Reino Unido 19,1%. Los resultados varían considerablemente entre países, pero los datos generales indicaron un mayor porcentaje de mujeres que de hombres (51,6% vs 48,4%), y que el grupo etario con mayor índice de consumo fue  $\geq 60$  años (25,2%).

En Estados Unidos se realizan de forma más frecuente estudios sobre la ingesta de suplementos a base de plantas medicinales, por lo que también encontramos resultados muy variados: las Encuestas NHIS (National Health Interview Survey) de 2002 y 2007 reportaron tasas del 18.9% y 17.9% respectivamente (Wu et al., 2011), la Encuesta de Slone (Kaufman et al., 2002) un 12,1%, y la Encuesta de Health and Diet 2002 un 42% (Timbo et al., 2006). Al igual

que en Europa, la prevalencia fue mayor en las mujeres que en los hombres (56,7% vs. 46,9%) (Radimer et al., 2004).

Centrándonos en España, algunos estudios manifestaron datos interesantes desde el punto de vista de las posibilidades de interacción entre fármacos y fitoterápicos, tales como que el 37,5% de los pacientes encuestados toman estos preparados como complemento del tratamiento prescrito por su médico (Reoyo et al., 2006), o que un 86,4% de los pacientes consumidores de fitoterápicos en un área de atención primaria no comunicaron dicho consumo al personal sanitario (Baulies et al., 2014).

Asimismo, desde una oficina de farmacia se obtuvo un porcentaje de consumo de plantas medicinales en pacientes crónicos de un 43%, tomándolas para la misma enfermedad crónica para la que estaban siendo tratados el 41% de los pacientes, e iniciando el tratamiento por iniciativa propia o recomendación de terceros en dos terceras partes de los casos (Alonso y Capdevilla, 2005). Otro estudio mostró que los mayores consumidores de fitoterápicos son mujeres de entre 41-65 años, que solo el 15,4% de los pacientes encuestados asoció el uso de éstos a otros fármacos y que, de ellos, el 29,03% los emplea para la misma indicación que el fármaco asociado, siendo los productos con indicaciones relativas al sistema nervioso, aparato digestivo y aparato cardiovascular los más empleados de forma conjunta (Quílez et al., 2011) **(Figuras 1 y 2)**. Los medicamentos fitoterápicos con propiedades laxantes, adelgazantes y sedantes son los más consumidos en España según los datos disponibles **(Figura 3)**.

Otro trabajo a nivel nacional mostró que 1 de cada 3 españoles consume plantas medicinales con fines terapéuticos, siendo 3 de cada cuatro consumidores mujeres, y que la frecuencia de consumo es mayor a medida que aumenta la edad. En cuanto al consejo del farmacéutico en la dispensación de plantas medicinales, el 53% de encuestados lo recibió siempre y el 46% a veces (Centro de Investigación sobre Fitoterapia, 2007).

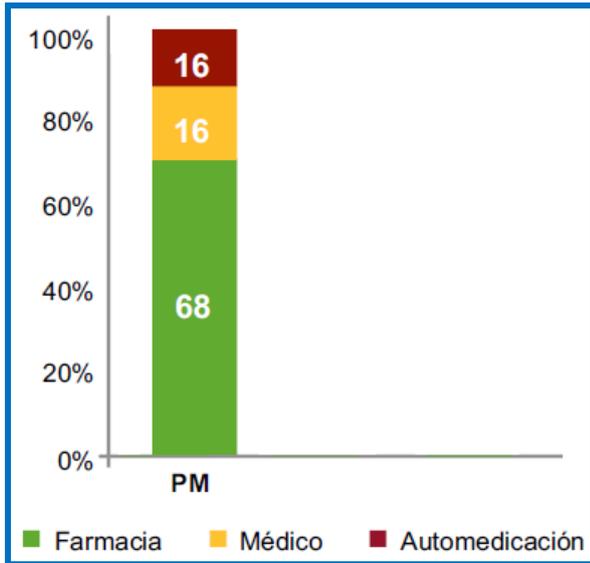


Figura 1. Distribución de tipos de dispensación de plantas medicinales en una oficina de farmacia. Se observó prevalencia de indicación farmacéutica frente a la prescripción y automedicación (Quílez et al., 2011).

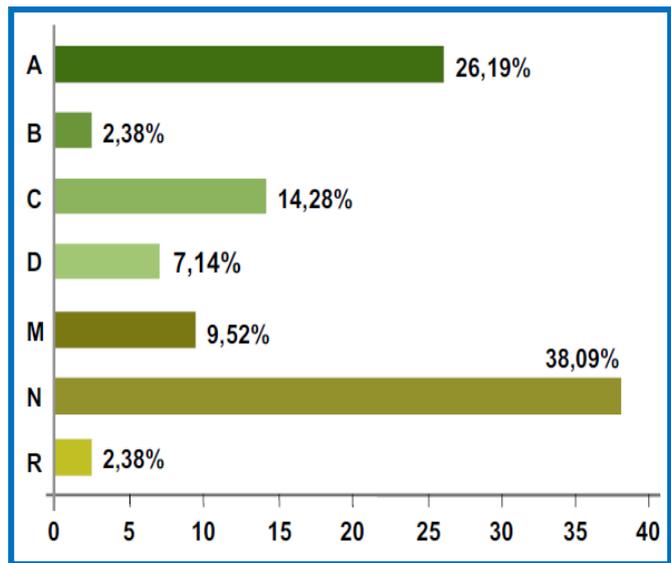


Figura 2. Fármacos de síntesis asociados al tratamiento fitoterápico en pacientes de oficina de farmacia, distribuidos según grupo terapéutico. A: aparato digestivo. B: sangre y órganos hematopoyéticos. C: aparato cardiovascular. D: dermatológico. M: locomotor. R: respiratorio. N: nervioso (Quílez et al., 2011).

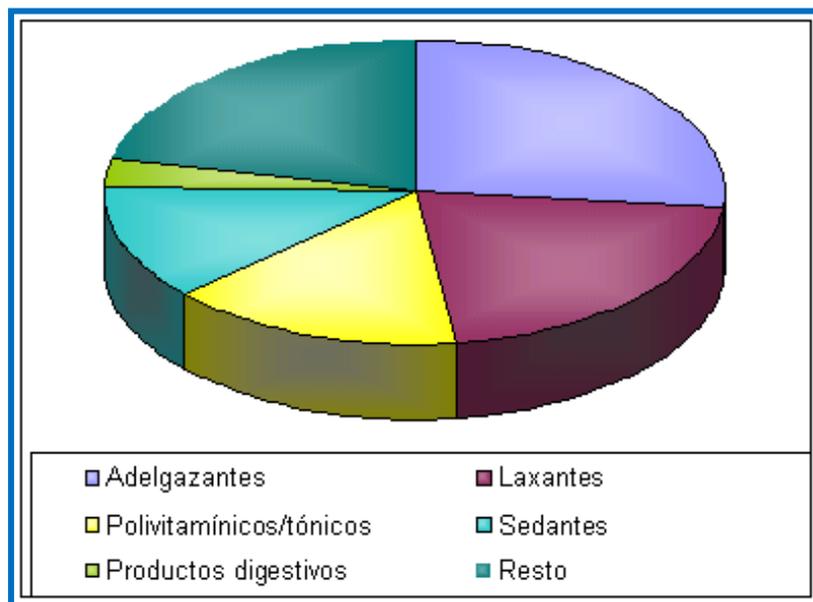


Figura 3. Relación de productos fitoterápicos más consumidos en España (Organización Farmacéutica Colegial, 2012).

### 1.4. USO DE FITOTERAPIA EN GRUPOS ESPECIALES DE PACIENTES

El uso de productos fitoterápicos destaca en grupos específicos de pacientes y requiere una mención aparte debido a la mayor probabilidad de sufrir interacciones con otros fármacos. Factores como la formulación del producto, solubilidad, posología, el rango terapéutico y la forma de administración del fármaco, así como factores relativos al paciente como las variaciones genéticas, factores ambientales, edad, sexo y condiciones patológicas contribuyen a la aparición de estas interacciones en la práctica clínica (Tarirai et al., 2010) **(Figura 4)**.

- **Ancianos:** se ha demostrado que las plantas medicinales son un componente importante en la autogestión de la salud de pacientes mayores de 65 años (Arcury et al., 2007), así como que el uso concomitante con otros fármacos está muy extendido, describiéndose en muchos casos riesgo de sangrado por el uso de productos con ajo (*Allium sativum* L.), ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) o ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey) junto con ácido acetilsalicílico o warfarina (Elmer et al., 2007). Teniendo en cuenta que la posibilidad de interacción aumenta a medida que lo hace el número de fármacos administrados simultáneamente y que la mayoría de estos pacientes son polimedicados crónicos, hace que sean uno de los grupos más propensos a sufrir interacciones entre PM y otros medicamentos.
- **Niños:** el uso simultáneo de fitoterápicos y fármacos en niños también puede ser frecuente, habiéndose identificado posibles interacciones en algunos casos (Goldman et al., 2008). Los medicamentos a base de aloe (*Aloe ferox* L.) y equinácea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.) son los más frecuentemente utilizados (Lanski et al., 2003).
- **Pacientes con cáncer:** se ha producido un aumento en el uso de de estas terapias en pacientes con cáncer durante la última década, sobretodo en mujeres con cáncer de mama, siendo los productos más utilizados la linaza (*Linum usitatissimum* L.) y el té verde (*Camellia sinensis* L.) (Boon et al., 2007). Un estudio reveló que un 91% de pacientes en tratamiento quimioterápico utilizaba al menos un producto alternativo a base de plantas, y que sólo el 57% informó del uso del mismo a su médico (Yates et al., 2005). Otra encuesta europea mostró que el 35.9% de los pacientes con cáncer utilizan medicina alternativa y productos naturales (Molassiotis et al. 2005), en la mayoría de los casos como terapia complementaria para aliviar los efectos adversos del tratamiento quimioterápico, para aliviar síntomas del cáncer, o bien como estimulantes del sistema inmune (Engdal et al., 2008). Los Agentes Antineoplásicos Orales (OAA) tienen un estrecho margen terapéutico, y las interacciones

farmacológicas con PM podrían aumentar su toxicidad o reducir su concentración a márgenes subterapéuticos (Carcelero et al. 2013; Haefeli y Carls 2014).

- **Pacientes en procesos de pérdida de peso:** suponen un grupo especial por su consumo regular de fitoterápicos, que en la mayor parte de los casos contienen estimulantes como cafeína o extracto de naranja amarga (*Citrus x aurantium* L.). Hasta un 15% de la población podría haber utilizado un suplemento fitoterápico para la pérdida de peso alguna vez, la mayoría de forma prolongada y sin comunicarlo a su médico (Blanck et al., 2007).
- **Pacientes quirúrgicos:** se ha puesto de manifiesto que la utilización de plantas medicinales en pacientes que van a someterse a cirugía es significativamente mayor que en la población general, y que la mayoría de estos pacientes prequirúrgicos no comunicaron el uso al anestésista, lo que pudo suponer un algunos casos una complicación para la práctica anestésica (Goldstein et al., 2007).

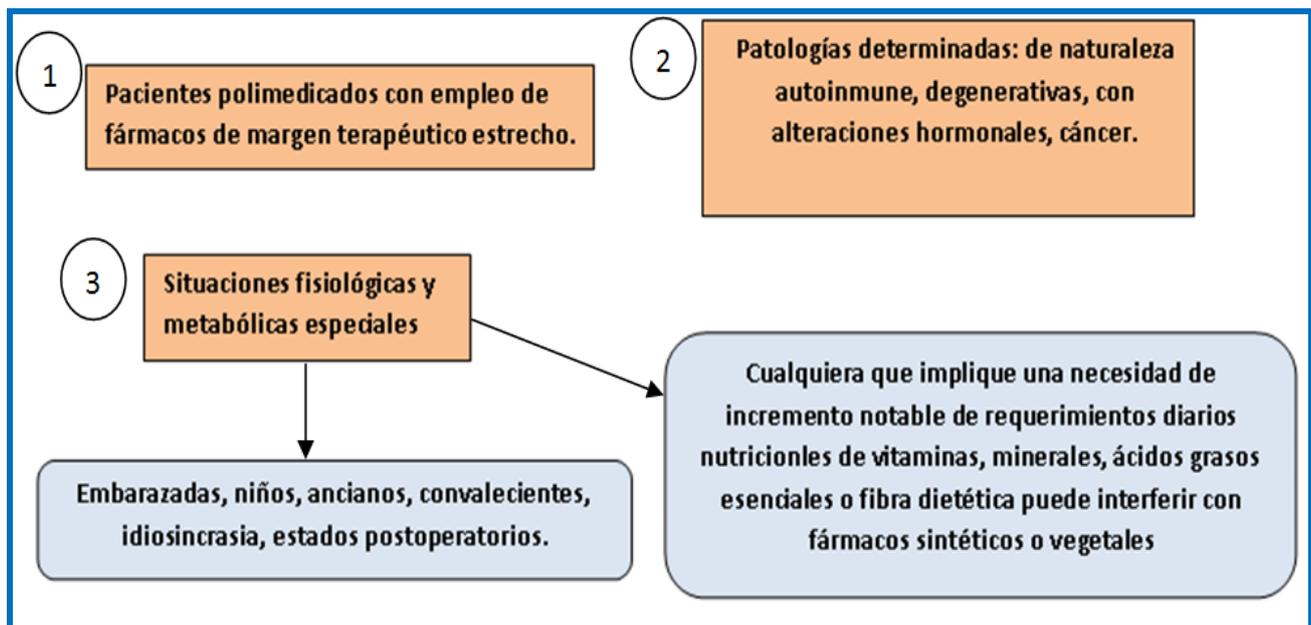


Figura 4. Factores que favorecen la aparición de interacción o agravamiento de reacciones adversas en la administración conjunta de fármacos de síntesis y fitofármacos (Quílez et al., 2009).

### 1.5. INCIDENCIA DE INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS DE SÍNTESIS Y FITOTERÁPICOS

En cuanto a la incidencia real de interacciones entre medicamentos fitoterápicos y fármacos sintéticos, se desconoce, posiblemente porque raras veces llegan a verse en la práctica clínica y por la falta de comunicación al médico del uso de plantas medicinales (López y Salvador, 2007). Incluso en el caso de la sumidad de hipérico (*Hypericum perforatum* L.), que actualmente es sabido que interacciona con un gran número de fármacos, la relevancia clínica de algunos casos reportados no ha podido ser evaluada con precisión debido a la variación en la naturaleza de la planta en sí y de los productos a base de ella (Williamson et al., 2013). No obstante, muchos datos muestran el potencial de los preparados fitoterápicos para interactuar con otros medicamentos, así como que el consumo de éstos está creciendo y que muchos pacientes todavía piensan erróneamente que todos son seguros por el hecho de que son naturales. Una buena comprensión de los mecanismos de interacción entre planta y fármaco es esencial para evaluar y minimizar los riesgos clínicos (Alissa, 2014).

La mayoría de estudios que informan de un efecto adverso son informes de casos que describen un evento agudo o revisiones de casos en un área clínica específica (Pittler et al., 2005). Una limitación de esta información es la falta de evaluación de la causalidad, es decir, la relación entre la ingesta de un producto fitoterápico y la reacción adversa rara vez se demuestra midiendo biomarcadores (Restani et al., 2016). Así, una revisión sistemática recopiló datos sobre los efectos adversos debidos al consumo de productos a base de plantas medicinales, buscando información de hasta 66 drogas que suelen formar parte de estos. Seleccionaron 492 artículos que describían algún caso, de los cuáles 83 (16,9%), se trataban de interacciones con otros fármacos, mostrando el listado de especies implicadas, entre las que destacaron la naranja amarga (*Citrus aurantium* L.) (21,7%) y el ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) (16,9%) (**Tabla 3**) (Di Lorenzo et al., 2015).

Otros trabajos basados en datos clínicos y estudios *in vitro* han mostrado que la warfarina es el fármaco más frecuentemente implicado en interacciones con fitoterápicos, y que el hipérico o hierba de San Juan tiene la mayor incidencia de casos de interacción con otros fármacos (Shi y Klotz, 2012). Se pueden destacar grupos específicos de medicamentos y drogas vegetales por su frecuencia de interacciones (**Tabla 4**).

Planta por nombre científico (nombre común)	Número de artículos que describen interacciones
<i>Citrus aurantium</i> L. (naranja amarga)	18
<i>Ginkgo biloba</i> L. (árbol de ginkgo)	14
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (regaliz)	9
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (té verde)	9
<i>Hypericum perforatum</i> L. (hierba de san juan)	9
<i>Valeriana officinalis</i> L. (valeriana)	8
<i>Glycine max</i> (L.) Merr. (soja)	4
<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt. (cohosh negro)	4
<i>Panax ginseng</i> CA Meyer (ginseng)	5
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench (equinácea)	2
<i>Vitex agnus castus</i> L. (árbol vitex/casto)	1

Tabla 3. Plantas medicinales y artículos científicos en los que se describe posibles interacciones con fármacos (Di Lorenzo et al., 2015).

FITOTERÁPICOS CON MAYOR NIVEL DE INTERACCIONES	FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON MAYOR FRECUENCIA
Sumidad de Hipérico	Anticoagulantes
Laxantes hidroxiantracénicos	Corticoides
Drogas con mucílagos	Cardiotónicos
Drogas con taninos	Antiarrítmicos
Bulbo de Ajo	Benzodiazepinas
Hoja de Ginkgo	Inmunosupresores
Raíz de Ginseng	Terapia hormonal
Raíz de Regaliz	IMAO

Tabla 4. Fármacos y fitoterápicos más frecuentemente implicados en interacciones (Vanaclocha et al., 2014).

### 1.6. MECANISMOS DE INTERACCIÓN ENTRE FITOTERÁPICOS Y FÁRMACOS DE SÍNTESIS

Las interacciones que pueden ocurrir entre medicamentos y plantas medicinales siguen los mismos mecanismos que las interacciones entre fármacos sintéticos, distinguiendo entre interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

- **Interacciones farmacocinéticas:** son aquellas que pueden afectar a cualquiera de los procesos que constituyen el ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) y producen fenómenos de aumento o descenso de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Los mecanismos más estudiados han sido los que afectan a la distribución a través de proteínas transportadoras y al metabolismo a través del citocromo P450 (Williamson et al., 2013).
  - *En la absorción:* en general son interacciones no relevantes clínicamente y que pueden resolverse de forma eficaz separando la administración de la planta medicinal y el medicamento (media hora antes o 2 h después) (López y Salvador, 2007).
  - *En la distribución mediante proteínas transportadoras:* tanto sustancias endógenas como fármacos atraviesan membranas biológicas a través de proteínas transportadoras, siendo la más conocida la glicoproteína-P, que se encuentra en las membranas de células intestinales, en el túbulo renal, en los canalículos biliares y en la barrera hematoencefálica. Esta proteína está implicada en el transporte activo de fármacos y sustancias endógenas en un sentido y otro, por lo que influye en los procesos de absorción, distribución o eliminación de principios activos. La actividad de bombeo de glicoproteína-P puede ser experimentalmente inducida o inhibida por algunas drogas vegetales (López y Salvador, 2007). Parece existir una reactividad cruzada entre la glicoproteína-P y el CYP3A4, por lo que las sustancias que actúan sobre esta proteína podrían hacerlo también sobre la otra (Williamson et al., 2013).
  - *En el metabolismo a través de isoenzimas del citocromo P450:* el citocromo P450 es una gran familia de isoenzimas relacionadas entre sí, que se expresan principalmente en tejido hepático, y que son las responsables del metabolismo de la gran mayoría de fármacos. En la práctica se ha demostrado que solo unas pocas subfamilias específicas son las responsables del metabolismo del 90% de los fármacos más comúnmente usados, siendo las más importantes: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. Es importante resaltar que algunas de estas isoenzimas también se expresan en la pared intestinal. La alteración en la expresión de estas enzimas inducida por

fitoterápicos es el mecanismo más común implicado en las interacciones con fármacos de síntesis (Shi y Klotz, 2012). El resultado puede dar lugar a:

(a) *Inducción enzimática*: algunas plantas medicinales pueden provocar un importante efecto de metabolismo de primer paso en multitud de fármacos por la inducción de isoenzimas del cit-P450 en tejido intestinal o hepático.

(b) *Inhibición enzimática*: es más común que la inducción enzimática y desemboca en una rápida acumulación en el organismo de fármacos que utilicen esta vía metabólica (Shi y Klotz, 2012).

○ *En la eliminación*: no se han publicado casos de interacciones con plantas medicinales debidas a alteraciones en la eliminación, pero el potencial hepatotóxico y nefrotóxico de algunas plantas podría afectar al metabolismo de fármacos que se eliminen por estas vías (López y Salvador, 2007).

➤ ***Interacciones farmacodinámicas***: son aquellas en las que el efecto de un fármaco cambia por la presencia de otro fármaco en su lugar de acción, bien sea porque compiten directamente por receptores específicos o por interferencia con los mecanismos fisiológicos. Pueden preverse si se conocen bien las características farmacológicas de la planta medicinal y del medicamento, ya que en este caso tiene menor influencia la variabilidad biológica (Williamson et al., 2013). Pueden ser:

a) *Sinergias farmacológicas*: potenciación de los efectos de los fármacos con consecuencias positivas o negativas por presentar un mecanismo de acción similar.

b) *Antagonismo farmacológico*: disminución de la efectividad del tratamiento por presentar los medicamentos mecanismos de acción opuestos.

En algunos casos, también podemos encontrarnos con un tipo de interacción que no lo es como tal, sino que se trata de una *Interferencia indirecta*. Esta ocurre cuando, en patologías distintas, la acción independiente de los principios activos produce una interferencia en el tratamiento farmacológico, siendo los mecanismos de acción diferentes (Quílez et al., 2009).

### 1.7. FARMACOGENÓMICA E INTERACCIONES

Diversos estudios de revisión han indicado que factores farmacogenéticos pueden ayudar a explicar el efecto de interacción entre fármacos y plantas y darnos instrucciones para el uso racional de los mismos. Los polimorfismos genéticos han sido estudiados durante mucho tiempo y es posible que afecten a vías farmacocinéticas y farmacodinámicas, causando diferencias individuales en las respuestas a los fármacos (Wang et al., 2011).

El metabolismo de los fitoterápicos, por lo general, se produce por las mismas vías que los fármacos sintéticos. Las interacciones farmacocinéticas mediadas por enzimas metabolizadoras del citocromo P450 o proteínas transportadoras son las más frecuentes, y dado que las concentraciones del activo vegetal y del fármaco pueden determinar el grado de la interacción, los polimorfismos en los genes de estas enzimas que alteran la exposición sistémica de los fármacos, o los componentes activos de las plantas medicinales, pueden afectar al riesgo de interacción (Hu et al., 2012). Asimismo, el metabolismo y el transporte de fármacos tienen vías alternativas. Un genotipo "metabolizador lento" puede dar lugar al metabolismo del fármaco por otra ruta que quizás utilicen los activos de la PM, lo que puede causar una competición metabólica y diferencias individuales en las interacciones (Mou-Ze et al., 2015).

### 1.8. GRADOS DE EVIDENCIA

A menudo, la calidad de los estudios acerca de interacciones entre fármacos y plantas no es la adecuada, o existe una falta de información en la descripción del producto fitoterápico, por lo que es necesaria una evaluación crítica (Posadzki et al., 2012). Algunos autores clasifican las interacciones en las categorías: confirmadas, basadas en un único caso clínico, potenciales o teóricas y no conocidas (Williamson et al., 2013). En numerosas ocasiones, a pesar de la ausencia de una evidencia clínica robusta, los datos experimentales *in vitro* e *in vivo* pueden utilizarse para realizar predicciones razonables sobre el potencial clínico de una interacción, si bien es imprescindible una correcta interpretación y valoración de los resultados para no establecer afirmaciones poco fiables sobre el potencial de una interacción (Vanaclocha et al., 2014). Actualmente se puede afirmar que existen interacciones bien establecidas con efectos clínicamente significativos, pero algunas revisiones sistemáticas y críticas descartan también algunas de las interacciones previamente publicadas, ya que las consideran no significativas (Posadzki et al., 2012).

Para la identificación de posibles interacciones se disponen de modelos *in vitro* e *in vivo*, a menudo utilizados en combinación, además de los llamados métodos *in silico* (modelos de simulación a través de herramientas bioinformáticas). No obstante, la European Medicines Agency (EMA) únicamente considera interacciones relevantes las evidenciadas clínicamente en humanos y en estudios de calidad (Anon, 2014).

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



### II- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

#### JUSTIFICACIÓN

La automedicación y la demanda creciente de medicamentos fitoterápicos para el tratamiento de patologías tratadas en atención primaria, hace necesario el conocimiento por parte del farmacéutico y otros profesionales de la salud acerca de posibles interacciones con otros fármacos. Dada la escasez de casos de interacciones reales reportados y la dificultad para prever que éstas ocurran, cobra importancia la realización de un análisis de los datos y evidencias científicas disponibles en la actualidad para conocer cuáles son las más importantes y las de mayor riesgo potencial. Conociendo la posibilidad de que estas interacciones aparezcan en la práctica clínica, se debe fomentar la atención farmacéutica de los productos fitoterápicos que cumplan con las garantías de calidad, seguridad y eficacia que se requieren.

Estudios realizados en oficina de farmacia, así como en otros centros sanitarios como centros de atención primaria u hospitales, indican que un número significativo de usuarios de medicamentos fitoterápicos emplean simultáneamente fármacos sintéticos, pero no ahondan en el análisis de estas asociaciones de medicamentos. Dado que la Oficina de Farmacia es un punto de venta habitual de productos fitoterápicos, y el farmacéutico, como único profesional del medicamento, tiene acceso a conocer el tratamiento farmacológico de los pacientes, desde este establecimiento sanitario se puede realizar un análisis de la situación de dispensación de los productos fitoterápicos, para conocer las necesidades más inmediatas y tomar medidas para mejorar la calidad asistencial.

### **OBJETIVOS**

El farmacéutico, como profesional del medicamento que es, debe dar respuestas a las demandas que la sociedad hace de las plantas medicinales. Por lo tanto, no puede quedar impasible ante la pretendida inocuidad que se le atribuye a los fitoterápicos ni a su posible interacción cuando se administran conjuntamente con otros medicamentos.

Como consecuencia, en esta Tesis Doctoral, hemos pretendido los siguientes objetivos:

- 1)** Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las interacciones de mayor relevancia entre plantas medicinales fármacos de síntesis en base a las evidencias científicas disponibles.
- 2)** Valorar y discutir el manejo clínico de dichas interacciones, aportando una visión crítica y práctica para los profesionales de la salud.
- 3)** Realizar un estudio para detectar estas interacciones potenciales en farmacias comunitarias del Área Metropolitana de Sevilla, proporcionando información sobre el estado de dispensación de los fitoterápicos, y así poder incrementar su seguridad y efectividad, así como la racionalidad de estas asociaciones en la atención farmacéutica de los pacientes.

# **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



## III- MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. ENTORNO ASISTENCIAL

#### 3.1.1. Área de estudio

El artículo 28.1 de la Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía señala que el instrumento básico para la planificación territorial de las Oficinas de Farmacia (OF) será la unidad territorial Farmacéutica. De conformidad con el artículo único de la Orden de 23 de Octubre de 2008, por la que se establecen las unidades territoriales farmacéuticas (UU.TT.FF) para la planificación de Oficinas de Farmacia, la provincia de Sevilla consta de 37 UU.TT.FF. (Consejería de Salud Junta de Andalucía, 2008).

De igual forma, en el artículo 2 de la Ley 16/1997, de 25 de Abril, de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia, se establece que las Comunidades Autónomas, a efectos de la ordenación territorial de las OF, determinarán los módulos de población teniendo en cuenta la densidad demográfica, características geográficas y dispersión de la población, para garantizar una adecuada Atención Farmacéutica a toda la población de acuerdo con sus características específicas.

En el presente estudio de Tesis Doctoral, la inclusión de los pacientes y la recogida de datos se ha llevado a cabo en Oficinas de Farmacia ubicadas en la provincia de Sevilla. Han participado un total de 14 OF, pertenecientes a 6 UU.TT.FF. diferentes (Servicio Andaluz de Salud, 2003). La distribución geográfica de las mismas se muestra a continuación en las **Figuras 4 y 5**:



Figura 4. Distribución de las áreas con Oficina de Farmacia en la Provincia de Sevilla.

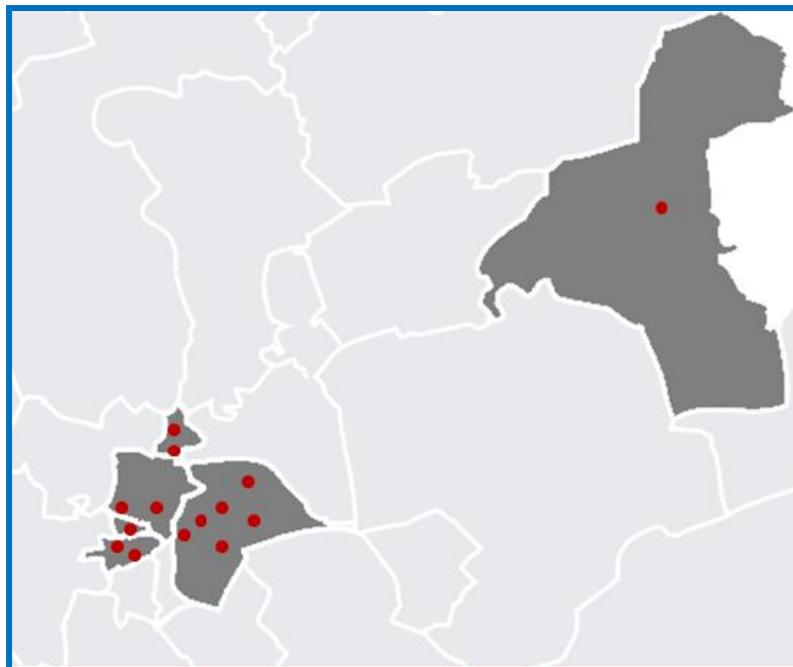


Figura 5. Distribución geográfica de las Oficinas de Farmacia que participaron en el estudio.

### **3.1.2. Oficina de Farmacia**

La ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía, recoge en su Artículo 20 la importancia de las Oficinas de Farmacia para este tipo de estudios, ya que se incluye entre las funciones del farmacéutico la realización de actividades relativas a la información sanitaria y la correcta utilización de los medicamentos y productos sanitarios, pudiendo participar en programas y actividades relacionadas con la promoción de la salud. En la citada ley, también se atribuye al farmacéutico la obligación de realizar farmacovigilancia, definiéndose ésta como la actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos y productos sanitarios (Junta de Andalucía, 2007).

### **3.1.3. Personal de la Oficina de Farmacia**

El personal técnico-farmacéutico de las Oficinas de Farmacia se regula en los artículos 2 y 24 de la ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía. Éste también se clasifica en razón de las aptitudes profesionales, titulaciones y contenido general de la prestación en diferentes grupos y subgrupos profesionales (B.O.E., 2014) que se muestran en la **Tabla 5**.

El personal de la OF juega un papel clave en la identificación de interacciones potenciales entre fitoterápicos y fármacos de síntesis, puesto que es en este establecimiento donde los pacientes adquieren generalmente los tratamientos farmacológicos prescritos por el médico, y el farmacéutico, en su obligación de realizar un seguimiento farmacoterapéutico, debe estar al tanto de todos los medicamentos, productos sanitarios, complementos alimenticios o cualquier otro producto con fines terapéuticos que consuman los pacientes, independientemente de donde lo hayan adquirido, a fin de identificar posibles beneficios o riesgos de su uso conjunto.

En el presente estudio han colaborado los farmacéuticos titulares, cotitulares, adjuntos, sustitutos y facultativos pertenecientes al grupo primero de la clasificación anterior. Sus funciones han sido identificar a los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, proponerles participar en el estudio, y explicarles el cuestionario que tenían que completar, haciéndolo conjuntamente.

GRUPO	NOMBRE PERSONAL	FUNCIONES
Grupo primero: personal facultativo	Farmacéutico titular	Licenciado para el cual se autoriza la instalación y funcionamiento de la Oficina de Farmacia
	Farmacéutico cotitular	Farmacéutico copropietario de una Oficina de Farmacia, con un porcentaje de participación no inferior a un 20% del valor total de la misma
	Farmacéutico regente	Licenciado que ejerce temporalmente las funciones y asume las responsabilidades correspondientes al Titular o Cotitular (fallecimiento, jubilación, incapacitación o declaración judicial de ausencia de cualquiera de ellos)
	Farmacéutico sustituto	Licenciado que temporalmente ejerce las funciones y asume las responsabilidades atribuidas al Titular o Cotitular, en supuestos distintos de los contemplados en el apartado anterior, que aparezcan regulados en las correspondientes normas autonómicas de ordenación farmacéutica.
	Farmacéutico adjunto	Licenciado que, bajo la dirección del titular ejerce como colaborador del titular, regente o sustituto.
	Facultativo	Licenciado/Graduado en Ciencias de la Salud que, sin ejercer las funciones y responsabilidades que corresponden al Farmacéutico Titular o Adjunto, presta sus servicios como tal licenciado en una Oficina de Farmacia.
Grupo segundo: personal técnico	Técnico en farmacia	Empleado que, en posesión de la titulación adecuada de Formación Profesional o equivalente, realiza las funciones (Real Decreto 1689/2007, de 14 de Diciembre).
Grupo tercero: personal auxiliar de farmacia	Auxiliar de farmacia	Es quién realiza todas las labores concernientes a la actividad de la empresa en general y colabora con la preparación de fórmulas magistrales, generalmente antes ha desempeñado el cargo de ayudante.
Grupo cuarto: personal administrativo	Jefe administrativo	Asume la dirección, vigilancia y realización de todas las funciones administrativas y contables que el establecimiento tenga organizadas.
Grupo quinto: personal subalterno	Personal de limpieza	Responsable de las tareas propias de su categoría dentro de la Oficina de Farmacia.

**Tabla 5. Personal trabajador de una Oficina de Farmacia.**

### 3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

#### 3.2.1. Población diana

Los pacientes que solicitaron productos fitoterápicos o los aceptaron en una dispensación activa aconsejados por el farmacéutico en la Oficina de Farmacia.

#### 3.2.2. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años en el momento del inicio del estudio
- Pacientes menores de 18 años cuyo padre/madre/tutor legal se prestara a rellenar el cuestionario.
- Pacientes que consuman fitomedicamentos o productos fitoterápicos en cualquiera de sus registros, ya sean MTP o PTP, CA, así como Especialidades Farmacéuticas cuyos principios activos sean de origen vegetal.
- Pacientes que proporcionen información completa, necesaria y fiable para cuantificar los objetivos del estudio.

#### 3.2.3. Criterios de exclusión

- Pacientes con alteraciones cognitivas que dificulten la comunicación con el entrevistador.
- Pacientes que no quieran participar en el estudio.
- Pacientes que no consuman los fitomedicamentos o productos fitoterápicos mencionados en el apartado anterior.
- Pacientes que no proporcionen información completa, necesaria y fiable para cuantificar los objetivos del estudio.

### 3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

#### 3.3.1. Descripción

Estudio descriptivo, observacional no intervencionista y transversal, basado en la información aportada por los pacientes a través de la aplicación de un cuestionario (**Anexo 1**). Los ítems del cuestionario aplicado, la formulación de preguntas y los formatos de respuestas han sido seleccionados con vistas a los objetivos perseguidos y han sido validados

comprobando una adecuada comprensión, fiabilidad, validez y buena adaptación cultural (Guix, 2005).

### ***3.3.2. Fitomedicamentos y productos fitoterápicos de dispensación en Oficina de Farmacia***

Según el tipo de registro, los productos fitoterápicos dispensados en las Oficinas de Farmacia se pueden clasificar en los grupos que se describen con anterioridad (**Tabla 1**). Asimismo, desde la oficina de farmacia se dispensan Especialidades Farmacéuticas cuyos principios activos son drogas vegetales, y que no se incluyen en la clasificación anterior. Estas especialidades pueden ser medicamentos sujetos a prescripción médica o medicamentos no sujetos a la misma, entre los cuáles puede haber Medicamentos objeto de Publicidad destinada al público (BOE, 2006).

## **3.4. DESARROLLO**

### ***3.4.1. Ámbito temporal***

El presente trabajo de Tesis Doctoral se inició en Noviembre del 2015, y se distribuyó en las siguientes fases de estudio descritas a continuación:

Fase I: revisión bibliográfica de interacciones entre plantas medicinales y fármacos de síntesis

Fase II: Expresión de resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica

Fase III: elaboración de las encuestas

Fase IV: selección de farmacias y recogida de datos

Fase V: tratamiento de datos y resultados

### ***3.4.2. Fases del estudio***

#### **3.4.2.1. Fase I: revisión bibliográfica de interacciones entre plantas medicinales y fármacos de síntesis**

La primera fase del presente trabajo consistió en una revisión bibliográfica exhaustiva sobre los estudios y casos reportados de interacciones entre drogas vegetales y fármacos de síntesis, así como de los datos disponibles acerca del consumo y el uso de fitoterápicos en la población.

Se han utilizado distintas fuentes bibliográficas para la obtención de datos, tales como:

- Libros y manuales: *Stockley's herbal medicines interactions*, *Manual de Fitoterapia Castillo García*, *Catálogo de Plantas Medicinales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*.
- Monografías sobre plantas medicinales publicadas por EMA (European Medicines Agency), ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) y WHO (World Health Organization).
- Bases de datos científicas: se realizaron búsquedas de artículos en *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane* y *UpToDate*. Las palabras claves usadas fueron "*interactions herbs-drugs*". Fueron seleccionados los artículos más actuales que abordaban casos de interacciones, así como artículos de revisión o acerca del uso de plantas medicinales.
- Páginas webs:
  - ✓ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)
  - ✓ CGCOF: [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)
  - ✓ Sociedad Española de Fitoterapia: [www.sefit.es](http://www.sefit.es)
  - ✓ Revista de Fitoterapia : [http://www.fitoterapia.net/revista/revista\\_sumarios.php](http://www.fitoterapia.net/revista/revista_sumarios.php)
  - ✓ <http://www.theplantlist.org/>

### 3.4.2.2. Fase II: Expresión de resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica

Una vez finalizada la Fase I del estudio, se procedió a expresar los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica. Esto consistió en seleccionar las interacciones identificadas entre drogas vegetales y fármacos de síntesis en base a unos criterios definidos y, posteriormente, expresarlas en tablas agrupadas.

#### 3.4.2.2.1. Criterios de selección de interacciones

Dado que los resultados que ofrecen los múltiples estudios sobre interacciones fármaco-planta son a menudo contradictorios y a veces carecen de evidencias científicas, se

seleccionaron aquellas drogas vegetales cuyas interacciones con fármacos han sido descritas en las monografías de referencia en la actualidad: EMA y ESCOP, así como otras que por su potencial de interacción se consideraron interesantes de incluir. Se usó como guía una publicación anterior acerca del uso racional de medicamentos a base de plantas (Quílez et al., 2009) y una revisión publicada por la Sociedad Española de Fitoterapia (Vanaclocha et al., 2014).

#### 3.4.2.2.2. Expresión de resultados

Los resultados fueron expresados en tablas en las que se agruparon las drogas vegetales según la Clasificación de Plantas Medicinales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF, 2010). En ellas se mostró el nombre común de la planta, Especie, Familia, Droga y descripción de la interacción según EMA, ESCOP, y el Catálogo de Plantas Medicinales, así como algunas recomendaciones al paciente. El resultado de la interacción es del fitoterápico sobre el fármaco sintético a no ser que se especifique de otra forma. De aquellas drogas vegetales de las que se dispuso información (señaladas con un asterisco \*) se añadió una tabla adicional en referencia a la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el resultado de la interacción. Además, se incluyó otra tabla en la que se mostraron los resultados obtenidos en cuanto a las interacciones entre plantas medicinales y Agentes Antineoplásicos orales (AAO). Las abreviaturas empleadas son explicadas en el apartado 8: Abreviaturas.

#### 3.4.2.3. Fase III: elaboración de las encuestas

Una vez conocidas las interacciones potenciales que pueden darse entre fitoterápicos y fármacos de síntesis, así como la necesidad de que el farmacéutico tenga conocimientos acerca de las mismas, se procede a definir la población de estudio estableciendo los criterios de inclusión y exclusión en el mismo. Para poder detectar interacciones potenciales en los pacientes que solicitaron productos fitoterápicos o los aceptaron en una dispensación activa aconsejados por el farmacéutico en la oficina de farmacia, se elaboró un cuestionario (**Anexo 1**) que fue utilizado a lo largo del estudio.

Para la elaboración del cuestionario, se tomaron como referencia encuestas validadas y empleadas previamente en otros trabajos similares (CGCOF, 2016), (Domene C et al., 2016), (Quílez et al., 2011), (Batanero et al., 2017). La encuesta se realizó de forma anónima por parte

de los usuarios de Oficina de Farmacia, e incluyó un total de 13 preguntas, agrupadas en 3 secciones:

- Datos generales: incluye un total de 4 preguntas para conocer el sexo, la edad, los estudios del usuario y los problemas de salud que padece.
- Datos sobre la utilización de plantas medicinales: incluye un total de 7 preguntas para establecer el consumo previo de fitoterápicos, los motivos por los que los usa, el lugar dónde los adquiere y dónde acude para pedir consejo en caso de duda.
- Datos sobre posibles riesgos en el uso de fitoterápicos: se incluyen dos preguntas para identificar algún efecto adverso o alergia derivada del uso de estos productos, así como los medicamentos de síntesis utilizados de forma concomitante.

Asimismo, junto con el cuestionario se adjuntó una carta de presentación destinada a los farmacéuticos titulares (**Anexo 2**), en la que se justifica la realización de las encuestas y el fin de las mismas.

#### **3.4.2.4. Fase IV: selección de oficinas de farmacia y recogida de datos**

Siguiendo los criterios descritos previamente, se procedió a la selección de las 14 Oficinas de Farmacia participantes en el estudio. En Mayo de 2016 se hizo entrega a los farmacéuticos titulares de los documentos descritos en la Fase II, necesarios para el desarrollo del mismo. Se determinó que el tiempo de ejecución fuera hasta Abril de 2017, necesitándose unas 20 encuestas, aproximadamente, por OF.

Diariamente, durante el horario habitual de apertura, tanto el farmacéutico titular como los farmacéuticos adjuntos de las distintas farmacias, fueron seleccionando los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión previamente descritos. Una vez identificado el paciente, el farmacéutico le solicitaba su participación voluntaria, y en caso afirmativo, le realizaba la encuesta, anotando las respuestas aportadas por el usuario.

#### **3.4.2.5. Fase V: tratamiento de datos y resultados**

En Abril de 2017 se procedió a finalizar el reclutamiento de pacientes y a la entrega de los cuestionarios entregados para el estudio. Se recogieron un total de 270 cuestionarios, 18 de los cuáles se excluyeron al estar incompletos. Conforme se fueron recogiendo, se procedió al análisis de los cuestionarios y al tratamiento de los datos obtenidos.

### 3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación, se detallan las variables recogidas en los formularios, indicándose su significado y naturaleza.

#### 3.5.1. *Variables independientes*

Las variables independientes medidas se clasifican en variables sociodemográficas y variables clínicas y farmacológicas.

##### 3.5.1.1. Variables sociodemográficas

Estas variables no son por sí mismas las causas principales de las interacciones potenciales entre fitoterápicos y fármacos de síntesis, pero sí que pueden aumentar o disminuir de manera importante el riesgo de aparición de las mismas. A continuación se detallan:

- Edad: variable cuantitativa discreta. Se agrupó en 4 franjas etarias expresadas en años.
- Sexo: variable cualitativa. Se diferenció entre hombre y mujer.
- Nivel de estudios: variable cualitativa. Las categorías fueron básicos, intermedios o superiores.

##### 3.5.1.2. Variables clínicas y farmacológicas

Las variables clínicas y farmacológicas que se han determinado para todos los pacientes participantes en el estudio fueron las siguientes:

- Problemas de salud: variable cualitativa que identifica los problemas de salud que padece el paciente. Se proporcionan varias opciones con las patologías más frecuentes así como un espacio para rellenar con otras no indicadas.
- Consumo de plantas medicinales: variable cualitativa que identifica si el paciente consume o ha consumido fitoterápicos alguna vez, mediante un Sí o No.
- Frecuencia de consumo: variable cualitativa que identifica la frecuencia en el uso de los fitoterápicos por parte del paciente, estableciéndose tres niveles, diariamente, semanalmente y ocasionalmente.
- Nombre de la planta medicinal o el producto fitoterápico: variable cualitativa que identifica la/s planta/s medicinales que consume el paciente. A partir de este dato, se determinan de manera indirecta otras 3 variables:

- ✓ Actividad de la planta medicinal o el producto fitoterápico: variable cualitativa que indica la actividad farmacológica de la/s planta/s medicinales que consume el paciente.
  - ✓ Tipo de registro de la planta medicinal o el producto fitoterápico: variable cualitativa que indica el tipo de registro sanitario que tiene la/s planta/s medicinales que consume el paciente.
  - ✓ Grupo terapéutico de la planta medicinal o el producto fitoterápico: variable cualitativa que indica a qué grupo terapéutico de la Clasificación de Plantas Medicinales de Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos pertenece la/s planta/s medicinales que consume el paciente.
- A quién pide consejo: variable cualitativa que identifica la fuente de consulta acerca del consumo de fitoterápicos por parte del paciente. Se proporcionaron las siguientes opciones: Nadie, médico, farmacéutico, personal de herboristería o supermercado, y otros como Internet o amigos.
  - Lugar de adquisición: variable cualitativa que determina en que canales de venta adquiere el paciente las plantas medicinales que consume. Se proporcionaron las siguientes opciones: Farmacia, parafarmacia, herboristería, supermercado e internet.
  - Motivo del consumo: variable cualitativa que identifica el motivo por el que el paciente consume los fitoterápicos. Se proporcionaron las siguientes opciones: para tratar algún problema de salud menor, por falta de efectividad del tratamiento prescrito por el médico o para tratar un efecto adverso del tratamiento prescrito por el médico, así como la opción de indicar otras causas.
  - Eficacia del tratamiento: variable cualitativa que indica la percepción de eficacia del tratamiento fitoterápico por parte del paciente, con un Si, No o Regular.
  - Reacciones adversas o alergias: variable cualitativa que indica la aparición de algún efecto adverso o alergia en el paciente, derivada del consumo de plantas medicinales, indicándose mediante un Sí o No, y en caso afirmativo, describiendo dicho efecto adverso.
  - Consumo de fármacos de síntesis: variable cualitativa que identifica el consumo concomitante de fitoterápicos y fármacos de síntesis por parte del paciente. Se indicó mediante un Sí o No, y en caso afirmativo, nombrando todos los fármacos que consumía el paciente en ese momento. A partir de este dato, se determinan de manera indirecta otras dos variables:

- ✓ Polimedificados: variable cualitativa que indica si el paciente es o no polimedicado. Se consideró polimedicado a aquellos pacientes que consumen 4 o más fármacos simultáneamente.
- ✓ Misma indicación: variable cualitativa que indica con un Sí o No si el/los fitoterápico/s y el/los fármaco/s de síntesis que consume el paciente tienen la misma indicación farmacéutica.

### **3.5.2. Variables dependientes**

La única variable dependiente que se determina es la Interacción Potencial entre el fitoterápico y el fármaco sintético. Esta interacción potencial se clasificó posteriormente según su mecanismo.

### **3.6. TRATAMIENTO DE DATOS**

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se tuvo en consideración un estudio realizado a nivel nacional sobre el consumo de plantas medicinales en España, en el que participaron 4.444 personas (CGCOF, 2016). Teniendo en cuenta los datos de población nacional en el año de dicho estudio y los datos de población del área metropolitana de Sevilla durante la realización del presente trabajo (INE, 2017), se estimó que la muestra debía ser como mínimo de 145 personas. No obstante, para poder contar con un número más representativo de pacientes, se marcó el objetivo de conseguir una muestra de entre 250-300 personas. Accedieron a participar en el estudio 14 Oficinas de Farmacia del Área Metropolitana de Sevilla, por lo que se extrapoló el número de pacientes requeridos, obteniéndose una media de 20 pacientes por OF aproximadamente. El tiempo establecido para la recogida de datos fue de 11 meses, iniciándose en Mayo de 2016 y terminando en Abril de 2017.

Los datos obtenidos en las encuestas se introdujeron en Microsoft Office Excel para su posterior análisis descriptivo (**Figura 6**). Este análisis se mostró utilizando tablas de frecuencia y porcentajes, gráficos de barras y de sectores circulares. Para la identificación de interacciones potenciales, en primer lugar se seleccionaron los pacientes “consumidores de otros fármacos”, y se seleccionaron aquellos pacientes que consumían de manera concomitante un fitoterápico y un fármaco de síntesis cuya posible interacción farmacológica hubiese sido recogida previamente en las Tablas de Resultados obtenidas de la búsqueda bibliográfica. Cada interacción potencial fue descrita por su mecanismo de acción y clasificada

en grupos según las drogas vegetales de las que se trataban. Además, se analizaron los Factores de Riesgo para la Interacción (FRI): edad avanzada, polimedicación y frecuencia de consumo del fitoterápico.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	
1																								
2	FARMACIA	Nº	FRANJA E SEXO	NIVEL ESTI PS	FRECUEN	NOMBRE (ACTIVIDAD)	REGISTRO	PM	IGT	CONSEJO	DONDE	MOTIVO	EFICAZ	RAM	OTROS FC	FCDS								
3		2	20-50 M	I	TIPO	DIARIO	LAXANTE	CA	ALOE VER, DIGESTIVO	FCEUTICO	FCIA	PSM	SI	NO	SI	TIROXINA								
4		6	20-50 M	I	ESTREÑ	DIARIO	LAXANTE	CA	ALOE VER, DIGESTIVO	NADIE	FCIA	PSM	SI	NO	NO									
5		10	50-70 M	S	RESP, INS	DIARIO	LAXANTE	CA	ALOE VER, DIGESTIVO	FCEUTICO	FCIA	PSM	SI	NO	SI	ZOLPIDEM, BRONQUIDIAZINA							PROLONGA QT	
6		12	>70 M	B	HTA, DIAB	DIARIO	LAXANTE	CA	ALOE VER, DIGESTIVO	FCEUTICO	FCIA	PSM	SI	NO	SI	BARNDIPINO, METFORMINA, FUL							DIURETICOS	
7		13	20-50 M	S	ESTREÑ	DIARIO	LAXANTE	CA	ALOE VER, DIGESTIVO	FCEUTICO	FCIA	PSM	SI	NO	NO									
8		33	20-50 M	S	HTA, TIPO	OCCASIONAL	LAXANTE	CA	ALOE VER, DIGESTIVO	OTROS	PARAFOLIC	FALTA EF	RE	SI	(DIARRE)	SI	AMLODIPINO, TIROXINA							NO

Figura 6. Análisis de los datos obtenidos en los cuestionarios mediante Microsoft Office Excel

### 3.7. CUESTIONES ÉTICAS

La participación de los pacientes fue solicitada de manera voluntaria por parte de los farmacéuticos pertenecientes al grupo 1 anteriormente descrito, y el consentimiento se realizó por escrito, autorizando los pacientes que los datos fueran tratados de forma anónima, marcando una casilla al respecto y firmando, como se muestra en el Anexo 1.

A cada una de las Oficinas de farmacia que participaron en el estudio se le asignó un número y a cada paciente que participó se le asignó un código formado por:

- Número de la farmacia correspondiente
- Número relacionado con su orden de inclusión

Ejemplo: Paciente 01-01: paciente de la farmacia nº 1 que fue incluido el primero.

Durante el transcurso del estudio, los cuestionarios han estado localizados en cada una de las Oficinas de Farmacia, siendo custodiados por los farmacéuticos del grupo 1. Ninguno de

estos documentos, ni la base de datos que se generó a partir de ellos ha llevado datos personales ni identificativos de los pacientes.

Todos los farmacéuticos participantes garantizaron el cumplimiento de la normativa de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal en España, en relación a la confidencialidad de los datos aportados por los pacientes.

## **4. RESULTADOS**



### IV- RESULTADOS

Se han obtenido resultados correspondientes a la Fase I del estudio, que fue la Revisión bibliográfica de interacciones entre plantas medicinales y fármacos de síntesis, y a la Fase IV, mediante el estudio a nivel de Oficinas de Farmacia de la Provincia de Sevilla para la detección de interacciones potenciales.

#### **4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE INTERACCIONES ENTRE PLANTAS MEDICINALES Y FÁRMACOS DE SÍNTESIS.**

Los resultados han sido expresados en tablas en las que se agruparon las drogas vegetales según la Clasificación de Plantas Medicinales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF, 2010).

##### ***4.1.1. Interacciones de drogas vegetales grupo A: aparato digestivo***

Se seleccionaron 30 plantas medicinales pertenecientes a este grupo terapéutico (**Tabla 6**), siendo el más numeroso del presente trabajo. Entre las plantas mencionadas, destacan de forma importante las laxantes. Podríamos dividir las plantas laxantes en dos grandes grupos: laxantes hidroxiantracénicos (estimulantes), como el caso de las hojas de sen (**Figura 7**), cuyo riesgo de interacción reside en la hipopotasemia que produce su uso continuado, viéndose afectados fármacos como digoxina o quinidina; y laxantes ricos en mucílagos (mecánicos), cuyo riesgo de interacción reside en la capacidad gelificante de éstos y el consiguiente efecto en la absorción de fármacos y glúcidos. También destacan drogas como el fruto de cardo mariano (**Figura 8**), por sus efectos sobre el citocromo P-450, o la raíz de regaliz (**Figura 9**) por su posible interacción con antihipertensivos y el riesgo de hipokalemia en su abuso. En cuanto a las plantas tónicas, su contenido en cafeína las hace interferir en la acción de fármacos sedantes, y otras como la raíz de ginseng (**Figura 10**) pueden interaccionar con anticoagulantes.



Figura 7. Hojas de sen (*Cassia angustifolia* Vahl.)  
Foto: [www.fitoterapia.net](http://www.fitoterapia.net)



Figura 8. Fruto de cardo mariano (*Silybum marianum* L.)  
Foto: [www.fitoterapia.net](http://www.fitoterapia.net)



Figura 9. Raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.)  
Foto: <https://www.naturaldublanc.com/>



Figura 10. Raíz de ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey)  
Foto: <https://shenclinic.com/>

**GRUPO A: APARATO DIGESTIVO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOPE	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>A02: ANTIFLATULENTOS</b>				
<b>HINOJO AMARGO</b> <i>Foeniculum vulgare M.</i> <i>var. vulgare (Apiaceae)</i> Droga: Aceite esencial	- <b>Anticonceptivos orales o terapia hormonal:</b> debido a su actividad estrogénica, dosis excesivas pueden afectar a su actividad. (EMA-HMPC, 2007).		No se han descrito.	Administrar <b>después de las comidas.</b> Si toma <b>otros medicamentos, debe consultar al médico.</b>
<b>A03: ANTIULCEROSOS</b>				
<b>REGALIZ</b> <i>Glycyrrhiza glabra L.</i> ( <i>Leguminosae</i> ) Droga: Raíz	- <b>Antihipertensivos:</b> puede contrarrestar su acción.  - <b>Diuréticos, cardiotónicos, corticoides, laxantes estimulantes:</b> puede agravar el desequilibrio electrolítico. No asociar (EMA-HMPC, 2012).	- <b>Cardiotónicos, antiarrítmicos o fármacos que inducen una reversión a ritmo sinusal (quinidina):</b> ↑ su efecto por la hipokaliemia resultante de un uso prolongado.  - <b>Diuréticos, corticoides y laxantes hidroxiantracénicos:</b> pueden agravar el desequilibrio electrolítico al producir hipopotasemia (ESCOPE, 2003).	- <b>Anticonceptivos orales:</b> ↑ riesgo de reacciones adversas como edemas, hipopotasemia, o HTA.  - <b>Antihipertensivos:</b> podría ↓ sus efectos.  - <b>Diuréticos tiazídicos, laxantes estimulantes o corticoides:</b> podría ↑ riesgo hipopotasemia y ↑ toxicidad de <b>digoxina, quinidina o loratadina.</b>	-Administrar <b>media hora antes de las comidas, buena hidratación.</b>  - <b>Evitar la asociación con antihipertensivos</b> o vigilar la eficacia controlando frecuentemente la PA.  - <b>Evitar asociación con fármacos hipokalemiantes.</b>
<b>A04: ANTIEMÉTICOS</b>				
<b>JENGIBRE</b> <i>Zingiber officinale R.</i> ( <i>Zingiberaceae</i> ) Droga: Rizoma	- <b>Anticoagulantes orales y Antiagregantes plaquetarios:</b> se han publicado casos de ↑ de INR y sangrado en pacientes tratados con warfarina o fenprocumón (EMA-HMPC, 2012).		- <b>Anticoagulantes orales y Antiagregantes plaquetarios:</b> ha demostrado in vitro actividad antiagregante plaquetaria por posible inhibición de la COX, posible riesgo de hemorragias.	- <b>Evitar asociar</b> en pacientes tratados con <b>ACOs o AAPs.</b>

Tabla 6. Interacciones de drogas vegetales con fármacos de síntesis reportadas por EMA, ESCOP y CPM. Grupo A: Aparato Digestivo.

**GRUPO A: APARATO DIGESTIVO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOPE	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>A05: COLAGOGOS Y PROTECTORES HEPÁTICOS</b>				
<b>ALCACHOFA</b> <i>Cynara scolymus L.</i> ( <i>Compositae</i> ) Droga: Hoja	No se han descrito (EMA-HMPC, 2011).	No se han descrito (ESCOPE, 2009).	Precaución con <b>Ciclosporina</b> o <b>Digoxina</b> : posible ↑ de absorción.	Administrar <b>1/2 hora antes de las comidas</b> .  En caso de <b>litiasis biliar</b> , usar <b>bajo control médico</b> .
<b>CARDO MARIANO *</b> <i>Silybum marianum L.</i> ( <i>Compositae</i> ) Droga: Fruto		No se han descrito. En un estudio cruzado <b>no se observó efecto significativo sobre el citocromo P450</b> (ESCOPE, 2009).	No se han registrado casos de interacciones clínicamente significativas. Aunque se conocen posibles interacciones de sus p.a., no se puede establecer paralelismo con la droga.	Precaución con: - <b>Fármacos metabolizados por Cit P450</b> : silibina es un posible inhibidor. - <b>IMAO</b> : contiene tiramina, podría dar lugar a crisis hipertensivas. Evitar asociación.
<b>A06: LAXANTES (ESTIMULANTES)</b>				
<b>ALOE</b> <i>Aloe ferox M. y Aloe barbadensis M.</i> ( <i>Xanthorrhoeaceae</i> ) Droga: Acíbar	Produce <b>hipokalemia</b> a largo plazo, lo que potencia la acción de <b>heterósidos cardiotónicos</b> e interactúa con <b>antiarrítmicos</b> y <b>fármacos que inducen la reversión a ritmo sinusal (quinidina)</b> o que <b>inducen una prolongación del intervalo QT</b> . El uso concomitante con otros medicamentos que provocan eliminación de potasio ( <b>diuréticos</b> o <b>corticoides</b> ) puede agravar el desequilibrio electrolítico (EMA-HMPC, 2006).	Ídem que reportadas en EMA (ESCOPE, 2009).	-De forma general podría ↓ <b>la absorción</b> de cualquier fármaco administrado v.o. - <b>Digoxina</b> : puede ↑ su toxicidad derivada de la hipopotasemia. - <b>Fármacos hipokalemiantes</b> : <b>agonistas beta adrenérgicos, anfotericina B, corticoides, diuréticos tiazídicos o del asa</b> : ↑ riesgo de hipopotasemia. - <b>Prolongadores del intervalo QT</b> : <b>antagonista 5-HT3, antidepresivos, antihistamínicos H1, formoterol, ivabradina, macrólidos, neurolépticos</b> : junto con la hipopotasemia, ↑ riesgo de arritmias cardíacas.	-En general se recomienda <b>ingesta diaria adecuada de agua y electrolitos y evitar tratamientos con aloe más de una semana</b> . -En pacientes tratados con digoxina, <b>ingerir una adecuada cantidad de agua y electrolitos</b> . -Extremar precauciones en pacientes que tomen fármacos prolongadores de intervalo QT, <b>controlando la kalemia</b> y corrigiéndola en casos de hipopotasemia.

Tabla 6. Continuación. \* Droga cuyas interacciones pueden estar influenciadas por polimorfismos genéticos.

**GRUPO A: APARATO DIGESTIVO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>A06: LAXANTES (ESTIMULANTES)</b>				
<b>CÁSCARA SAGRADA</b> <i>Rhamnus purshiana</i> DC. ( <i>Rhamnaceae</i> ) Droga: Corteza	Ídem que <b>ALOE</b> (EMA-HMPC, 2007)	Ídem que <b>ALOE</b> (ESCOP, 2003)	Ídem que <b>ALOE</b> .	Ídem que <b>ALOE</b> .
<b>FRÁNGULA</b> <i>Rhamnus frangula</i> L. ( <i>Rhamnaceae</i> ) Droga: Corteza	Ídem que <b>ALOE</b> (EMA-HMPC, 2006)	Ídem que <b>ALOE</b> (ESCOP, 2003)	Ídem que <b>ALOE</b> .	Ídem que <b>ALOE</b> .
<b>RUIBARBO</b> <i>Rheum palmatum</i> L. ( <i>Polygonaceae</i> ) Droga: Raíz	Ídem que <b>ALOE</b> (EMA-HMPC, 2007).	Ídem que <b>ALOE</b> (ESCOP, 2003).	Ídem que <b>ALOE</b> .	Ídem que <b>ALOE</b>
<b>SEN</b> <i>Cassia angustifolia</i> Vahl. ( <i>Leguminosae</i> ) Droga: Hoja y Fruto	Ídem que <b>ALOE</b> (EMA-HMPC, 2006).	Ídem que <b>ALOE</b> (ESCOP, 2003).	Ídem que <b>ALOE</b> .	Ídem que <b>ALOE</b>

Tabla 6. Continuación

## GRUPO A: APARATO DIGESTIVO

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCAP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>A06: LAXANTES (MECÁNICOS)</b>				
<b>FUCUS</b>  <i>Fucus vesiculosus L.</i>  <i>(Fucaceae)</i>  <b>Droga: Talo</b>	Se reportaron casos de <b>hipertiroidismo</b> en pacientes sanos y un caso en paciente con diagnóstico de trastorno bipolar y en tratamiento con <b>litio</b> (EMA-HMPC, 2013).		<p>-Alto riesgo potencial de interacción con fármacos administrados conjuntamente v.o. (<b>glucósidos cardíacos, ACOs, carbamazepina o litio</b>) debido a la capacidad gelificante de los mucílagos, capaces de retener diferentes principios activos en su interior, retrasando o ↓ su absorción.</p> <p>-<b>Antidiabéticos:</b> ↑ riesgo hipoglucemia porque Fucus ↓ absorción de glúcidos.</p> <p>-<b>Fármacos que ↓ el peristaltismo intestinal (opioides, anticolinérgicos):</b> se oponen al efecto laxante de fucus, favorecen obstrucciones intestinales.</p> <p>-Precaución en <b>enfermedades cardíacas:</b> el contenido en yodo de Fucus podría estimular la función del corazón, pudiendo empeorar patologías como insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o arritmias.</p> <p>-Contraindicado en <b>hipertiroidismo.</b></p>	<p>-Se aconseja <b>distanciar</b> las tomas de fucus y otros principios activos <b>al menos dos horas.</b></p> <p>-Se aconseja que los pacientes <b>diabéticos controlen</b> con mayor cuidado los <b>niveles de glucemia</b> al iniciar tratamiento con fucus.</p> <p>-Asociar a fármacos que disminuyan el peristaltismo solo cuando sea estrictamente necesario y <b>bajo supervisión médica.</b></p>

Tabla 6. Continuación

**GRUPO A: APARATO DIGESTIVO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ES COP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>A06: LAXANTES (MECANICOS)</b>				
<b>LINO</b> <i>Linum usitatissimum</i> L. (Linaceae) Droga: Semilla	La <b>absorción</b> entérica de los medicamentos administrados de forma concomitante puede verse <b>retrasada</b> . Con el fin de disminuir el riesgo de obstrucción gastrointestinal ( <b>íleo</b> ), sólo se debe utilizar junto con medicamentos inhibidores del peristaltismo (opióceos, loperamida) bajo supervisión médica (EMA-HMPC, 2006).	Puede retrasar la absorción de otros medicamentos. Los pacientes diabéticos deben tener precaución, ya que puede ↓ la absorción de glucosa (ES COP, 2003).	Ídem que <b>FUCUS</b> .	Ídem que <b>FUCUS</b> .
<b>ISPÁGULA</b> <i>Plantago ovata</i> Forssk. (Plantaginaceae) Droga: semilla y cutícula de la semilla	Puede ↓ <b>absorción intestinal</b> de fármacos administrados conjuntamente, como <b>minerales, vitamina B12, cardiotónicos, cumarinas, carbamazepina y litio</b> .  -En diabéticos, podría ser necesario ajuste de la <b>terapia antidiabética</b> .  -La dosis de <b>hormonas tiroideas</b> puede tener que ser ajustada (EMA-HMPC, 2006).	Ídem que reportadas en EMA (ES COP, 2003).	Ídem que <b>FUCUS</b> .	Ídem que <b>FUCUS</b> .
<b>ZARAGATONA</b> <i>Plantago psyllium</i> L. (Plantaginaceae) Droga: Semilla	Ídem que <b>ISPÁGULA</b> (EMA-HMPC, 2013).	Ídem que <b>ISPÁGULA</b> (ES COP, 2003).	Ídem que <b>FUCUS</b> .	Ídem que <b>FUCUS</b> .

Tabla 6. Continuación

## GRUPO A: APARATO DIGESTIVO

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOPE	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>A07: ANTIDIARREICAS</b>				
<b>TORMENTILLA</b> <i>Potentilla erecta</i> L. ( <i>Rosaceae</i> ) Droga: Rizoma	Puede <b>retrasar la absorción</b> de fármacos v.o. Interacciones para su uso tópico no se han descrito (EMA-HMPC, 2010).	No se han descrito (ESCOPE, 2013).	No se han descrito.	Debe tomarse una <b>hora antes o después</b> de la ingesta de otros medicamentos y después de las comidas.
<b>ROBLE</b> <i>Quercus robur</i> L. ( <i>Fagaceae</i> ) Droga: Corteza	Ídem que <b>TORMENTILLA</b> (EMA-HMPC, 2010).		No se han descrito.	Ídem que <b>TORMENTILLA</b> .
<b>A08: COADYUVANTES EN TRATAMIENTO OBESIDAD</b>				
<b>TÉ VERDE</b> <i>Camellia sinensis</i> L. ( <i>Theaceae</i> ) Droga: Hoja	La cafeína <b>↓ acción de fcos sedantes</b> y puede <b>↑ efectos 2<sup>os</sup></b> causados por <b>simpaticomiméticos</b> (EMA, 2006).		<b>-Digitálicos:</b> puede <b>↑ toxicidad</b> por posible <b>hipopotasemia</b> . <b>-Teofilina y drogas con bases xánticas:</b> podría <b>↑ hiperexcitabilidad</b> .	Tomar <b>después de las comidas</b> y acompañado de <b>mucha agua</b> para favorecer sus efectos.
<b>A09: DIGESTIVAS</b>				
<b>ANGELICA</b> <i>Angelica archangelica</i> L. ( <i>Apiaceae</i> ) Droga: Raíz y rizoma			<b>-Heparina, ACOs y AAPs:</b> presenta ligera actividad anticoagulante, posible <b>↑</b> de efectos y riesgo de hemorragias.	<b>-Precaución si se asocia a Heparina, ACOs y APPs.</b>  <b>-Evitar uso en embarazo</b>
<b>ENEBRO</b> <i>Juniperus communis</i> L. ( <i>Cupressaceae</i> ) Droga: Fruto	No se han descrito (EMA-HMPC, 2009)	Puede <b>↓ niveles de glucemia</b> en diabéticos (ESCOPE, 2003).	<b>Diuréticos:</b> <b>↑</b> sus efectos. Evitar asociación ante riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico.	<b>-Evitar uso en embarazo</b> por ser abortivo. No usar más de <b>3 semanas</b> , riesgo de <b>daño renal</b> .
<b>HIERBALUISA</b> <i>Aloysia triphylla</i> Britton ( <i>Verbenaceae</i> ) Droga: Hojas			<b>-Hipnóticos y sedantes:</b> posible <b>↑</b> de efectos sedantes de otros fcos como BZPs, opioides o AntiH1.	Precaución si se asocia a otros sedantes.

Tabla 6. Continuación

**GRUPO A: APARATO DIGESTIVO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>A09: DIGESTIVAS</b>				
<b>MANZANILLA COMÚN</b> <i>Matricaria chamomila</i> L. (Compositae) Droga: Inflorescencias	No se han descrito (EMA-HMPC, 2015).		-Heparina, ACOs y AAPs: posible ↑ de efectos y riesgo de hemorragias, por ligera actividad anticoagulante. -BZPs, opioides, AntiH1, antipsicóticos: posible ↑ de efectos sedantes sobre el SNC.	-Precaución al asociar a ACOs, AAPs, Heparina, BZPs, opioides, antipsicóticos.
<b>MENTA</b> <i>Mentha x piperita</i> L. (Lamiaceae) Droga: Aceite esencial y hoja	-Fcos antiácidos (Anti H2, IBPs): uso concomitante puede causar disolución de la cubierta gastro-resistente de las cápsulas de aceite de menta (EMA-HMPC, 2008).	Pacientes con <b>aclorhidria</b> deben usar aceite esencial de menta sólo en <b>cápsulas</b> o <b>comprimidos entéricos</b> (ESCOP, 2003).	-Benzodiazepinas, analgésicos opioides o AntiH1 (Hoja de menta): puede ↑ efectos hipnosedantes.	Debe evitarse la asociación con <b>antiácidos</b> y <b>sedantes</b> . Tomar en infusión después de las comidas, para evitar daño gástrico.
<b>PIÑA</b> <i>Ananas comosus</i> Merr. (Bromeliaceae) Droga: Frutos			-Heparina, ACOs y AAPs: posible ↑ de efectos y riesgo de hemorragias, por actividad anticoagulante de bromelaína. -Tetraciclinas: posible ↑ de efectos y toxicidad.	- Tomar después de las comidas - Comunicar al médico si se está en tratamiento con warfarina o heparina.
<b>SALVIA</b> <i>Salvia officinalis</i> L. (Lamiaceae) Droga: Aceite esencial y hoja	-Agonistas <b>GABA</b> (barbitúricos y BZPs): Podría ↑ efectos, debido al contenido en α-tuyona, aunque no se ha documentado clínicamente (EMA-HMPC, 2009).	No se han descrito (ESCOP, 2003).	Se ha comunicado que podría <b>potenciar los efectos de BZPs y barbitúricos</b> , que actúan sobre receptor GABA.	No se recomienda uso concomitante con <b>fármacos que actúan sobre receptores GABA</b> . No usar en <b>embarazo</b> : riesgo de aborto.

Tabla 6. Continuación

**GRUPO A: APARATO DIGESTIVO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo de Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>A12: TÓNICOS Y RECONSTITUYENTES</b>				
<b>COLA</b> <i>Cola nitida</i> Schott&Endl (Malvaceae) Droga: Semilla	Ídem que <b>TÉ VERDE</b> . Precaución uso junto <b>IMAOs</b> (EMA-HMPC, 2011).		- <b>Digitálicos</b> : puede ↑ toxicidad por posible <b>hipopotasemia</b> . - <b>Teofilina y drogas con bases xánticas</b> : podría ↑ hiperexcitabilidad.	Tomar <b>después de las comidas</b> . Precaución si se asocian <b>IMAOs</b> . No usar junto a <b>fármacos sedantes ni digitálicos</b> .
<b>ELEUTEROCOCO</b> <i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim. (Araliaceae) Droga: Raíz y rizoma	Se ha relacionado con casos de ↑ en niveles plasmáticos de <b>Digoxina</b> (EMA-HMPC, 2014).		- <b>ACOs y AAPs</b> : posible ↑ de efectos y <b>riesgo de hemorragias</b> , por actividad antiagregante in vitro. - <b>Antidiabéticos</b> : posible ↑ de efectos. - <b>Digoxina</b> : se han observado ↑ de niveles plasmáticos.	-Evitar asociar a <b>ACOs y AAPs</b> -Precaución si se asocia a <b>Digoxina</b> o <b>Antidiabéticos</b> . Controlar glucemia y niveles plasmáticos de digoxina para posible reajuste de dosis.
<b>GINSENG</b> <i>Panax ginseng</i> C.A. Mey (Araliaceae) Droga: Raíz	No se han descrito (EMA-HMPC, 2014).	Se ha relacionado con un caso de posible interacción con <b>warfarina</b> , pero se desconoce el posible mecanismo de acción de esta interacción (no se ha evidenciado en ratas)(ESCOP, 2003).	- <b>ACOs, heparina y antiagregantes</b> : Podría ↑ los efectos, riesgo de hemorragias. - <b>Antidiabéticos</b> : podría ↑ los efectos de insulina o sulfonilureas, riesgo de hipoglucemia. - <b>Digoxina</b> : posible ↑ de niveles plasmáticos. - <b>Estrógenos, corticoides</b> : puede ↑ sus efectos y toxicidad. - <b>Furosemida</b> : posible ↓ de su efecto. - <b>IMAOs</b> : puede ↑ sus efectos y riesgo de crisis hipertensivas.	-Evitar asociar a <b>ACOs, heparina o antiagregantes</b> . -Precaución si se asocia a <b>Antidiabéticos o Digoxina</b> , posible reajuste de dosis. -Precaución si se asocia a <b>Estrógenos, corticoides, furosemida o IMAOs</b> .

Tabla 6. Continuación

**GRUPO A: APARATO DIGESTIVO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo de Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>A12: TÓNICOS Y RECONSTITUYENTES</b>				
<b>GUARANÁ</b> <i>Paullinia cupana</i> Kunth <i>(Sapindaceae)</i> Droga: Semilla	Ídem que COLA (EMA-HMPC, 2013).	La cafeína, puede ↑ el efecto de drogas psiconalépticas o de otras bebidas con cafeína (ESCOP, 2009).	Ídem que COLA.	Ídem que COLA.
<b>MATE</b> <i>Ilex paraguarensis</i> A.St.-Hil <i>(Aquifoliaceae)</i> Droga: Hoja	Ídem que COLA (EMA-HMPC, 2010).		Ídem que COLA.	Ídem que COLA.
<b>A13: ESTIMULANTES DEL APETITO</b>				
<b>FENOGRECO</b> <i>Trigonella foenum-graecum</i> L. <i>(Leguminosae)</i> Droga: Semilla	No se han descrito (EMA-HMPC, 2011).	Los mucílagos pueden ↓ la absorción de medicamentos administrados concomitantemente (ESCOP, 2003).	Antidiabéticos orales e insulina: podría ↑ efectos. Riesgo de hipoglucemia.	-Distanciar 2 h toma de otros fármacos. -Diabéticos: control de glucemia y reajuste de dosis de antidiabéticos.

Tabla 6. Continuación

## 4.1.2. Interacciones de drogas vegetales grupo B: sangre y órganos hematopoyéticos

Solo el rizoma de hidrastis o “sello de oro” (**Figura 11**) fue seleccionado en este grupo terapéutico (**Tabla 7**), por sus efectos sobre el citocromo P-450 o los anticoagulantes.



**Figura 11.** Rizoma de hidrastis (*Hydrastis canadenses L.*)

Foto: <http://rootbuyer.com/>

### GRUPO B: SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>B01: HEMOSTÁTICAS</b>				
<b>HIDRASTIS ó SELLO DE ORO</b>  <i>Hydrastis canadenses L.</i>  <i>(Ranunculaceae)</i>  <b>Droga: Rizoma</b>		Se reveló una significativa interacción con fármacos metabolizados por CYP3A4/5 ( <b>midazolam</b> ) y CYP2D6 ( <b>debrisoquina</b> ) (ESCOP, 2013).	<b>-Heparina:</b> hidrastis contiene berberina, alcaloide que <i>in vitro</i> presenta efecto antagonista de la heparina.  <b>-Vitamina B:</b> se han descrito casos de ↓ de su absorción tras altas dosis de hidrastis.	<b>Controlar efectividad del tratamiento anticoagulante.</b>

**Tabla 7.** Interacciones de drogas vegetales con fármacos de síntesis reportadas por EMA, ESCOP y CPM. Grupo B: Sangre y Órganos Hematopoyéticos.

### 4.1.3. Interacciones de drogas vegetales grupo C: aparato cardiovascular

Las plantas seleccionadas en este grupo (**Tabla 8**) destacan por sus posibles interacciones con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, que podrían traducirse en un aumento del riesgo de hemorragias. Las evidencias disponibles son casos reportados de aumentos de INR o riesgos de sangrado, así como inhibiciones *in vitro* de factores de agregación plaquetaria. En el caso de la hoja de ginkgo (**Figura 12**) se han observado además efectos sobre glicoproteína-P o la isoenzima CYP3A4. Destacan también las drogas pertenecientes al subgrupo C03: Diuréticas, como la sumidad aérea de cola de caballo (**Figura 13**), por su potencial riesgo de desequilibrio electrolítico al asociarse a fármacos diuréticos.



Figura 12. Hojas de *Ginkgo biloba* L.

Foto: <http://phytomedchile.blogspot.com>



Figura 13. Partes aéreas de cola de caballo (*Equisetum arvense* L.)

Foto: <https://es.123rf.com>

**APARATO VASCULAR: C**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOPE	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>C01: COADYUVANTES TRATAMIENTO HIPERTENSIÓN</b>				
<b>OLIVO</b> <i>Olea europaea</i> L. ( <i>Oleaceae</i> ) Droga: Hoja	No se han descrito (EMA-HMPC, 2013).		<b>Antihipertensivos:</b> podría ↑ efectos	<b>-Controlar PA y función cardíaca,</b> valorar reajuste posológico del antihipertensivo.
<b>C03: DIURÉTICOS</b>				
<b>BARDANA</b> <i>Arctium lappa</i> L. ( <i>Compositae</i> ) Droga: Raíz y Hoja	No se han descrito (EMA-HMPC, 2010)		<b>Antidiabéticos:</b> podría ↑ efectos, dio lugar a reducción importante y prolongada de glucemia en estudios en animales.	Precaución si se asocia a <b>insulina o antidiabéticos orales.</b>
<b>ESPÁRRAGO</b> <i>Asparagus officinalis</i> L. ( <i>Asparagaceae</i> ) Droga: Raíz y rizoma			<b>ACOs:</b> podría ↓ sus efectos, por su contenido en Vitamina K.	Monitorizar <b>INR</b> si se asocia a ACOs.
<b>ORTIGA</b> <i>Urtica dioica</i> L. ( <i>Urticaceae</i> ) Droga: Hoja	No se han descrito (EMA-HMPC, 2010).	No se han descrito (ESCOPE, 2003).	<b>Ídem que Espárrago</b>	<b>Ídem que Espárrago</b>
<b>Todas las plantas medicinales pertenecientes a este subgrupo terapéutico:</b>	No se han descrito (EMA-HMPC, 2008)	No se han descrito (ESCOPE, 2003)	Podrían ↑ los efectos diuréticos de otros fármacos como <b>diuréticos del asa o tiazídicos.</b>	<b>Evitar asociar a diuréticos tiazídicos o del asa por riesgo de desequilibrio electrolítico.</b>
<b>ABEDUL, ACEBO, ACEDERA, ARENARIA, BARDANA, CARDO CORREDOR, CEREZO, COLA DE CABALLO, ESCROFULARIA, ESPARRAGO, ESTEVIA, GATUÑA, GRAMA DE LAS BOTICAS, HERNIARIA, HIGO CHUMBO, JUDIO, LEPIDIO, LEVISTICO, LICOPODIO, MAÍZ, MIJO DEL SOL, NEBEDA, ORTIGA, ORTOSIFÓN, PEREJIL, RUBIA, SANGUINARIA MENOR, VARA DE ORO, VELLISILLA, YEZGO, ZARZAPARRILLA.</b>				

Tabla 8. Interacciones de drogas vegetales con fármacos de síntesis reportadas por EMA, ESCOP y CPM. Grupo C: Aparato Cardiovascular.

**APARATO VASCULAR: C**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ES COP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>C04: MEJORADORES DE FUNCIONES COGNITIVAS</b>				
<b>GINKGO *</b> <i>Ginkgo biloba</i> L. ( <i>Ginkgoaceae</i> ) Droga: Hoja	- <b>Anticoagulantes, antiagregantes:</b> puede ↑ efectos. - <b>Glicoproteína P:</b> posible (-) a nivel intestinal. ↑ exposición a fármacos como <b>dabigatrán</b> (EMA-HMPC, 2014).	Sin interacciones con anticoagulantes en estudios clínicos controlados, aunque no es descartable (ES COP, 2003).	<b>Anticoagulantes y antiagregantes:</b> ↑ efectos por (-) del factor activador de plaquetas (PAF). Riesgo hemorragias.	- <b>Supervisar índices de coagulación</b> al iniciar tratamiento con <b>warfarina</b> o si cambia dosis o suspende <i>G. biloba</i> . -Precaución uso concomitantemente con <b>dabigatrán</b> .
<b>C05: TÓNICOS VENOSOS</b>				
<b>CASTAÑO DE INDIAS</b> <i>Aesculus hippocastanum</i> L. ( <i>Sapindaceae</i> ) Droga: Semilla, hoja y corteza	No se han descrito (EMA-HMPC, 2012).	No se han descrito (ES COP, 2003).	- <b>Antibióticos beta-lactámicos:</b> podrían ↑ la toxicidad de la escina. - <b>ACOs:</b> la escina podría ↑ efectos, riesgo de hemorragia.	Vigilar <b>INR</b> si se asocia a ACOs.
<b>MELILOTO</b> <i>Melilotus officinalis</i> Pall. ( <i>Fabaceae</i> ) Droga: Sumidad aérea	Se han descrito interacciones con <b>anticoagulantes</b> (EMA-HMPC, 2008).	<b>Anticoagulantes:</b> ↑ efectos (ES COP, 2003).	Notificados algunos casos con ↑ efecto de <b>ACOs</b> , probablemente por el contenido en <b>cumarinas</b> .	Debido al contenido variable en cumarinas, <b>evitar uso en pacientes anticoagulados</b> .
<b>C06: HIPOLIPEMIANTES</b>				
<b>AJO</b> <i>Allium sativum</i> L. * ( <i>Liliaceae</i> ) Droga: Bulbo		<b>Warfarina:</b> ↑ de INR observado en 2 casos (ES COP, 2003).	<b>Anticoagulantes:</b> ↑ INR comunicado en casos puntuales.	<b>Vigilar periódicamente el INR.</b>
<b>ALGARROBO</b> <i>Ceratonia siliqua</i> L. ( <i>Leguminosae</i> ) Droga: Fruto, semilla y corteza			La presencia de <b>mucilagos</b> podría retrasar la absorción oral de otros p.a. administrados conjuntamente.	Se aconseja <b>distanciar la toma</b> de otros p.a. al menos <b>2 h</b> .

Tabla 8. Continuación. \* Droga cuyas interacciones pueden estar influenciadas por polimorfismos genéticos.

### 4.1.4. Interacciones de drogas vegetales grupo G: aparato genitourinario y hormonas sexuales

En este grupo terapéutico fueron seleccionadas seis drogas (**Tabla 9**), algunas muy frecuentemente usadas como la soja (**Figura 14**), por la actividad estrogénica de sus isoflavonas, o el fruto de arándano rojo (**Figura 15**) por sus efectos a nivel del tracto urinario. Respecto a éste último, resultó de interés su posible interacción genotipodependiente con warfarina (Mou-Ze et al., 2015). También destaca la actividad dopaminérgica y estrogénica del fruto de sauzgatillo y su influencia en el efecto de fármacos que actúan sobre estas vías.

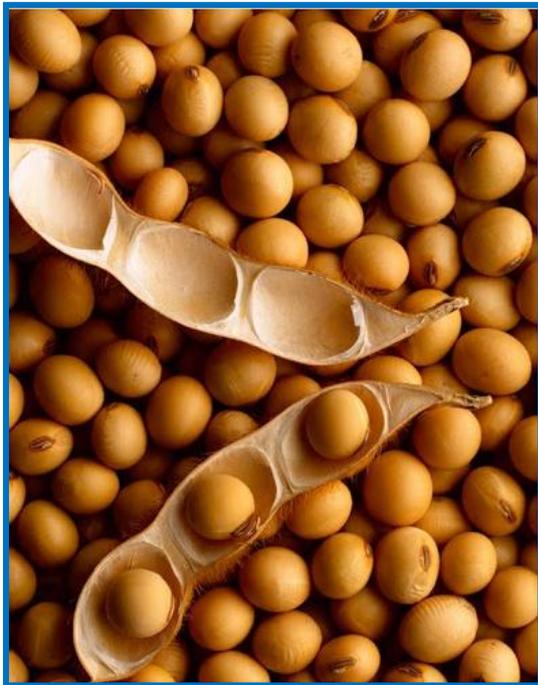


Figura 14. Semillas de soja (*Glycine max* (L.) Merr.)

Foto: [http:// http://semillaencasa.es/](http://semillaencasa.es/)



Figura 15. Fruto de Arándano rojo (*Vaccinium macrocarpon* Aiton)

Foto: [http:// www.farmaciaribera.es](http://www.farmaciaribera.es)

**GRUPO G: APARATO GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>G01: FITOESTRÓGENOS</b>				
<b>ALFALFA</b> <i>Medicago sativa</i> L. (Leguminosae) Droga: sumidad aérea			- <b>ACOs</b> : podría ↓ efectos anticoagulantes por su contenido en Vit. K - <b>Ciclosporina</b> : se notificó un posible caso de ↓ efectos. - <b>Antidiabéticos</b> : posible ↑ del efecto por sus efectos hipoglucemiantes.	-Monitorizar INR si se asocia a ACOs. -Evitar asociación con ciclosporina. -Precaución en diabéticos mal controlados
<b>SAUZGATILLO</b> <i>Vitex agnus-castus</i> L. (Lamiaceae) Droga: Fruto	- <b>Agonistas o antagonistas de dopamina, estrógenos y antiestrógenos</b> : no es descartable la interacción debido a sus posibles efectos dopaminérgicos y estrogénicos (EMA-HMPC, 2010).	No se han descrito. Es posible que la toma concomitante con <b>antagonistas dopaminérgicos</b> pueda ↓ el efecto de ambos (ESCOP, 2003).	- <b>Agonistas/antagonistas dopaminérgicos</b> : presenta compuestos con actividad dopaminérgica. Podría ↑ el riesgo de toxicidad por agonistas dopaminérgicos, o ↓ efecto de antagonistas dopaminérgicos. - <b>Agonistas/antagonistas estrogénicos</b> : presenta compuestos con actividad estrogénica. Podría ↑ el riesgo de toxicidad por agonistas estrogénicos, o ↓ el efecto de antagonistas estrogénicos.	Vigilar asociación con <b>agonistas/antagonistas dopaminérgicos y estrogénicos</b> .
<b>SOJA</b> <i>Glycine max</i> (L.) Merr. (Fabaceae) Droga: semilla (Isoflavonas)			- <b>Estrógenos y Tamoxifeno</b> : podría modificar sus efectos.	No asociar con <b>estrógenos</b> ni con <b>tamoxifeno</b> .

Tabla 9. Interacciones de drogas vegetales con fármacos de síntesis reportadas por EMA, ESCOP y CPM. Grupo G: Aparato Genitourinario y Hormonas sexuales.

**GRUPO G: APARATO GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>G03: ANTISÉPTICOS URINARIOS</b>				
<b>ARÁNDANO ROJO *</b>  <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton  (Ericaceae)  Droga: Fruto		En estudios clínicos se ha sugerido una posible interacción del jugo de arándano rojo con <b>warfarina</b> (↑ del efecto). Aunque la interacción se considera farmacocinéticamente muy poco probable, en un estudio se ha vinculado con la posibilidad de una interacción VKORC1 (subunidad 1 de la vit K epóxido reductasa) genotipodependiente, que aumentaría la sensibilidad de ciertos individuos a la warfarina (ESCOP, 2009).	No se han descrito.	La ingesta prolongada de preparados de arándano rojo podría producir nefrolitiasis por oxalato cálcico.
<b>GAYUBA</b>  <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng  (Ericaceae)  Droga: Hoja	No se han descrito (EMA-HMPC, 2011).	No se han descrito en estudios clínicos (ESCOP, 2012).	<b>AINEs:</b> podría ↑ el efecto ulcerogénico por su contenido en taninos.  Cualquier medicamento que acidifique la orina podría ↓ la efectividad de la gayuba.	No usar más de una semana, riesgo de <b>hepatotoxicidad</b> por efecto de las hidroquinonas.
<b>PLANTAS EMPLEADAS EN EL SÍNDROME PREMENSTRUAL</b>				
<b>ONAGRA</b> <i>Oenothera biennis</i> L. (Onagraceae) Droga: Aceite de semillas	No se han descrito (EMA-HMPC, 2018).		<b>-ACOs y AAPs:</b> posible del efecto por (-) la agregación plaquetaria.	-Precaución si se asocia a ACOs o AAPs.

Tabla 9. Continuación. \* Droga cuyas interacciones pueden estar influenciadas por polimorfismos genéticos.

### 4.1.5. Interacciones de drogas vegetales grupo M: aparato locomotor

Se seleccionaron 3 plantas medicinales en este grupo (**Tabla 10**), que destacan por sus posibles interacciones con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, ya que, en el caso de la corteza de sauce (**Figura 16**) o la sumidad florida de ulmaria (**Figura 17**), son usadas como antiinflamatorias por sus contenidos en derivados salicílicos. En el caso del fruto de cápsico (**Figura 18**), además de por su actividad trombolítica, su gran efecto rubefaciente vía tópica hace posible la interacción con otros fármacos aplicados simultáneamente en el mismo lugar.



**Figura 16. Corteza de sauce (*Salix alba* L.)**

Foto: <https://www.misohinutricion.com/>



**Figura 17. Sumidad florida de ulmaria (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.)**

Foto: <http://www.fitoterapia.net>



**Figura 18. Fruto de cápsico (*Capsicum annuum* L.)**

Foto: <http://www.fitoterapia.net>

**GRUPO M: APARATO LOCOMOTOR**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOPE	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>M01: ANTIINFLAMATORIOS</b>				
<b>SAUCE</b>  <i>Salix alba L.</i>  <i>(Salicaceae)</i>  Droga: Corteza	<b>Anticoagulantes:</b> puede ↑ su efecto, como los derivados cumarínicos (EMA-HMPC, 2009).	No se han descrito. Debido a su contenido en salicilatos, podría producir inhibición de la agregación plaquetaria (ESCOPE, 2003).	<b>-AINES:</b> la administración conjunta con salicilatos podría ↑ los efectos gastrolesivos.  <b>-Anticoagulantes y antiagregantes:</b> los salicilatos podrían ↑ sus efectos, debido a su actividad antiagregante plaquetaria. Riesgo de hemorragias  <b>-Inhibidores de la anhidrasa carbónica:</b> en niños, su asociación con salicilatos se ha asociado a la producción de acidosis metabólica.	-Evitar asociar a <b>AINES, ACOs e inhibidores de anhidrasa carbónica.</b> -Administrar <b>después de las comidas.</b>
<b>ULMARIA</b> <i>Filipendula ulmaria (L.) Maxim.</i> <i>(Rosaceae)</i> Droga: Sumidad florida	Ídem que SAUCE (EMA-HMPC, 2011).	No se han descrito. Por su contenido en derivados salicílicos, es probable la interacción con anticoagulantes o antiagregantes (ESCOPE, 2003).	Ídem que SAUCE.	Ídem que SAUCE.
<b>M02: RUBEFACIENTES</b>				
<b>CÁPSICO</b>  <i>Capsicum annum L.</i>  <i>(Solanaceae)</i>  Droga: Fruto		No aplicar simultáneamente, en el mismo lugar, con otros productos de aplicación tópica ( <b>rubefacientes o analgésicos</b> ) (ESCOPE, 2009).	<b>-ACOs, heparina y antiagregantes:</b> puede ↑ sus efectos por presentar actividad trombolítica. Riesgo de hemorragias.  <b>-AAS:</b> ↓ su biodisponibilidad si se administran concomitantemente, pudiendo ↓ sus efectos.	No usar más de dos días, ni aplicar en la misma zona hasta pasadas dos semanas de la última aplicación.

Tabla 10. Interacciones de drogas vegetales con fármacos de síntesis reportadas por EMA, ESCOP y CPM. Grupo M: Aparato Locomotor.

### 4.1.6. Interacciones de drogas vegetales grupo N: sistema nervioso

De las 8 drogas vegetales seleccionadas en este grupo (**Tabla 11**), las hipnóticas y sedantes, como las inflorescencias de tila (**Figura 19**), destacan por su potencial interacción con otros fármacos sedantes a nivel del sistema nervioso central, como benzodiazepinas, analgésicos opioides o antihistamínicos H1, a pesar de que las evidencias científicas son escasas. Mención aparte merece la sumidad de hipérico o hierba de San Juan (**Figura 20**), que es el fitomedicamento del que mayor número de interacciones se han reportado, debido a sus demostrados efectos sobre isoenzimas del citocromo P-450 como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19, además de sobre la glicoproteína-P; así como la sumidad aérea de espino blanco (**Figura 21**), por su actividad cardiotónica.



**Figura 19. Inflorescencias de tila (*Tilia cordata* Mill.)**

Foto: <http://www.rjb.csic.es/>



**Figura 20. Sumidad florida de hipérico (*Hypericum perforatum* L.)**

Foto: <http://svoflora.blogspot.com.es>



**Figura 21. Sumidad aérea de espino blanco (*Crataegus oxyacantha* L.)**

Foto: <http://www.plantasyhongos.es/>

**GRUPO N: SISTEMA NERVIOSO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>N02: HIPNÓTICOS Y SEDANTES</b>				
<b>AMAPOLA DE CALIFORNIA</b> <i>Eschscholtzia californica</i> Cham. ( <i>Papaveraceae</i> ) Droga: Sumidad aérea			<b>BZPs, analgésicos opioides y antiH1:</b> podría ↑ efectos sedantes.	No asociar con fármacos sedantes ni alcohol.
<b>AZAHAR</b> <i>Citrus aurantium</i> L. ( <i>Rutaceae</i> ) Droga: Flor			Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>	Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>
<b>ESPIÑO BLANCO</b> <i>Crataegus oxyacantha</i> L. ( <i>Rosaceae</i> ) Droga: sumidad florida		No se han descrito (ESCOP, 2003).	<b>-BZPs, analgésicos opioides y antiH1:</b> podría ↑ efectos sedantes <b>-Antihipertensivos:</b> podría ↑ efectos y riesgo de hipotensión. <b>-Digoxina:</b> podría ↑ efectos digitálicos <b>-Hipokalemiantes:</b> podrían potenciar la toxicidad del espino blanco.	-Extemar precauciones si se asocia a <b>BZPs, analgésicos opioides, antiH1 y antihipertensivos.</b> <b>-Evitar asociar a Digoxina y fcs hipokalemiantes.</b>
<b>MELISA</b> <i>Melissa officinalis</i> L. ( <i>Lamiaceae</i> ) Droga: Hoja	No se han descrito (EMA-HMPC, 2013).	No se han descrito (ESCOP, 2013).	Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>	Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>
<b>PASIFLORA</b> <i>Passiflora incarnata</i> L. ( <i>Passifloraceae</i> ) Droga: sumidad aérea	<b>Sedantes sintéticos:</b> aunque no hay datos clínicos sobre interacciones, no se recomienda uso concomitante excepto por prescripción médica (EMA-HMPC, 2007).	No se han descrito (ESCOP, 2003).	Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>	Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>

Tabla 11. Interacciones de drogas vegetales con fármacos de síntesis reportadas por EMA, ESCOP y CPM. Grupo N: Sistema Nervioso.

**GRUPO N: SISTEMA NERVIOSO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>N02: HIPNÓTICOS Y SEDANTES</b>				
<b>TILA</b> <i>Tilia cordata</i> Mill. (Malvaceae) Droga: Inflorescencias	No se han descrito (EMA-HMPC, 2013).		Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>	Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>
<b>VALERIANA</b> <i>Valeriana officinalis</i> L. (Caprifoliaceae) Droga: Raíz	Los datos sobre interacciones farmacológicas con otros medicamentos son muy limitados. No se ha observado interacción clínicamente relevante con los fármacos metabolizados por el CYP2D6, CYP3A4/5, CYP1A2 o CYP2E1. La combinación con <b>sedantes sintéticos</b> requiere supervisión médica (EMA-HMPC, 2006).	No se han descrito. A partir de investigaciones en voluntarios sanos se consideran improbables las interacciones clínicamente significativas con fármacos metabolizados por las enzimas CYP1A2, CYP3A4/5, CYP2D6 o CYP2E1 del citocromo P450 (ESCOP, 2009).	Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>	Idem que <b>AMAPOLA DE CALIFORNIA.</b>

Tabla 11. Continuación

**GRUPO N: SISTEMA NERVIOSO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ES COP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>N03: ANTIDEPRESIVOS</b>				
<p><b>HIPÉRICO *</b></p> <p><i>Hypericum perforatum</i> L.</p> <p>(Hypericaceae)</p> <p>Droga: sumidad florida</p>	<p>-Inductor de <b>CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19</b> y glicoproteína-P.</p> <p>-<b>Ciclosporina, Tacrolimus, Amprenavir, Indinavir</b> y otros inhibidores de proteasa, <b>Irinotecán</b> y <b>Warfarina</b>: contraindicado uso concomitante.</p> <p>-<b>Amitriptilina, Fexofenadina, BZPs, Metadona, Simvastatina, Digoxina, Finasterida</b>: puede ↓ concentración plasmática, se metabolizan a través del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o glicoproteína P.</p> <p>-<b>Anticonceptivos orales</b>: puede ↓ la concentración plasmática, con ↑ del <b>sangrado intermenstrual</b> y ↓ de seguridad en el control de la natalidad.</p> <p>-<b>Antidepresivos, como ISRS (sertralina, paroxetina, nefazodona), buspirona o triptanes</b>: puede ↑ los efectos serotoninérgicos (EMA-HMPC, 2009).</p>	<p>Se han descrito diversas interacciones:</p> <p>-<b>Antidepresivos</b>: síndrome serotoninérgico.</p> <p>-<b>Ciclosporina, indinavir, antirretrovirales inhibidores de la proteasa y transcriptasa, anticoagulantes (fenprocumón, warfarina), teofilina y digoxina</b>: ↓ de niveles plasmáticos</p> <p>-<b>Anticonceptivos orales</b>: la posible interacción no se ha evidenciado clínicamente (ES COP, 2003).</p>	<p>Se muestran interacciones con multitud de fármacos:</p> <p><b>ACOs, anticonceptivos orales, iMAOs, ISRS, ciclosporina, digoxina, tiazidas, fenitoína, inhibidores de transcriptasa inversa y proteasa, inmunosupresores, irinotecán, metadona, midazolam, piroxicam, quinolonas, reserpina, rivaroxabán, sulfamidas, teofilina, tetraciclinas, topotecán, triptanes.</b></p>	<p>-La actividad enzimática elevada se normaliza <b>una semana después</b> de la suspensión del tratamiento.</p> <p>-Las mujeres que usan anticonceptivos orales deben tomar <b>medidas anticonceptivas adicionales</b>.</p> <p>-Los pacientes que toman otros medicamentos deben <b>consultar a un médico o farmacéutico</b> antes de tomar hipérico</p> <p>-En pacientes tratados con otros fármacos, <b>evitar la suspensión brusca del tratamiento</b> sin consejo médico.</p> <p>-<b>Evitar exposición solar</b> durante el tratamiento. <b>Fotoprotección</b> .</p>

Tabla 11. Continuación. \* Droga cuyas interacciones pueden estar influenciadas por polimorfismos genéticos.

### 4.1.7. Interacciones de drogas vegetales grupo R: aparato respiratorio y grupo V: sistema inmune

Se seleccionaron 7 drogas pertenecientes a plantas del Grupo R: aparato respiratorio. Las drogas vegetales incluidas en este grupo (**Tabla 12**) presentan mecanismos de interacción diversos, ya sean de tipo farmacocinético, como en el caso de la raíz de altea o malvavisco (**Figura 22**), o de tipo farmacodinámico, como en el caso del aceite esencial de Eucalipto (**Figura 23**). En cuanto al Grupo V: sistema inmune, solo se incluyen dos drogas (**Tabla 13**), destacando la raíz y sumidad florida de equinácea (**Figura 24**), por su potencial interacción con fármacos inmunosupresores (Ciclosporina, Tacrolimus y corticoides entre otros).



Figura 22. Raíz de altea (*Althaea officinalis* L.)

Foto: <https://ecocosas.com/>



Figura 23. Aceite esencial de eucalipto (*Eucalyptus globulus* Labill.)

Foto: <http://miherbolarioonline.com/>

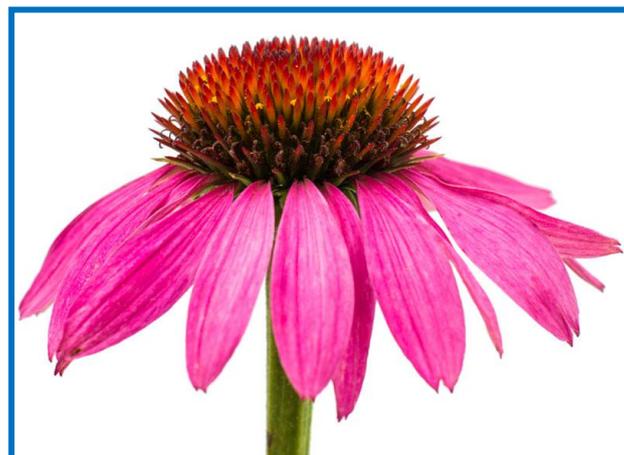


Figura 24. Sumidad florida de equinácea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.)

Foto: <http://echinacea.es>

**GRUPO R: APARATO RESPIRATORIO**

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>R02: ANTITUSIVOS</b>				
<b>AMAPOLA</b> <i>Papaver rhoeas</i> L. ( <i>Papaveraceae</i> ) Droga: Pétalo			<b>BZPs, analgésicos opioides y antiH1:</b> podría ↑ efectos sedantes.	<b>Precaución si se asocia a fcos sedantes del SNC.</b>
<b>MALVAVISCO</b> <i>Althaea officinalis</i> L. ( <i>Malvaceae</i> ) Droga: Raíz	No se han descrito (EMA- HMPC, 2009).	↓ <b>absorción de fcos</b> administrados simultáneamente (ESCOP, 2003).	Al ser muy rica en <b>mucílagos</b> podría retrasar y/o ↓ absorción intestinal de fcos. administrados conjuntamente.	<b>Distanciar las tomas</b> de otros fcos orales.
<b>MALVA</b> <i>Malva sylvestris</i> L. ( <i>Malvaceae</i> ) Droga: Flor		No se han descrito (ESCOP, 2009).	Ídem que <b>MALVAVISCO</b> .	Ídem que <b>MALVAVISCO</b> .
<b>R03: EXPECTORANTES Y MUCOLÍTICOS</b>				
<b>EUCALIPTO</b> <i>Eucalyptus globulus</i> Labill. ( <i>Myrtaceae</i> ) Droga: aceite esencial	No se han descrito (EMA- HMPC, 2013).	<b>Enzimas microsoma hepático:</b> <i>In vitro</i> e <i>in vivo</i> puede inducir su actividad. Puede ↓ actividad de otros fcos (ESCOP, 2003).	Es <b>inductor de enzimas hepáticas</b> . Posibles interacciones con fármacos eliminados por metabolismo hepático.	Posible <b>hepatotoxicidad</b> y <b>neurotoxicidad</b> . No usar prolongadamente.
<b>MARRUBIO</b> <i>Marrubium vulgare</i> L. ( <i>Lamiaceae</i> ) Droga: sumidad aérea	No se han descrito (EMA- HMPC, 2013).	<b>Glibenclamida:</b> en ensayo clínico su consumo se vinculó con síntomas leves de náuseas, sequedad bucal o salivación, y mareos (ESCOP, 2013).	No se han descrito.	Tomar <b>media hora antes de las comidas</b> .
<b>R04: ANTICATARRALES</b>				
<b>SAÚCO</b> <i>Sambucus nigra</i> L. ( <i>Adoxaceae</i> ) Droga: Fruto	Teóricamente podría interferir con <b>terapia inmunosupresora</b> por su posible actividad inmuno_ estimulante (EMA-HMPC, 2013).		No se han descrito.	No prolongar el tratamiento más de una semana.
<b>TUSÍLAGO</b> <i>Tussilago fáfara</i> L. ( <i>Compositae</i> ) Droga: Hoja			Es rica en <b>mucílagos</b> , podría retrasar y/o ↓ absorción intestinal de fcos administrados conjuntamente.	<b>Distanciar las tomas</b> de otros fcos orales.

Tabla 12. Interacciones de drogas vegetales con fármacos de síntesis reportadas por EMA, ESCOP y CPM. Grupo R: Aparato Respiratorio.

## GRUPO V: SISTEMA INMUNE

FITOMEDICAMENTO (Planta, especie, familia y droga)	EMA	ESCOP	Catálogo Plantas Medicinales	Consejos al paciente
<b>V01: PLANTAS INMUNOMODULADORAS</b>				
<b>EQUINÁCEA</b> <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench. (Asteraceae) * Droga: raíz y sumidad aérea	No se han descrito (EMA- HMPC, 2009).	No se han descrito en estudios clínicos. Se han observado efectos suaves <i>in vitro</i> sobre las enzimas CYP1A2 y CYP3A4 del cit-P450 (ESCOP, 2009).	Podría ↓ los efectos clínicos de <b>inmunosupresores</b> como <b>corticoides, ciclosporina, sirolimus, o tacrolimus.</b>	Evitar asociación con <b>inmunosupresores</b> y fármacos <b>hepatotóxicos</b> como <b>Metotrexato.</b>
<b>PELARGONIUM</b> <i>Pelargonium sidoides</i> DC. (Geraniaceae) Droga: Raíz	No se han descrito (EMA-HMPC, 2012).		<b>ACOs:</b> podría ↑ sus efectos	-Evitar asociación con <b>ACOs.</b>

Tabla 13. Interacciones de drogas vegetales con fármacos de síntesis reportadas por EMA, ESCOP y CPM. Grupo V: Sistema inmune. \* Droga cuyas interacciones pueden estar influenciadas por polimorfismos genéticos.

### 4.1.8. Interacciones entre drogas vegetales y agentes antineoplásicos orales

Como se ha comentado en la introducción del presente trabajo, los pacientes con cáncer suponen un grupo especial de población en cuanto al riesgo de interacciones entre plantas medicinales y otros fármacos, debido al auge en el consumo de productos fitoterápicos por parte de los mismos, así como por el estrecho margen terapéutico que presentan los Agentes Antineoplásicos Orales (OAA) (Carcelero et al. 2013; Haefeli y Carls 2014). Recientes revisiones han mostrado un importante número de interacciones farmacológicas entre drogas vegetales y OAA (Collado et al., 2016) que se muestran a continuación (**Tabla 14**), como por ejemplo con la hoja de té verde (**Figura 25**) o el rizoma de jengibre (**Figura 26**).



**Figura 25. Hojas de té verde (*Camellia sinensis* (L.)Kuntze.)**

Foto: <https://es.123rf.com>



**Figura 26. Rizoma de jengibre (*Zingiber officinale* Roscoe)**

Foto: <https://plantamus.com/>

## Resultados

DROGA VEGETAL	FÁRMACO	RESULTADO DE LA INTERACCIÓN	GRADO DE SEVERIDAD
<b>RAÍZ DE ASTRAGALO</b> <i>Astragalus membranaceus</i> (Fisch.) Bunge (Leguminosae)	<b>CICLOFOSFAMIDA</b>	Podría ↓ la inmunosupresión inducida por ciclofosfamida	ND
<b>RIZOMA DE CIMICIFUGA</b> <i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt. (Ranunculaceae)	<b>MERCAPTOPURINA</b>	Podría ↓ su efectividad inmunosupresora	2
<b>RAÍZ DE EQUINACEA</b> <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench. (Compositae)	<b>ETOPOSIDO</b>	Podría ↑ la exposición	1
<b>BULBO DE AJO</b> <i>Allium sativum</i> L. (Liliaceae)	<b>ANAGRELIDA</b>	Podría ↑ el riesgo de sangrado	2
<b>RAÍZ DE GINSENG</b> <i>Panax ginseng</i> CA Mey. (Araliaceae)	<b>IMATINIB</b>	Podría ↑ el riesgo de hepatotoxicidad	1
	<b>PROCARBAZINA</b>	Podría producir insomnio, temblor, dolor de cabeza, agitación y empeoramiento de la depresión	2
<b>HOJA DE TE VERDE</b> <i>Camellia sinensis</i> (L.)Kuntze. (Theaceae)	<b>TAMOXIFENO</b>	Podría ↑ la biodisponibilidad	ND
<b>RIZOMA DE JENGIBRE</b> <i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Zingiberaceae)	<b>ANAGRELIDA</b>	Podría ↑ el riesgo de sangrado	ND

**Tabla 14. Interacciones entre drogas vegetales y Agentes Antineoplásicos Orales (OAA)** (Carcelero et al., 2013; Nowack, 2008; Klasco, 2012; EMA: Summary of Product Characteristics, 2015; Zhou et al., 2009). Grado de severidad de la interacción:

1. "Importante": podría causar la muerte o requerir una intervención médica para minimizar efectos adversos graves.
  2. "Moderada": podría agravar el estado de salud del paciente o requerir una modificación de la terapia.
  3. "Leve": no requiere una modificación importante de la terapia.
- ND: no se dispone de datos sobre la gravedad de la interacción.

## Resultados

DROGA VEGETAL	FÁRMACO	RESULTADO DE LA INTERACCIÓN	GRADO DE SEVERIDAD
SUMIDAD DE HIPÉRICO <i>Hypericum perforatum</i> L. ( <i>Hypericaceae</i> )	ABIRATERONA	Podría ↓ las concentraciones plasmáticas	1
	AFATINIB	Podría ↓ la exposición	1
	AXITINIB	Podría ↓ la exposición	1
	CRIZOTINIB	Podría ↓ las concentraciones plasmáticas	1
	CICLOFOSFAMIDA	Podría ↓ la efectividad	1
	DABRAFENIB	Podría ↓ la exposición	1
	DASATINIB	Podría ↓ las concentraciones plasmáticas	1
	ENZALUTAMIDA	Podría ↓ las concentraciones plasmáticas	1
	ERLOTINIB	Podría ↓ la exposición	1
	ETOPOSIDO	Podría ↓ la efectividad	1
	EVEROLIMUS	Podría ↓ la exposición	1
	EXEMESTANO	Podría ↓ la exposición	1
	GEFITINIB	Podría ↓ las concentraciones plasmáticas	1
	IDELALISIB	Podría ↓ la exposición	1
	IMATINIB	Podría ↓ el aclaramiento	1
	LAPATINIB	Podría ↓ la exposición o concentraciones plasmáticas	1
	MEDROXIPROGESTERONA	Podría ↓ la concentración plasmática de estrógenos y la efectividad anticonceptiva	2
	NILOTINIB	Podría ↓ las concentraciones plasmáticas	1
	PAZOPANIB	Podría ↓ la exposición	1
	POMALIDOMIDA	Podría ↓ la exposición	1
	PROCARBAZINA	Podría ↑ el riesgo de síndrome serotoninérgico y/o el riesgo de crisis hipertensivas	1
	REGORAFENIB	Podría ↓ las concentraciones plasmáticas	1
	RUXOLITINIB	Podría ↓ la exposición	2
	SORAFENIB	Podría ↓ las concentraciones plasmáticas	1
	SUNITINIB	Podría ↓ las concentraciones plasmáticas	1
	TAMOXIFENO	Podría ↓ la efectividad	1
VANDETANIB	Podría ↓ la exposición o concentraciones plasmáticas	1	
VEMURAFENIB	Podría ↓ la exposición	1	

Tabla 14. Continuación

#### 4.1.9. Influencia de los polimorfismos genéticos en el resultado de interacciones entre drogas vegetales y fármacos

De todas las especies vegetales seleccionadas en esta revisión, un total de 6 drogas han sido previamente estudiadas mediante ensayos clínicos por producir resultados en la interacción con fármacos sintéticos dependientes de polimorfismos genéticos (**Tabla 15**). Los genes implicados en estas diferencias son en su mayoría los que codifican isoenzimas del citocromo P-450, distinguiéndose por lo general un genotipo mayoritario (“wild-type”) y un genotipo expresado con menor frecuencia. Las diferencias entre éstos residen básicamente en la actividad metabólica desarrollada por las enzimas que codifican, de ahí la denominación de “Extensive metabolizer” (aquellos que presentan una alta actividad enzimática) y “Poor metabolizer” (los que presentan una baja actividad enzimática). Consecuentemente, el efecto de inducción o inhibición enzimática será diferente en los distintos genotipos. También destacan los polimorfismos en el gen VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, Subunit 1), que codifica dicha enzima, y que resulta clave en el proceso de la coagulación sanguínea, por lo que sus variantes polimórficas están implicadas en interacciones con fármacos anticoagulantes.



Figura 27. Drogas como el bulbo de ajo, la sumidad de hipérico o la hoja de ginkgo presentan interacciones con fármacos dependientes de polimorfismos genéticos.

## Resultados

DROGA VEGETAL	FÁRMACO	GEN	POLIMORFISMOS	EFFECTOS EN LA INTERACCIÓN
<b>BULBO DE AJO</b>	<b>WARFARINA</b>	VKORC1	Alelos C>C (" <i>wild-type</i> ") Alelos C>T y T>T (" <i>less functional variants</i> ")	Los pacientes con genotipo VKORC1 C>C mostraron aumento significativo de la EC <sub>50</sub> de S-warfarina al administrarse conjuntamente con bulbo de ajo (Mohammed et al., 2008).
<b>JUGO DE ARÁNDANO ROJO</b>	<b>WARFARINA</b>	VKORC 1	Alelos C>C (" <i>wild-type</i> ") Alelos C>T y T>T (" <i>less functional variants</i> ")	Los pacientes con genotipo VKORC1 C>T y T>T tuvieron una reducción significativa de la EC <sub>50</sub> de S-warfarina (22% y 11% respectivamente) cuando se administró conjuntamente warfarina y jugo de arándano rojo (Mohammed et al., 2008).
<b>HOJA DE GINKGO</b>	<b>OMEPRAZOL</b>	CYP2C19	"Extensive metabolizer" homocigótico (1*/1*) "Extensive metabolizer" heterocigótico (1*/2*) "Poor metabolizer" (2*/2*)	Tras administrar hoja de ginkgo, los descensos en el valor de AUC de omeprazol fueron del 42%, 27% y 40% en los genotipos 1*/1*, 1*/2* y 2*/2*, mientras que el incremento en la concentración plasmática del metabolito inactivo hidroxioimeprazol fue del 38%, 100% y 232% respectivamente (Yin et al., 2004)
<b>RAÍZ DE EQUINÁCEA</b>	<b>DEXTROMETORFANO</b>	CYP2D6	"Extensive metabolizer" "Poor metabolizer"	La raíz de equinácea incrementó el AUC de dextrometorfano un 42% y su vida media un 31% en el genotipo "Poor metabolizer", mientras que en el genotipo "Extensive metabolizer" no se observaron cambios (Gorski et l., 2004).
<b>FRUTO DE CARDO MARIANO (SILIMARINA)</b>	<b>LOSARTÁN</b>	CYP2C9	CYP2C9 1*/1* CYP2C9 1*/3*	El AUC de losartán aumentó significativamente tras tratamiento con silimarina en el genotipo 1*/1*, así como disminuyó el AUC del metabolito activo E-3174 (Han et al., 2009).

Tabla 15. Interacciones entre fitomedicamentos y fármacos de síntesis dependientes de polimorfismos genéticos.

## Resultados

DROGA VEGETAL	FÁRMACO	GEN	POLIMORFISMOS	EFFECTOS EN LA INTERACCIÓN
SUMIDAD DE HIPÉRICO	NIFEDIPINO	PXR CYP3A4	Haplotipos de PXR: H1 y H2	La administración de hipérico se produjo un mayor aumento de la actividad metabólica de CYP3A4 en el genotipo H1/H1 que en los H1/H2 y H2/H2, con un aumento en el AUC del metabolito dehidronifedipino del 106,7%, 20,2% y 33% respectivamente (Wang et al., 2009).
	GLICLAZIDA	CYP2C9	1*/1* 1*/2* 2*/2* 1*/3*	La sumidad de hipérico aumentó significativamente el aclaramiento aparente de gliclazida hasta un 50%, pero en los genotipos de CYP2C9 portadores del alelo 2*, el incremento fue ligeramente menor (Xu et al., 2008).
	VORICONAZOL	CYP2C19	1*/1* 1*/2* 2*/2*	El AUC de voriconazol disminuyó un 59%, con un aumento del aclaramiento de 144% tras la administración prolongada de hipérico. Los genotipos portadores del alelo 2* tuvieron un menor aclaramiento (Rengelshausen et al., 2005).
	OMEPRAZOL	CYP2C19	1*/1* 2*/2* 2*/3*	La sumidad de hipérico produjo un aumento mayor de la actividad de CYP2C19 en genotipo "wild-type" (1*/1*) que en los "poors metabolizers" (2*/2* y 2*/3*), por lo que produce una disminución en los niveles de omeprazol de manera genotipodependiente (Wang et al., 2004).
	FENITOÍNA	CYP2C19	1*/1* 2*/2* 2*/3*	La sumidad de hipérico produjo un aumento significativo en la excreción de metabolitos de fenitoína en genotipo 1*/1* en comparación con 2*/2* y 2*/3* (Wang et al., 2004).

Tabla 15. Continuación.

#### 4.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO EN OFICINAS DE FARMACIA

El número total de cuestionarios recogidos fue de 270, de los cuales 18 fueron excluidos al estar incompletos algunos de los datos que se solicitaban. Los cuestionarios fueron realizados por los pacientes en las diferentes Oficinas de Farmacia que han participado en el estudio según se explica en el apartado de Material y Métodos, quedando la siguiente distribución (**Tabla 16**):

Nº de Farmacia	Cuestionarios recogidos	Cuestionarios excluidos	Total Cuestionarios incluidos
001	22	2	20
002	21	1	20
003	22	2	20
004	33	0	33
005	11	1	10
006	8	0	8
007	2	0	2
008	23	2	21
009	25	2	23
010	29	2	27
011	21	2	19
012	6	1	5
013	22	2	20
014	12	1	11
015	13	0	13
TOTAL	270	17	252

**Tabla 16. Distribución de los pacientes propuestos para el estudio.**

Como se explicó en el apartado de Material y Métodos, las variables que han sido evaluadas en el estudio se clasifican en variables independientes y variables dependientes (**Tabla 17**).

CLASIFICACIÓN	TIPO DE VARIABLE	NOMBRE DE VARIABLE	
VARIABLES INDEPENDIENTES	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	Edad	
		Sexo	
		Nivel de estudios	
	VARIABLES CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS	Problemas de salud	
		Nombre de PM: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Actividad farmacológica de PM</li> <li>✓ Grupo Terapéutico de PM</li> <li>✓ Tipo de registro de PM</li> </ul>	
		Frecuencia de consumo de PM	
		A quién pide consejo sobre PM	
		Lugar de adquisición de PM	
		Motivo de consumo de PM	
		Eficacia tratamiento con PM	
		RAM o alergias	
		Consumo de otros fármacos: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Polimedicados</li> <li>✓ PM y fármacos con misma indicación</li> </ul>	
		VARIABLE DE INTERACCIÓN POTENCIAL	
		VARIABLE DEPENDIENTE	Interacción potencial entre PM y fármaco

**Tabla 17. Variables evaluadas en el estudio.**

## 4.2.1. Variables Independientes

### 4.2.1.1. Variables sociodemográficas

Tal y como se ha indicado en la Tabla 17, las variables sociodemográficas que se han analizado en la población de estudio son el sexo, la edad, y el nivel de estudios, y los resultados se muestran a continuación (**Tablas 18 y 19**).

La mayoría de los participantes (80%) fueron mujeres de entre 20-50 años y 50-70 años, y más del 40 % de la población de estudio indicó tener un nivel de estudios de graduado escolar.

Franja etaria (años)	Hombres	Mujeres
<20	4	6
20-50	21	81
50-70	14	83
>70	11	32
Total	50 (20%)	202 (80%)

Tabla 18. Distribución de la población de estudio según edad y sexo

Nivel educativo	Frecuencia absoluta		Frecuencia relativa	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<b>Básicos (Graduado escolar)</b>	15	90	5,95%	35,71%
<b>Intermedios (Bachillerato)</b>	12	57	4,76%	22,62%
<b>Superiores (Est. Universitarios)</b>	23	55	9,13%	21,82%

Tabla 19. Distribución de la población de estudio según el nivel de estudios

### 4.2.1.2. Variables clínicas y farmacológicas

Las variables clínicas y farmacológicas que se determinaron fueron: problemas de salud, Nombre de PM, Actividad farmacológica de PM, Tipo de registro de PM, Grupo terapéutico de PM, Frecuencia de consumo de PM, A quién pide consejo, Lugar de adquisición de PM, Motivo de consumo de PM, Eficacia tratamiento con PM, RAM o alergias, Consumo de otros fármacos, Polimedición y PM y fármacos con misma indicación. Los resultados se muestran a continuación:

#### 4.2.1.2.1. Problemas de salud

En primer lugar se han determinado los principales problemas de salud que padecen los participantes del estudio, mostrándose en la **Tabla 20** y **Figura 28**. En los hombres destacan la Hipertensión arterial (HTA) (46%), la Diabetes (26%) y la Hipercolesterolemia (28%), mientras que en las mujeres, además de la HTA (43%), hay un porcentaje importante que declaró sufrir de insomnio (35%) y estreñimiento (28%).

PROBLEMAS DE SALUD	% DE HOMBRES	% DE MUJERES
HIPERTENSION	46	43,07
DIABETES	26	10,39
HIPERCOLESTEROLEMIA	28	20,29
OBESIDAD	16	8,41
HIPOTIROIDISMO	8	11,38
ENF. RESPIRATORIA	6	7,92
INSOMNIO	20	35,14
DEPRESION	2	13,86
ESTREÑIMIENTO	18	28,22
ARTROSIS	14	19,80

Tabla 20. Problemas de salud más frecuentes en la población de estudio.

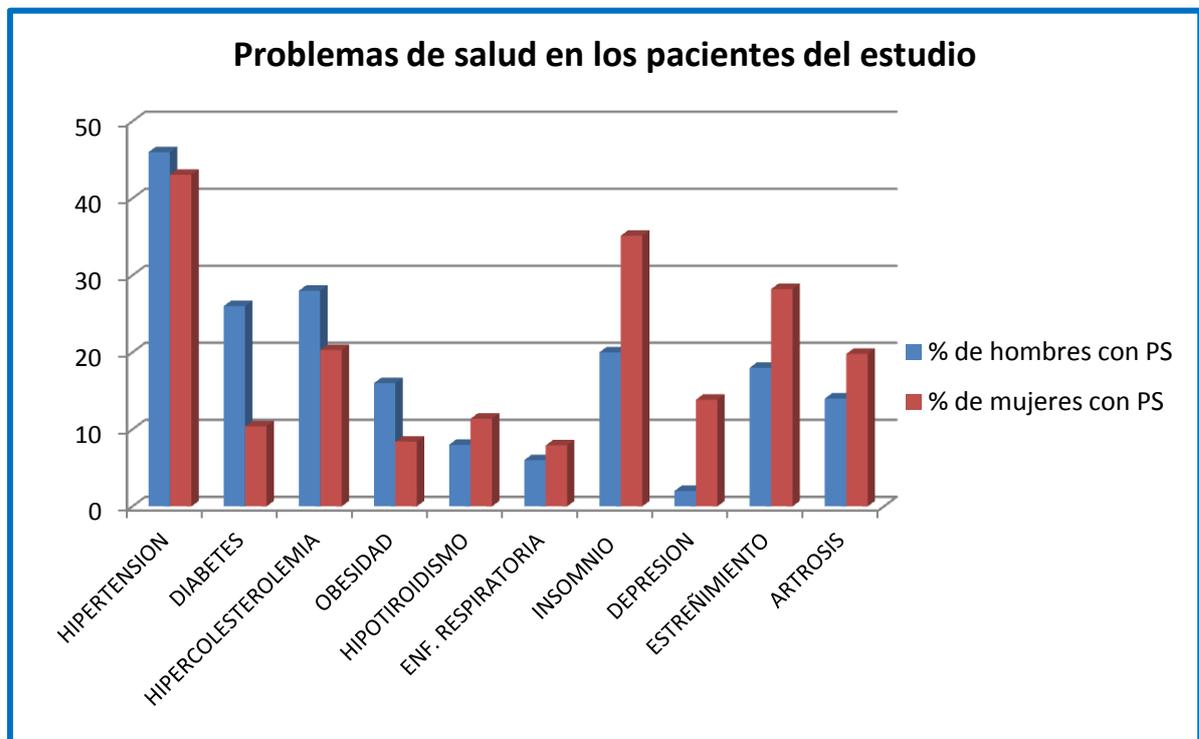


Figura 28. Problemas de salud más frecuentes en la población de estudio.

### 4.2.1.2.2. Plantas medicinales consumidas

Se han identificado las plantas medicinales que consumen los pacientes del estudio, y a partir de esta información se obtuvo la Actividad farmacológica, el Grupo Terapéutico de la Clasificación de Plantas Medicinales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, y el Tipo de Registro sanitario de los productos a base de PM.

Un total de 65 plantas medicinales fueron identificadas entre los participantes del estudio, siendo la Tila (*Tilia cordata* Mill.) (11,1%), el Aloe Vera (*Aloe ferox* M.) (15,5%) y la valeriana (*Valeriana officinalis* L.) (25,8%) las más consumidas por los mismos (**Tabla 21 y Figura 29**). En cuanto a la distribución según su actividad farmacológica, las PM con actividad hipnótica y sedante fueron las más frecuentes (37,3 %), seguidas de las laxantes (20 %) (**Tabla 22 y Figura 30**). Fijándonos en los grupos terapéuticos, las plantas con actividad sobre el aparato digestivo (42,2 %) y sobre el sistema nervioso (37,9 %) han sido las más habituales en el estudio (**Figura 31**).

Analizando el tipo de registro sanitario (**Figura 32**), la gran mayoría de ellos (83 %) están catalogados como “Producto Tradicional a base de Plantas Medicinales” o bien como “Complementos Alimenticios”. Sólo en el 17 % de los casos se trata de productos fitoterápicos registrados como Especialidad Farmacéutica, ya sea como MTPs, Medicamentos publicitarios o Medicamentos sujetos a prescripción médica.

Todos estos datos se han analizado separando sexos, pero no se encontraron diferencias significativas.

## Resultados

Nombre común	Planta medicinal	Nº de pacientes	% de pacientes
AJO	<i>Allium sativum</i> L.	4	1,6
ALCACHOFA	<i>Cynara scolymus</i> L.	7	2,8
ALOE VERA	<i>Aloe ferox</i> M., <i>Aloe barbadensis</i> M.	39	15,5
AMAPOLA CALIFORNIA	<i>Eschscholtzia californica</i> Cham.	11	4,4
ANIS VERDE	<i>Pimpinella anisum</i> L.	1	0,4
ARANDANO ROJO	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton	11	4,4
ARNICA	<i>Arnica montana</i> L.	1	0,4
AZAHAR	<i>Citrus aurantium</i> L.	1	0,4
BOLDO	<i>Peumus boldus</i> M.	4	1,6
CARBON VEGETAL		2	0,8
CARDO MARIANO	<i>Silybum marianum</i> L.	2	0,8
CASCARA SAGRADA	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	8	3,2
CHIA	<i>Salvia hispanica</i> L.	2	0,8
CHITOSAN		5	2,0
CIRUELA	<i>Prunus domestica</i> L.	4	1,6
COLA DE CABALLO	<i>Equisetum arvense</i> L.	16	6,3
DIENTE DE LEON	<i>Taraxacum officinale</i> Weber	1	0,4
EQUINACEA	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.	7	2,8
ESPINO BLANCO	<i>Crataegus oxyacantha</i> L.	16	6,3
ESTEVIA	<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni	1	0,4
FENOGRECO	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	1	0,4
FRANGULA	<i>Rhamnus frangula</i> L.	5	2,0
FRESNO	<i>Fraxinus excelsior</i> L.	1	0,4
FUCUS	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	6	2,4
FUMARIA	<i>Fumaria officinalis</i> L.	1	0,4
GANODERMA	<i>Ganoderma lucidum</i> C.	2	0,8
GARCINIA CAMBOGIA	<i>Garcinia gummi-gutta</i> (L.) Roxb	5	2,0
GAYUBA	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng	1	0,4
GENCIANA	<i>Gentiana lutea</i> L.	1	0,4
GINKGO	<i>Ginkgo biloba</i> L.	4	1,6
GINSENG	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey	5	2,0
GRINDELIA	<i>Grindelia robusta</i> Nutt.	4	1,6
GUARANA	<i>Paullinia cupana</i> Kunth	1	0,4
HARPAGOFITO	<i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC	2	0,8
HELICRISO	<i>Helichrysum stoechas</i> (L.) Moench	4	1,6
HIBISCO	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	1	0,4
HINOJO	<i>Foeniculum vulgare</i> M.	12	4,8
HIPERICO	<i>Hypericum perforatum</i> L.	1	0,4
JALEA REAL		1	0,4

Tabla 21. Plantas medicinales consumidas por los participantes del estudio, mostrando frecuencia absoluta y frecuencia relativa.

Nombre común	Planta medicinal	Nº de pacientes	% de pacientes
LEVADURA ARROZ ROJO	<i>Monascus purpureus</i> W.	5	2,0
LLANTEN	<i>Plantago major</i> L.	4	1,6
MACA	<i>Lepidium meyenii</i> Walp.	1	0,4
MALVA	<i>Malva sylvestris</i> L.	1	0,4
MALVAVISCO	<i>Althaea officinalis</i> L.	4	1,6
MANZANILLA COMÚN	<i>Matricaria chamomila</i> L.	13	5,2
MANZANILLA AMARGA	<i>Santolina chamaecyparissus</i> L.	1	0,4
MELISA	<i>Melissa officinalis</i> L.	7	2,8
MENTA	<i>Mentha x piperita</i> L.	6	2,4
ONAGRA	<i>Oenothera biennis</i> L.	3	1,2
ORTOSIFON	<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.	1	0,4
PASIFLORA	<i>Passiflora incarnata</i> L.	25	9,9
PELARGONIUM	<i>Pelargonium sidoides</i> DC.	1	0,4
PIÑA	<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	1	0,4
PLANTAGO	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	5	2,0
REGALIZ	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	4	1,6
RODIOLA	<i>Rhodiola rosea</i> L.	1	0,4
ROIBOOS	<i>Aspalathus linearis</i> (Burm.f.) R.Dahlgren	2	0,8
RUSCUS	<i>Ruscus aculeatus</i> L.	1	0,4
SEN	<i>Cassia angustifolia</i> Vahl.	19	7,5
SOJA	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	2	0,8
TE NEGRO	<i>Camellia sinensis</i> L.	1	0,4
TE ROJO	<i>Camellia sinensis</i> L.	3	1,2
TE VERDE	<i>Camellia sinensis</i> L.	11	4,4
TILA	<i>Tilia cordata</i> Mill.	29	11,5
TOMILLO	<i>Thymus vulgaris</i> L.	2	0,8
VALERIANA	<i>Valeriana officinalis</i> L.	65	25,8
VARA DE ORO	<i>Solidago virgaurea</i> L.	1	0,4
ZARAGATONA	<i>Plantago psyllium</i> L.	1	0,4

Tabla 21. Continuación

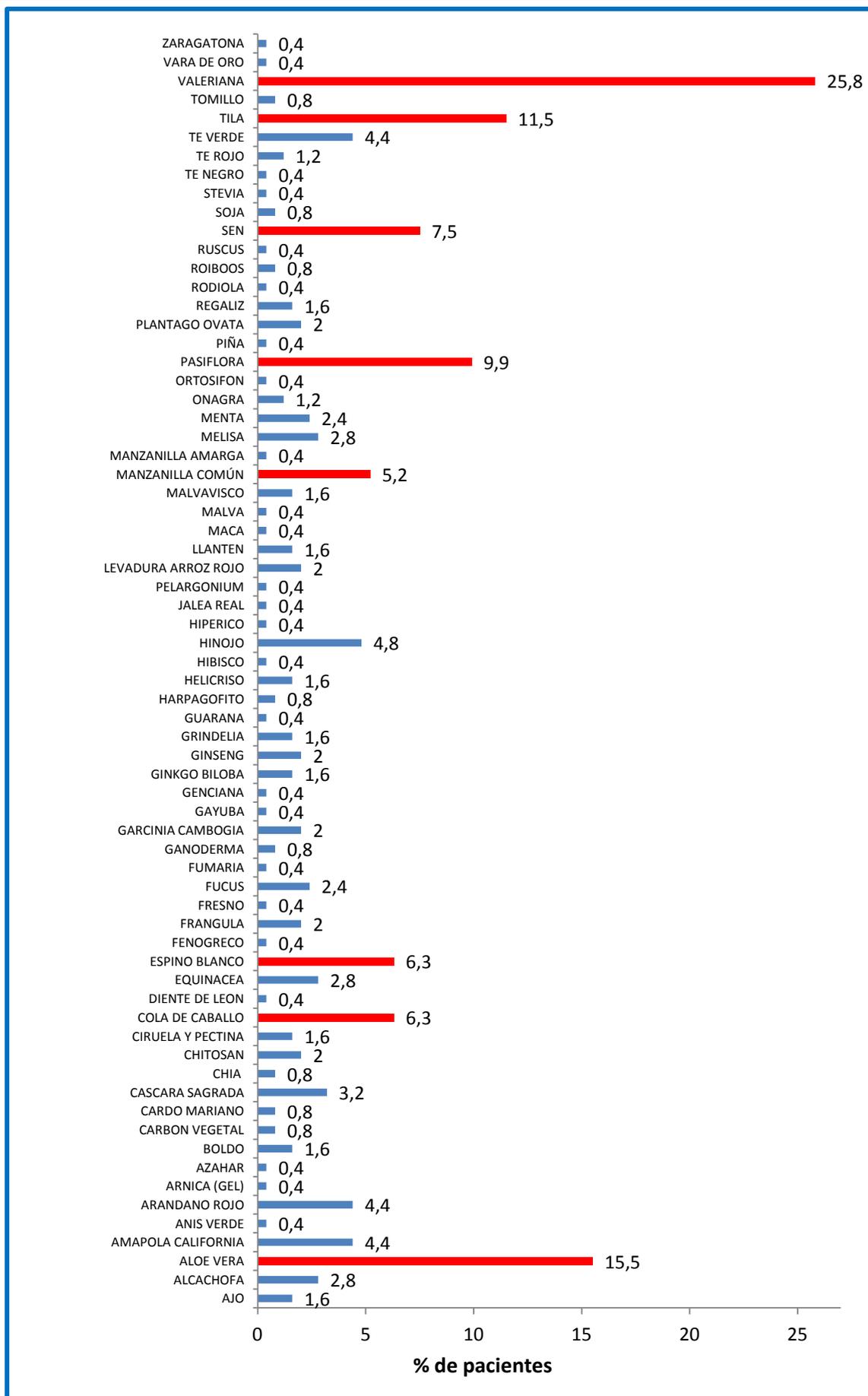


Figura 29. Plantas medicinales consumidas por los participantes del estudio, mostrando frecuencia relativa.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA	Porcentaje	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA	Porcentaje
ANTICATARRALES	2,9 %	EMOLIENTES Y PROTECTORES	0,7 %
ANTIDEPRESIVOS	0,2 %	FITOESTROGÉNICA	0,5 %
ANTIPLATULENTOS	2,6 %	EXPECTORANTES	0,5 %
ANTIINFLAMATORIOS	0,7 %	HIPOLIPEMIANTES	2,1 %
COADYUVANTES TRATAMIENTO OBESIDAD	7,4 %	LAXANTES	20,0 %
ANTISÉPTICOS	0,2 %	MEJORADORES DE LA FUNCIÓN COGNITIVA	1,0 %
ANTISÉPTICOS URINARIOS	2,9 %	OREXÍGENOS	0,5 %
ANTITUSIVOS	2,4 %	OTRAS	3,1 %
ANTIULCEROSOS	1,0 %	TÓNICOS	1,4 %
COLAGÓGOS	3,1 %	HIPNÓTICOS Y SEDANTES	37,3 %
DIGESTIVOS	5,0 %	VENOTÓNICOS	0,2 %
DIURÉTICOS	4,5 %		

Tabla 22. Distribución de PM según su actividad farmacológica

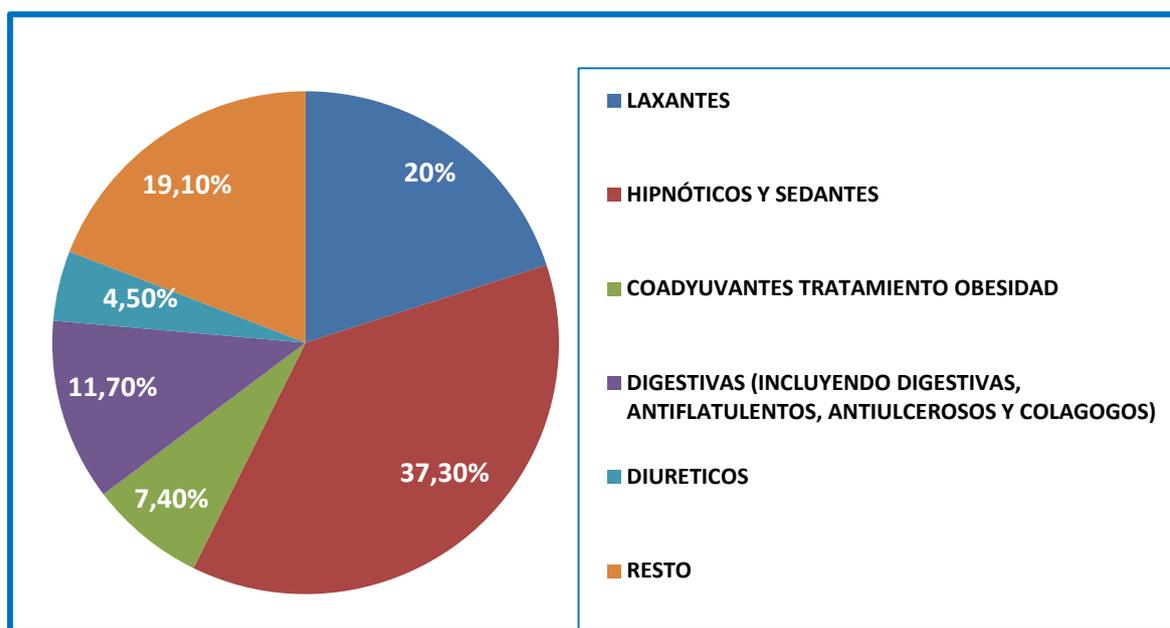


Figura 30. Distribución de PM según su actividad farmacológica

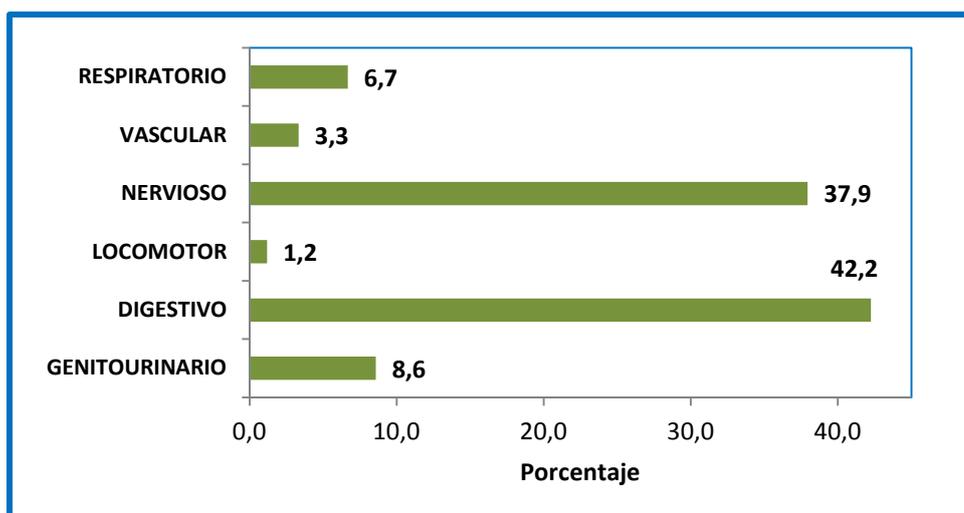


Figura 31. Distribución de PM según su Grupo Terapéutico

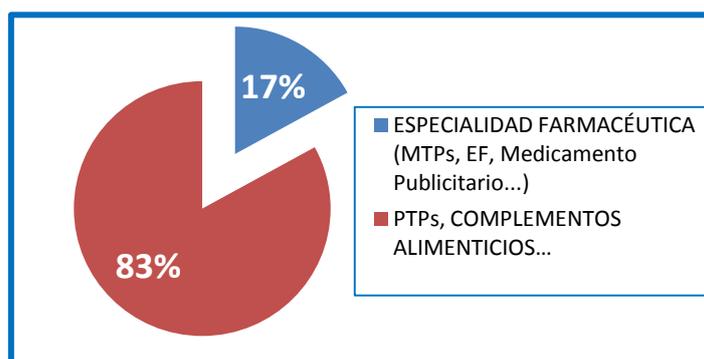


Figura 32. Distribución de PM según su Registro sanitario

#### 4.2.1.2.3. Frecuencia de consumo de plantas medicinales

Respecto a la frecuencia de consumo de los productos a base de PM, el 48,4% de los encuestados los tomaban diariamente, seguido del 38,5% que lo hacían con una frecuencia ocasional (**Tabla 23 y Figura 33**). Se observa un mayor porcentaje de consumo diario en las mujeres (51,5%) que en los hombres (36%), donde prevalece el uso ocasional (46%). Analizando los dos grupos terapéuticos más numerosos, se ha observado que la ingesta diaria de PM que actúan sobre el aparato digestivo es ligeramente mayor que el de PM que actúan sobre el sistema nervioso, siendo estas últimas más empleadas de forma semanal u ocasional (**Figura 34**).

FRECUENCIA DE CONSUMO	TOTAL DE PACIENTES		Hombres		Mujeres	
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
DIARIO	122	48,4 %	18	36 %	104	51,5 %
SEMANTAL	33	13,1 %	9	18 %	24	11,9 %
OCASIONAL	97	38,5 %	23	46 %	74	36,6 %

Tabla 23. Distribución de la población del estudio según la frecuencia de consumo de PM

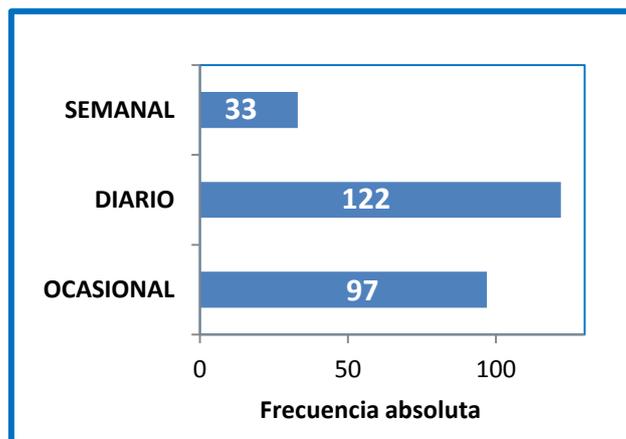


Figura 33. Distribución de la población del estudio según la frecuencia de consumo de PM

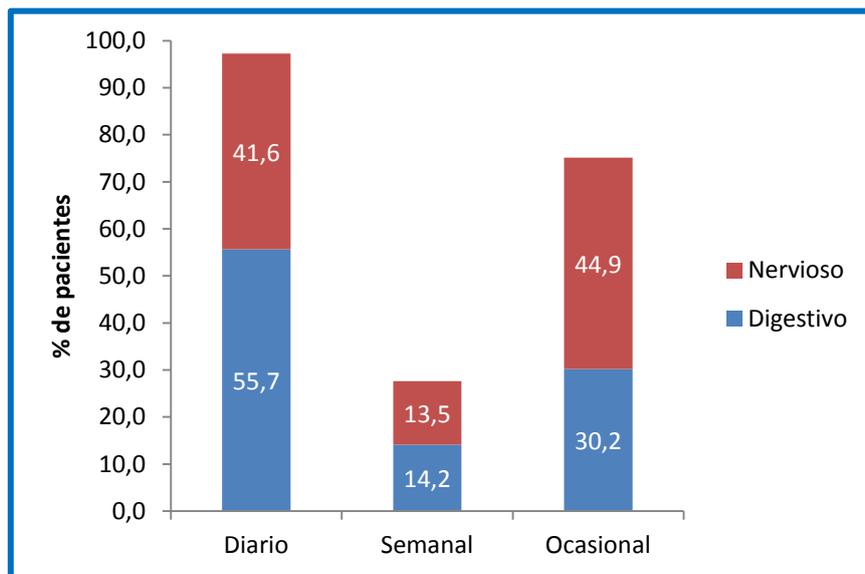


Figura 34. Distribución de PM que actúan sobre aparato digestivo y sistema nervioso, según su frecuencia de consumo.

### 4.2.1.2.4. A quién pide consejo

El principal asesor en cuanto al consumo de PM para los encuestados fue el farmacéutico (51,2 %), aunque se ha observado que este porcentaje es menor en los hombres (38 %), en los que obtuvieron mayor resultado otras fuentes de consulta o la automedicación frente a las mujeres (Tabla 24 y Figura 35).

FUENTE DE CONSULTA SOBRE PM	TOTAL		HOMBRES		MUJERES	
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
AUTOMEDICACIÓN	42	16,7 %	11	22 %	31	15,3 %
FARMACÉUTICO	129	51,2 %	19	38 %	110	54,5 %
MÉDICO	47	18,7 %	11	22 %	36	17,8 %
HERBORISTERO	13	5,2 %	2	4 %	11	5,4 %
OTROS (INTERNET, SUPERMERCADO...)	21	8,3 %	7	14 %	14	6,9 %

Tabla 24. Distribución de la población del estudio según la fuente de consulta sobre PM

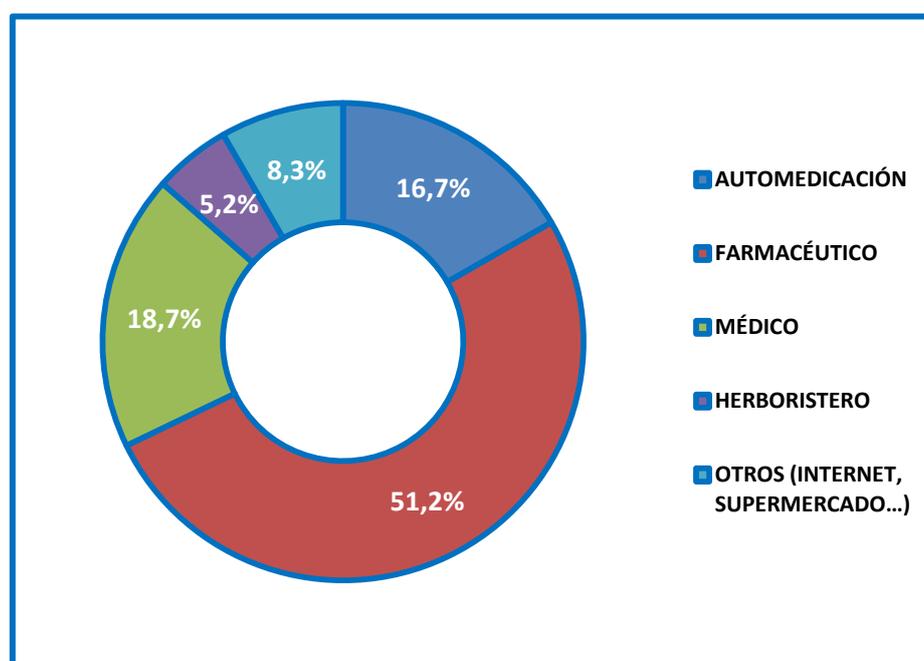


Figura 35. Distribución de la población del estudio según la fuente de consulta sobre PM

### 4.2.1.2.5. Lugar de adquisición de plantas medicinales

El lugar de adquisición de productos a base de PM para la población encuestada fue mayoritariamente la Oficina de Farmacia (**Tabla 25**), dato poco relevante debido a que el estudio fue realizado desde este establecimiento.

LUGAR DE ADQUISICIÓN DE PM	TOTAL		HOMBRE		MUJERES	
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
FARMACIA	224	88,9 %	43	86 %	181	89,6 %
PARAFARMACIA	6	2,4 %	0	0 %	6	3,0 %
HERBORISTERIA	11	4,4 %	1	2 %	10	5,0 %
SUPERMERCADO	10	4,0 %	5	10 %	5	2,5 %
INTERNET	1	0,4 %	1	2 %	0	0,0 %

**Tabla 25. Distribución de la población del estudio según el lugar de adquisición de la PM**

### 4.2.1.2.6. Motivo de consumo de plantas medicinales

En cuanto al motivo de consumo de los productos fitoterápicos, la mayoría de los participantes (69,8%) declaró usarlos para tratar un problema de salud menor (**Tabla 26**), y no se han encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres.

MOTIVO DE CONSUMO DE PM	TOTAL		HOMBRE		MUJERES	
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
TRATAR PROBLEMA SALUD MENOR	176	69,8 %	31	62 %	145	71,8 %
FALTA EFECTIVIDAD TRATAMIENTO PRESCRITO	38	15,1 %	8	16 %	30	14,9 %
EFEECTO 2º TRATAMIENTO	8	3,2 %	2	4 %	6	3,0 %
OTROS MOTIVOS	30	11,9 %	9	18 %	21	10,4 %

**Tabla 26. Distribución de la población del estudio según el motivo de consumo de la PM**

### 4.2.1.2.7. Eficacia del tratamiento con plantas medicinales

Respecto a la percepción de eficacia del tratamiento con PM, la mayoría de los participantes afirmó que le era eficaz (73,8 %), no hallándose diferencias significativas entre sexos (**Tabla 27**).

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON PM	TOTAL		HOMBRE		MUJERES	
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
SI	186	73,8 %	40	80 %	146	72,3 %
REGULAR	59	23,4 %	9	18 %	50	24,8 %
NO	7	2,8 %	1	2 %	6	3,0 %

**Tabla 27.** Distribución de la población del estudio según la eficacia del tratamiento con PM

### 4.2.1.2.8. R.A.M. o alergias por consumo de plantas medicinales

Del total de pacientes encuestados, 8 declararon haber sufrido una reacción adversa al medicamento a base de plantas medicinales (**Tabla 28**), que en la mayoría de los casos fue diarrea como consecuencia del consumo de PM con actividad laxante.

FRANJA ETARIA	SEXO	FRECUENCIA CONSUMO	PM	RAM
20-50	M	Ocasional	Aloe vera	Diarrea
>70	H	Diario	Aloe vera	Diarrea
50-70	M	Diario	Harpagofito	Diarrea
>70	H	Diario	Cáscara sagrada	Diarrea
20-50	M	Diario	Cola de caballo	Poliuria
50-70	M	Diario	Valeriana	Falta de apetito
50-70	H	Semanal	Estevia	Diarrea
20-50	H	Ocasional	Cola de caballo	Hipotensión

**Tabla 28.** Pacientes que declararon haber sufrido una RAM al tratamiento con PM

### 4.2.1.2.9. Consumo concomitante de plantas medicinales y otros fármacos

Se ha detectado un alto porcentaje de pacientes que consumen de forma concomitante productos fitoterápicos y otros fármacos (73,4 %) (**Tabla 29 y Figura 36**). Se analizaron estas asociaciones, identificando los casos en los que la PM y el fármaco tienen la misma indicación terapéutica; así como los pacientes polimedicados (**Figuras 36 y 37**).

Analizando a los pacientes con tratamiento combinado fitoterápico – fármaco, se ha observado un porcentaje importante (23,2 %) que son mayores de 70 años, así como un 33 % de pacientes polimedicados, hechos que podrían ser factores de riesgo para una interacción potencial. El 24,9 % de los pacientes con tratamiento concomitante consumen una PM y un fármaco con la misma indicación terapéutica. Las asociaciones más frecuentes se realizan entre fitoterápicos y fármacos con actividad sobre el sistema nervioso (52,2 %) y el aparato digestivo (17,4 %) (**Figura 37**).

CONSUMO CONCOMITANTE PM Y FÁRMACO	TOTAL		HOMBRE		MUJERES	
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
SI	185	73,4 %	39	78 %	146	72,3 %
NO	67	26,6 %	11	22 %	56	27,7 %

Tabla 29. Distribución de la población del estudio según el consumo concomitante de PM y otros fármacos.

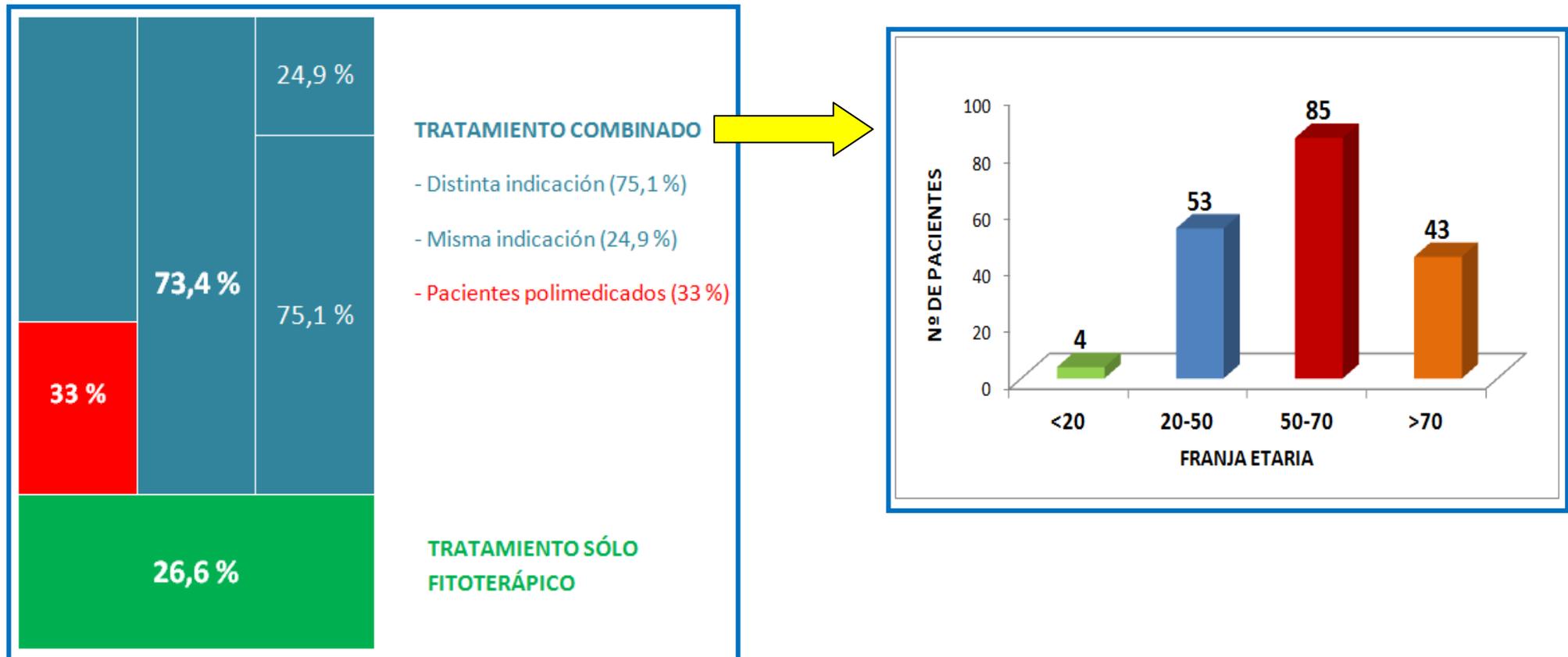


Figura 36. Distribución de la población del estudio según el consumo concomitante de PM y otros fármacos. Porcentaje de asociación de PM y fármaco con misma indicación y de pacientes polimedicados.

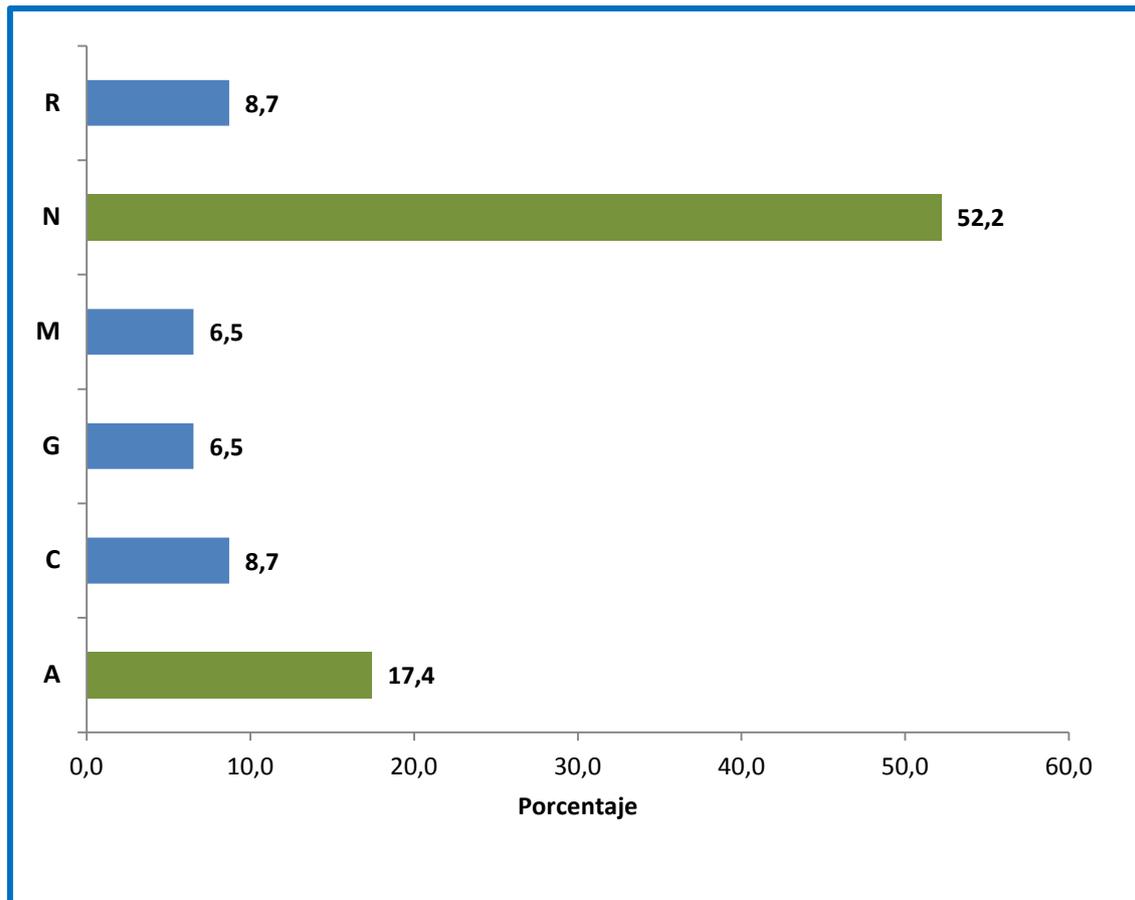


Figura 37. Tratamiento fitoterápico asociado a otro fármaco para la misma indicación, distribuidos según grupo terapéutico. A: aparato digestivo, C: cardiovascular, G: genitourinario, M: Locomotor, N: nervioso, R: respiratorio.

#### 4.2.2. Variable dependiente

##### 4.2.2.1. Interacción potencial entre Planta Medicinal y fármaco

Tal y como se explicó en el apartado de material y métodos, se han identificado las interacciones potenciales seleccionando aquellos pacientes que consumían de manera concomitante un fitoterápico y un fármaco cuya posible interacción farmacológica hubiese sido recogida previamente en las Tablas de Resultados obtenidas de la búsqueda bibliográfica; y además se analizaron los Factores de Riesgo para la Interacción (FRI): edad avanzada, polimedición y frecuencia de consumo.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: se han identificado 83 pacientes en los que podrían darse interacciones potenciales, esto supone un 32,9 % del total de los participantes del estudio. Dentro de este grupo, el 53 % de los pacientes son polimedicados, y el 32,5 % son mayores de 70 años, factores que podrían aumentar el riesgo de interacción farmacológica (**Figura 38**). El mayor porcentaje de estas interacciones potenciales se dio con fitoterápicos laxantes (30,8 %) y sedantes (41,1 %) (**Tabla 30**), y en algunos casos la asociación se consideró como interacción positiva (13%); las PM más frecuentemente implicadas fueron el aloe vera (*Aloe ferox* M.), la valeriana (*Valeriana officinalis* L.) y la tila (*Tilia cordata* Mill.) (**Tabla 31**).

Las diferentes interacciones potenciales han sido clasificadas según la composición de las drogas vegetales de las que se trataban y descritas por su mecanismo de acción.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA	PORCENTAJE
ANTICATARRAL	0,9 %
ANTIFLATULENTO	1,9 %
ANTIINFLAMATORIO	1,9 %
ANTISÉPTICO URINARIO	0,9 %
ANTITUSIVO	2,8 %
ANTIULCEROSO	1,9 %
COADYUVANTE TTO OBESIDAD	2,8 %
COLAGOGO	0,9 %
DIGESTIVO	3,7 %
DIURÉTICO	1,9 %
EXPECTORANTE Y MUCOLITICO	1,9 %
HIPNÓTICO Y SEDANTE	41,1 %
HIPOLIPEMIANTE	1,9 %
LAXANTE	30,8 %
MEJORADOR FUNCIÓN COGNITIVA	3,7 %
TONICO	0,9 %

**Tabla 30. Distribución de PM implicadas en interacciones potenciales con fármacos según su actividad farmacológica**

NOMBRE COMÚN	PLANTA MEDICINAL	PORCENTAJE
AJO	<i>Allium sativum</i> L.	1,9 %
ALOE VERA	<i>Aloe ferox</i> M., <i>Aloe barbadensis</i> M.	14,0 %
AMAPOLA CALIFORNIA	<i>Eschscholtzia californica</i> Cham.	2,8 %
ARÁNDANO ROJO	<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton	0,9 %
CÁSCARA SAGRADA	<i>Rhamnus purshiana</i> DC.	3,7 %
COLA DE CABALLO	<i>Equisetum arvense</i> L.	1,9 %
DIENTE DE LEON	<i>Taraxacum officinale</i> Weber	0,9 %
ESPIÑO BLANCO	<i>Crataegus oxyacantha</i> L.	9,3 %
FRÁNGULA	<i>Rhamnus frangula</i> L.	0,9 %
FUCUS	<i>Fucus vesiculosus</i> L.	4,7 %
GINKGO	<i>Ginkgo biloba</i> L.	3,7 %
GINSENG	<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey	0,9 %
HARPAGOFITO	<i>Harpagophytum procumbens</i> (Burch.) DC	1,9 %
HINOJO	<i>Foeniculum vulgare</i> M.	1,9 %
LLANTEN	<i>Plantago major</i> L.	0,9 %
MALVAVISCO	<i>Althaea officinalis</i> L.	2,8 %
MANZANILLA COMÚN	<i>Matricaria chamomila</i> L.	1,9 %
MELISA	<i>Melissa officinalis</i> L.	0,9 %
MENTA	<i>Mentha x piperita</i> L.	1,9 %
PASIFLORA	<i>Passiflora incarnata</i> L.	4,7 %
PELARGONIUM	<i>Pelargonium sidoides</i> DC.	0,9 %
PLANTAGO	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	0,9 %
REGALIZ	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	1,9 %
SEN	<i>Cassia angustifolia</i> Vahl.	5,6 %
TÉ NEGRO	<i>Camellia sinensis</i> L.	0,9 %
TÉ VERDE	<i>Camellia sinensis</i> L.	1,9 %
TILA	<i>Tilia cordata</i> Mill.	10,3 %
TOMILLO	<i>Thymus vulgaris</i> L.	0,9 %
VALERIANA	<i>Valeriana officinalis</i> L.	13,1 %
ZARAGATONA	<i>Plantago psyllium</i> L.	0,9 %

Tabla 31. Distribución de PM implicadas en interacciones potenciales con fármacos.

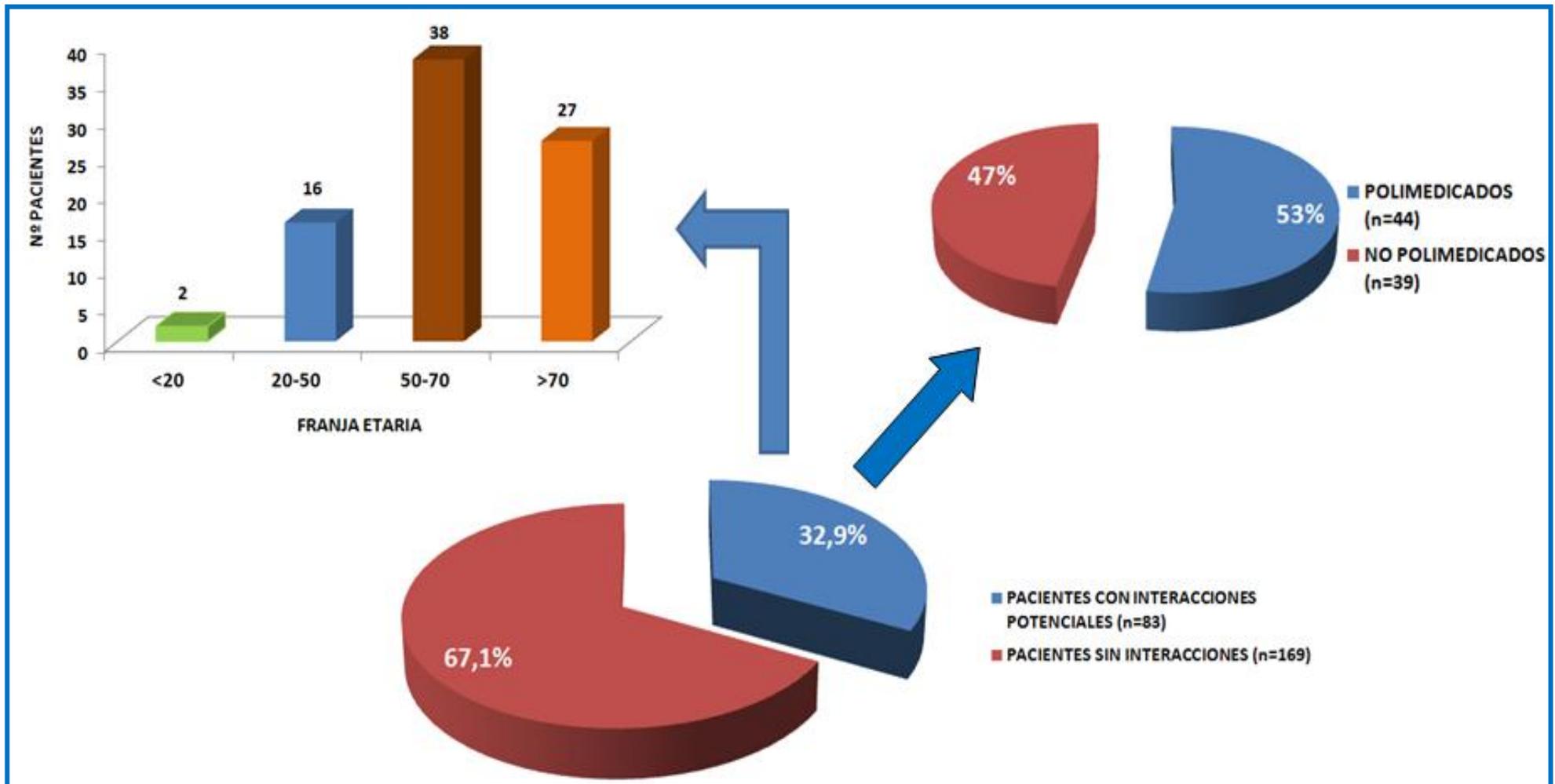


Figura 38. Distribución de la población del estudio según las interacciones potenciales PM – Fármaco detectadas. Análisis de factores de riesgo.

### 4.2.2.1.1. Interacciones de laxantes hidroxiantracénicos

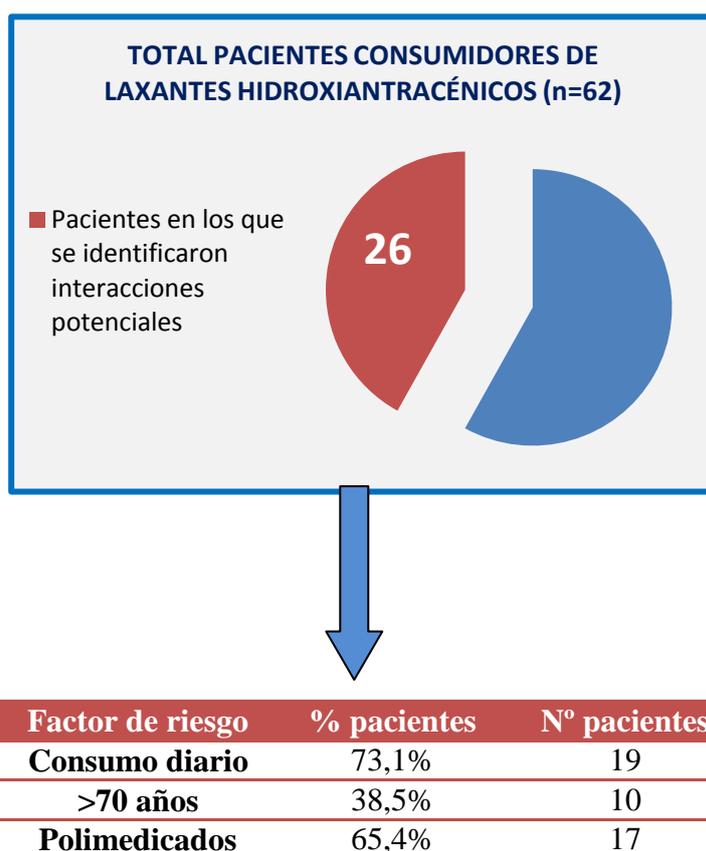
Se han agrupado las interacciones potenciales de PM que contienen laxantes hidroxiantracénicos como principios activos. El 24,6 % de los pacientes encuestados (n=62) consumía algún producto fitoterápico a base de laxantes hidroxiantracénicos, entre los que destacan los productos a base de acíbar de aloe (*Aloe ferox* M.) (62,9 % de los 62 pacientes), hojas y frutos de sen (*Cassia angustifolia* Vahl.) (24,2 %) o corteza de cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.) (11,3 %). Por ser uno de los más relevantes del presente estudio, del análisis de datos de este grupo de pacientes se obtuvo la siguiente información:

- Los mayores consumidores de estos laxantes son las mujeres de 20-50 años y de 50-70 años de edad (**Tabla 32**).
- El 75 % de los pacientes que consumían estos laxantes lo hacían por recomendación de un profesional sanitario (el 58 % por parte de un farmacéutico y el 14,5 % por prescripción médica). La cuarta parte restante utilizaba canales alternativos como herboristerías (9,75%) o directamente automedicándose (11,75%).
- En la distribución del tipo de registro sanitario, se observa una mayoría de complementos alimenticios (CA) con un 74%, frente a un 26% de medicamentos.
- El 58% de los pacientes tomaban estos productos diariamente; el resto, con una frecuencia semanal (16%) u ocasional (26%). Sólo 3 pacientes manifestaron sufrir algún efecto adverso, que en estos casos fue diarrea.
- En cuanto al motivo de consumo, el 72,6% los tomaba para tratar un problema de salud menor o el síntoma de otra enfermedad, que en este caso era el estreñimiento; y más del 80% consideraba que el tratamiento a base de estos laxantes le era eficaz.
- El 71% (n=44) consumían de forma concomitante otros fármacos, identificándose interacciones potenciales en el 42% (n=26) de los pacientes que tomaban estos laxantes. Entre estos pacientes se detectaron factores que podrían aumentar el riesgo de interacción (**Figura 39**). En todos ellos se detectó al menos la existencia de un Factor de Riesgo para la Interacción (FRI), y en algunos casos concurrían 2 o 3 FRI (**Figura 40**).
- Las interacciones potenciales se basaban en la asociación del laxante hidroxiantracénico con fármacos diuréticos (n=13), con fármacos que podrían prolongar el intervalo QT (n= 9), o con

ambos a la vez (n= 3). Sólo en un paciente se identificó una sinergia, al tener en su tratamiento un fármaco de síntesis indicado también para el estreñimiento (**Tabla 33**).

Rango de edad (años)	Hombres	Mujeres
< 20 años	0	0
20-50 años	1	24
50-70 años	1	20
> 70 años	6	10
Total	8 (13 %)	54 (87 %)

**Tabla 32.** Distribución de los pacientes consumidores de laxantes hidroxiantracénicos por sexo y rango de edad.



**Figura 39.** Proporción de pacientes consumidores de laxantes hidroxiantracénicos en los que se identificaron interacciones potenciales y factores de riesgo.

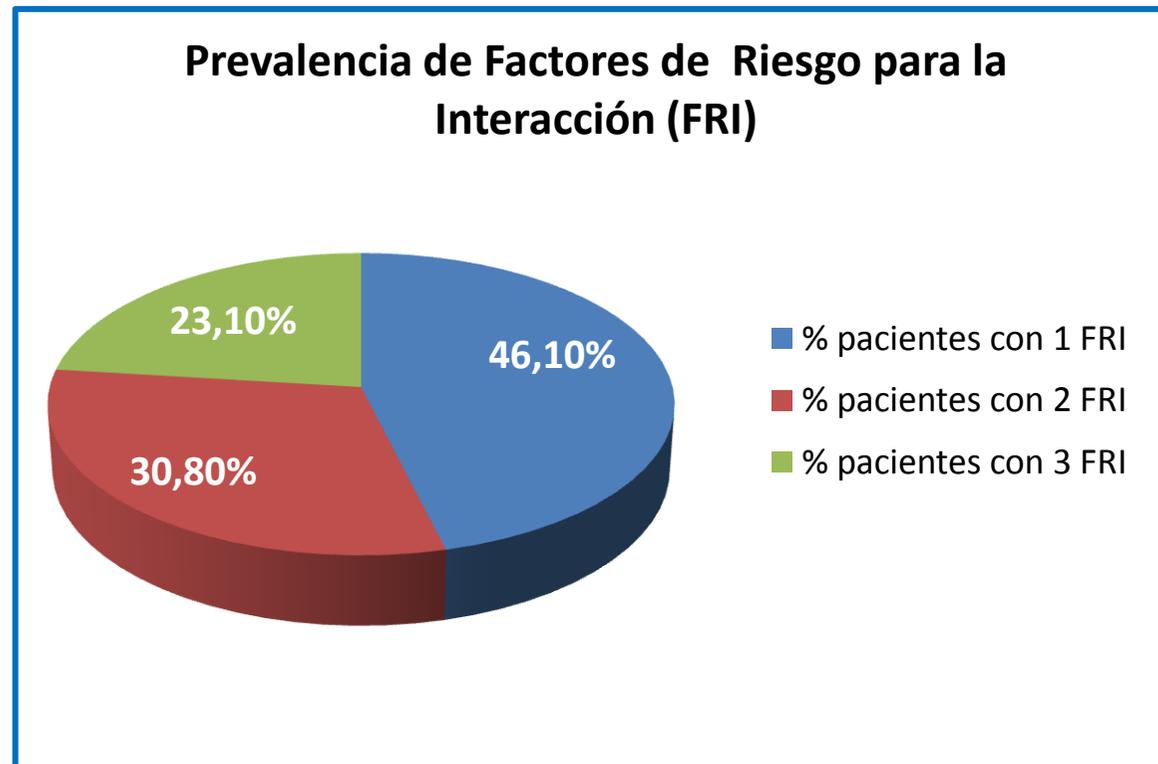


Figura 40. Prevalencia de Factores de Riesgo para la Interacción (FRI) entre los pacientes en los que se identificaron interacciones potenciales entre el fitoterápico laxante antracénico y otro/s fármaco/s.

Nº	FRANJA ETARIA	SEXO	F.C.	REG.	PLANTA MEDICINAL	CONSEJO	FÁRMACO/S CON INTERACCIÓN POTENCIAL	DESCRIPCIÓN INTERACCIÓN	N
1	50-70	M	D	CA	ALOE VERA	FARMACEUTICO	TMP / SMX	PROLONGA QT	1
2	>70	M	D	CA	ALOE VERA	FARMACEUTICO	FUROSEMIDA (PoliMed)	HIPOKALEMIA	3
3	50-70	M	D	CA	ALOE VERA	FARMACEUTICO	HCTZ, CITALOPRAM (PoliMed)	PROLONGA QT + HIPOKALEMIA	2
4	>70	H	O	EF	ALOE VERA	NADIE	LACTULOSA (PoliMed)	SINERGIA +	2
5	50-70	M	D	CA	ALOE VERA	FARMACEUTICO	HCTZ (PoliMed)	HIPOKALEMIA	2
6	50-70	M	D	CA	ALOE VERA	FARMACEUTICO	HCTZ (PoliMed)	HIPOKALEMIA	2
7	>70	H	D	CA	ALOE VERA	OTROS	HCTZ (PoliMed)	HIPOKALEMIA	3
8	>70	M	O	CA	ALOE VERA	MEDICO	HCTZ	HIPOKALEMIA	1
9	>70	M	D	EF	ALOE VERA	FARMACEUTICO	CLORTALIDONA (PoliMed)	HIPOKALEMIA	3
10	50-70	M	O	EF	ALOE VERA	FARMACEUTICO	FUROSEMIDA (PoliMed)	HIPOKALEMIA	1
11	50-70	M	O	CA	ALOE VERA	FARMACEUTICO	RISPERIDONA (PoliMed)	PROLONGA QT	1
12	>70	M	D	EF	ALOE VERA	MEDICO	CLORTALIDONA, TRAZODONA (PoliMed)	PROLONGA QT + HIPOKALEMIA	3
13	>70	H	S	CA	ALOE VERA	FARMACEUTICO	TIZANIDINA (PoliMed)	PROLONGA QT	2
14	50-70	M	D	CA	ALOE VERA	FARMACEUTICO	HCTZ	HIPOKALEMIA	1
15	>70	M	D	CA	ALOE VERA	FARMACEUTICO	AMIODARONA (PoliMed)	PROLONGA QT	3
16	50-70	M	O	EF	C. SAGRADA	NADIE	HCTZ (PoliMed)	HIPOKALEMIA	1
17	20-50	M	D	EF	C. SAGRADA	NADIE	VENLAFAXINA	PROLONGA QT	1
18	20-50	M	D	CA	C. SAGRADA	FARMACEUTICO	HCTZ	HIPOKALEMIA	1
19	50-70	M	D	EF	C. SAGRADA	MEDICO	FUROSEMIDA	HIPOKALEMIA	1
20	50-70	M	D	CA	FRANGULA	NADIE	ESCITALOPRAM	PROLONGA QT	1
21	20-50	M	D	CA	SEN	FARMACEUTICO	FUROSEMIDA	HIPOKALEMIA	1
22	50-70	M	D	CA	SEN	FARMACEUTICO	AMITRIPTILINA (PoliMed)	PROLONGA QT	2
23	>70	H	D	EF	SEN	NADIE	TRAZODONA, HCTZ (PoliMed)	PROLONGA QT + HIPOKALEMIA	3
24	50-70	M	D	CA	SEN	FARMACEUTICO	HCTZ	HIPOKALEMIA	1
25	>70	M	S	EF	SEN	NADIE	TOLTERODINA (PoliMed)	PROLONGA QT	2
26	20-50	M	D	EF	SEN	MEDICO	FLUOXETINA, AMITRIPTILINA (PoliMed)	PROLONGA QT	2

Tabla 33. Información obtenida a través de los cuestionarios sobre los pacientes en los que se identificaron interacciones potenciales entre laxantes hidroxiantracénicos y otros fármacos. Se muestra de izquierda a derecha: Franja etaria, Sexo, Frecuencia de consumo del laxante (F.C.), Tipo de registro sanitario del producto fitoterápico (Reg.), Nombre de la planta medicinal consumida, Fuente de información/consejo acerca de su uso, Fármaco/s con el/los que se produce la interacción potencial, Descripción de la posible interacción y Nº de factores de riesgo que concurren en el paciente para favorecer la aparición de interacciones (N). Abreviaturas: H (Hombre), M (Mujer), D (Diaria), S (Semanalmente), O (Ocasionalmente), EF (Especialidad Farmacéutica), CA (Complemento Alimenticio), TMP/SMX (Trimetoprim/Sulfometoxazol), HCTZ (Hidroclorotiazida), PoliMed (Polimedicados).

### 4.2.2.1.2. Interacciones de plantas medicinales ricas en mucílagos

El 6,7 % (n=17) de los encuestados consumía alguna PM rica en mucílagos, de los cuáles, 10 tenían asociados otros fármacos. La PM más habitual en este grupo ha sido *Fucus vesiculosus* L. (n=5), y las interacciones potenciales detectadas (**Tabla 34**) se basaban en:

- La disminución de la absorción intestinal de otros principios activos administrados concomitantemente (n=3), como consecuencia de la capacidad gelificante de los mucílagos.
- El riesgo de obstrucción intestinal por el efecto anticolinérgico de otros fármacos asociados (n=3), oponiéndose a la acción laxante de los mucílagos.
- El riesgo de hipoglucemia por la disminución en la absorción de glúcidos que provocan los mucílagos, y la toma de antidiabéticos orales (n=2).
- El riesgo de agravamiento de patologías cardíacas como la hipertensión arterial, como consecuencia del contenido en yodo del *Fucus* (n=2).
- El riesgo de hipertiroidismo por la toma concomitante de *fucus* y tiroxina (n=1).

### 4.2.2.1.3. Interacciones de plantas medicinales que contienen cafeína

El 6,3 % (n=16) de los encuestados consumía alguna PM que contiene cafeína, de los cuáles 10 tomaban concomitantemente otros fármacos. Las distintas variedades de *Camelia sinensis* L. (té verde, rojo, negro) son la PM más habitual en este grupo de pacientes, entre los que se detectaron 3 interacciones potenciales (**Tabla 35**), basadas en la disminución de efectos antihipertensivos y efectos sedantes de otros principios activos como consecuencia de la acción vasoconstrictora, diurética y estimulante del SNC que presenta la cafeína.

## Resultados

Nº	FRANJA ETARIA	SEXO	F.C.	REG.	PLANTA MEDICINAL	CONSEJO	FÁRMACO/S CON INTERACCIÓN POTENCIAL	DESCRIPCIÓN INTERACCIÓN	N
1	50-70	M	O	EF	FUCUS	NADIE	METFORMINA, CAPTOPRIL (Polimed)	RIESGO HIPOGLUCEMIA Y HTA	1
2	20-50	H	D	CA	FUCUS	OTROS	TIROXINA	RIESGO DE HIPERTIROIDISMO	1
3	20-50	M	D	EF	FUCUS	NADIE	VENLAFAXINA, CLONAZEPAM, ALPRAZOLAM	RIESGO OBSTRUCCIÓN INTESTINAL	1
4	20-50	M	D	EF	FUCUS	FARMACEUTICO	BACLOFENO	RIESGO OBSTRUCCIÓN INTESTINAL	1
5	50-70	M	D	EF	FUCUS	MEDICO	VALSARTAN	RIESGO HTA	1
6	>70	M	O	CA	ZARAGATONA	NADIE	METFORMINA, GLIPIZIDA (Polimed)	RIESGO HIPOGLUCEMIA	2
7	20-50	M	O	CA	MALVAVISCO	FARMACEUTICO	TIROXINA, CLOPIDOGREL	DISMINUCIÓN ABSORCIÓN P.A.	0
8	50-70	M	S	EF	MALVAVISCO	FARMACEUTICO	PAROXETINA, LORMETAZEPAM, METFORMINA, SIMVASTATINA (Polimed)	DISMINUCIÓN ABSORCIÓN P.A.	1
9	50-70	H	O	EF	MALVAVISCO	FARMACEUTICO	ENALAPRIL, CETIRIZINA	DISMINUCIÓN ABSORCIÓN P.A.	0
10	>70	M	S	EF	PLANTAGO OVATA	NADIE	MORFINA, TRAMADOL, BROMAZEPAM, TOLTERODINA (Polimed)	RIESGO OBSTRUCCIÓN INTESTINAL	2

Tabla 34. Información obtenida a través de los cuestionarios sobre los pacientes en los que se identificaron interacciones potenciales entre PM ricas en mucílagos y otros fármacos.

N	FRANJA ETARIA	SEXO	F.C.	REG.	PLANTA MEDICINAL	CONSEJO	FÁRMACO/S CON INTERACCIÓN POTENCIAL	DESCRIPCIÓN INTERACCIÓN	N
1	50-70	H	O	CA	TE VERDE	NADIE	LOSARTAN, LORAZEPAM	RIESGO HTA Y DISMINUYE SEDACIÓN	0
2	50-70	M	S	CA	TE VERDE	FARMACEUTICO	ENALAPRIL	RIESGO HTA	0
3	50-70	M	D	CA	TE NEGRO	NADIE	LORAZEPAM	DISMINUYE SEDACIÓN	1

Tabla 35. Información obtenida a través de los cuestionarios sobre los pacientes en los que se identificaron interacciones potenciales entre PM que contienen cafeína y otros fármacos.

### 4.2.2.1.4. Interacciones de plantas medicinales con anticoagulantes y antiagregantes

El 21,4 % (n=54) de los encuestados consumía alguna PM que podría interactuar con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, según los resultados de la búsqueda bibliográfica. Se han detectado 4 casos de interacciones potenciales con estos fármacos, basadas en un posible aumento del INR y riesgo de hemorragias (**Tabla 36**). Además, en 3 pacientes se ha dado asociación de una PM y fármaco con posible sinergia: dos de ellos entre *Ginkgo biloba* L. y betahistina, para el tratamiento del tinnitus o síndrome de Ménière, y uno entre *Allium sativum* L. y atorvastatina, para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

N	FRANJA ETARIA	SEXO	F.C.	REG.	PLANTA MEDICINAL	CONSEJO	FÁRMACO/S CON INTERACCIÓN POTENCIAL	DESCRIPCIÓN INTERACCIÓN	N
1	>70	M	D	EF	GINKGO	MEDICO,	BETAHISTINA	SINERGIA +	0
2	20-50	M	D	CA	GINKGO	MEDICO	BETAHISTINA	SINERGIA +	0
3	>70	M	D	CA	GINKGO	MEDICO	WARFARINA (Polimed)	RIESGO HEMORRAGIA	3
4	>70	H	D	EF	GINKGO BILOBA	MEDICO	AAS (Polimed)	RIESGO HEMORRAGIA	3
5	>70	H	S	EF	AJO	NADIE	ATORVASTATINA	SINERGIA +	0
6	50-70	M	D	CA	ARANDANO ROJO	FARMACEUTICO	AAS (Polimed)	RIESGO HEMORRAGIA	2
7	>70	H	D	CA	GINSENG	MEDICO	AAS, GLIBENCLAMIDA (Polimed)	RIESGO HEMORRAGIA Y RIESGO HIPOGLUCEMIA	3

**Tabla 36. Información obtenida a través de los cuestionarios sobre los pacientes que consumían PM con riesgo de interacción con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.**

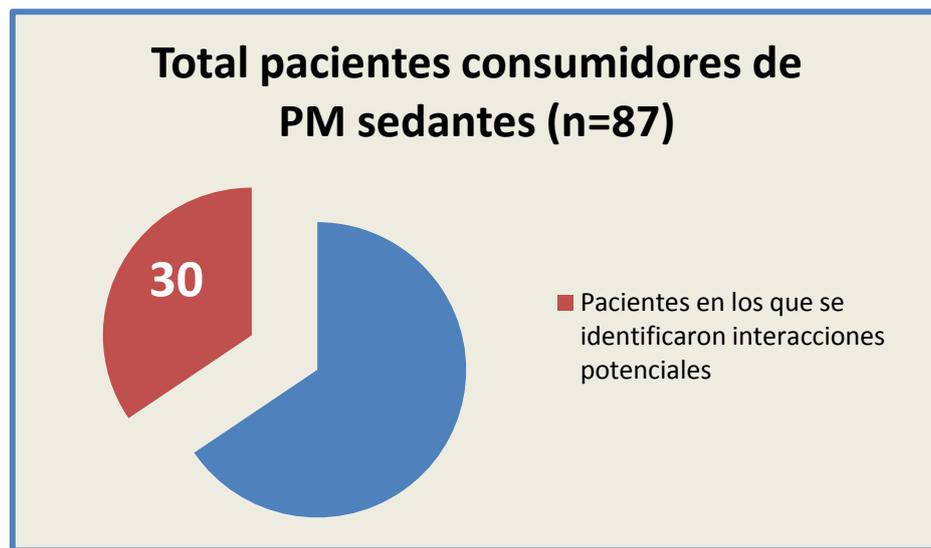
### 4.2.2.1.5. Interacciones de plantas medicinales y fármacos sedantes

Se han agrupado las interacciones potenciales de PM que tienen una actividad farmacológica hipnótica y sedante. El 34,5 % de los pacientes encuestados (n=87) consumía algún producto fitoterápico de este tipo, entre los que destacan los productos a base de raíz de valeriana (*Valeriana officinalis* L.), inflorescencias de tila (*Tilia cordata* Mill.) o sumidad aérea de pasiflora (*Passiflora incarnata* L.). Por ser uno de los más relevantes del presente estudio, del análisis de datos de este grupo de pacientes se obtuvo la siguiente información:

- Los mayores consumidores de estos sedantes son las mujeres de 20-50 años y de 50-70 años de edad (**Tabla 37**). El 43,7 % de estos pacientes consumen productos fitoterápicos que contienen más de una PM con actividad hipnótica y sedante.
- El 63 % de los pacientes que consumían estos sedantes lo hacían por recomendación de un profesional sanitario (el 49 % por parte de un farmacéutico y el 14 % por prescripción médica). El resto de encuestados utilizaba canales alternativos como herboristerías (6 %) o directamente se automedicaban (23 %).
- En la distribución del tipo de registro sanitario, se observa una mayoría de complementos alimenticios (CA) con un 96 %.
- El 41 % de los pacientes tomaban estos productos diariamente; el resto, con una frecuencia semanal (14 %) u ocasional (45 %). Sólo 1 paciente manifestó sufrir algún efecto adverso, que fue la falta de apetito.
- En cuanto al motivo de consumo, el 77 % los tomaba para tratar un problema de salud menor, que en este caso era el insomnio o la ansiedad; y el 62 % consideraba que el tratamiento a base de estos sedantes le era eficaz.
- El 70 % (n=61) consumían de forma concomitante otros fármacos, identificándose interacciones potenciales en el 39 % (n=34) de los pacientes que tomaban estos sedantes. Entre estos pacientes se detectaron factores que podrían aumentar el riesgo de interacción (**Figura 41**). En muchos casos se detectó la existencia de un Factor de Riesgo para la Interacción (FRI), y en algunos casos concurrían 2 o 3 FRI (**Figura 42**). En 7 de estos pacientes se identificó el uso de dos fármacos depresores del SNC junto con la PM sedante.
- Las interacciones potenciales se basaban en la asociación del fitoterápico sedante con fármacos que provocan un efecto depresor del SNC (benzodiazepinas, analgésicos opioides, antihistamínicos) (**Tabla 38**). En los casos en que se asocia la PM sedante a fármacos ansiolíticos, podría considerarse una interacción positiva o sinergia, dependiendo de los FRI que concurren.

Rango de edad (años)	Hombres	Mujeres
< 20 años	1	2
20-50 años	7	24
50-70 años	5	32
> 70 años	2	14
Total	15 (17 %)	72 (83 %)

Tabla 37. Distribución de los pacientes consumidores de PM sedantes por sexo y rango de edad.



Factor de riesgo	% pacientes	Nº pacientes
Consumo diario	54,4%	16
>70 años	40%	12
Polimedicados	56,6%	17

Figura 41. Proporción de pacientes consumidores de PM sedantes en los que se identificaron interacciones potenciales y factores de riesgo.

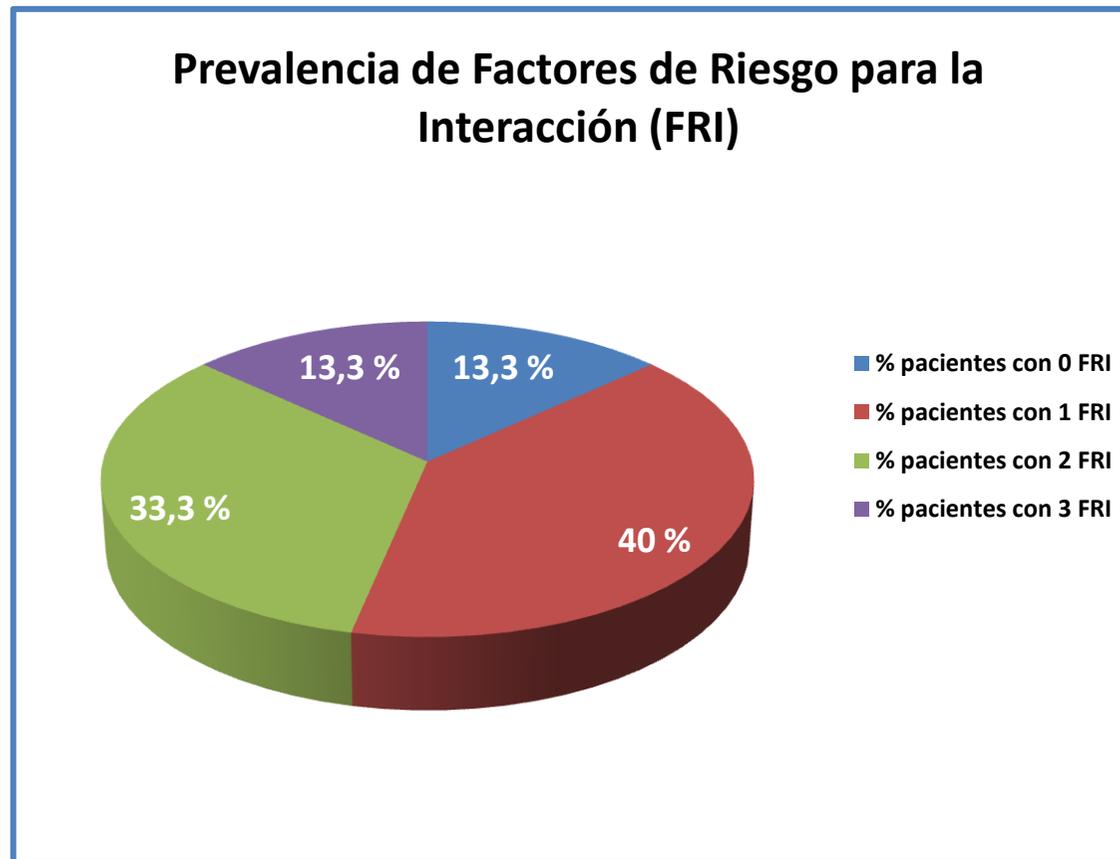


Figura 42. Prevalencia de Factores de Riesgo para la Interacción (FRI) entre los pacientes en los que se identificaron interacciones potenciales entre el fitoterápico sedante y otro/s fármaco/s.

Nº	FRANJA ETARIA	SEXO	F.C.	REG.	PLANTA MEDICINAL	CONSEJO	FÁRMACO/S CON INTERACCIÓN POTENCIAL	DESCRIPCIÓN INTERACCIÓN	N
1	20-50	H	O	CA	VALERIANA, AMAPOLA CALIFORNIA, PASIFLORA	NADIE	LORATADINA	SEDACIÓN	0
2	>70	M	D	CA	ESPINO BLANCO	FARMACEUTICO	CLORAZEPATO	SEDACIÓN	1
3	50-70	M	S	CA	MELISA, PASIFLORA	FARMACEUTICO	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	1
4	>70	M	O	CA	TILA, ESPINO BLANCO, AZAHAR	FARMACEUTICO	ALPRAZOLAM	SEDACIÓN	1
5	>70	M	O	CA	AZAHAR	FARMACEUTICO	DIAZEPAM, CODEINA (Polimed)	SEDACIÓN	2
6	50-70	M	D	CA	VALERIANA	FARMACEUTICO	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	2
7	>70	M	D	CA	VALERIANA	NADIE	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	3
8	>70	M	D	CA	TILA, ESPINO BLANCO, AZAHAR	FARMACEUTICO	LORAZEPAM, TRAMADOL (Polimed)	SEDACIÓN	3
9	>70	M	O	CA	TILA, ESPINO BLANCO, AZAHAR	MEDICO	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	2
10	50-70	M	D	CA	TILA, ESPINO BLANCO, AZAHAR	FARMACEUTICO	LORAZEPAM, ZOLPIDEM (Polimed)	SEDACIÓN	2
11	50-70	M	D	CA	TILA, ESPINO BLANCO, AZAHAR	NADIE	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	2
12	50-70	M	D	CA	TILA, ESPINO BLANCO, AZAHAR	FARMACEUTICO	LORAZEPAM, TEPAZEPAN (Polimed)	SEDACIÓN	2
13	20-50	M	O	CA	VALERIANA	FARMACEUTICO	CODEINA	SEDACIÓN	0
14	>70	M	S	CA	AMAPOLA Y PASIFLORA	MEDICO	LORAZEPAM, TRAMADOL (Polimed)	SEDACIÓN	2
15	50-70	M	O	CA	VALERIANA	FARMACEUTICO	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	1
16	>70	H	S	CA	VALERIANA	FARMACEUTICO	LORAZEPAM, BETAHISTINA, TIZANIDINA (Polimed)	SEDACIÓN	2
17	>70	M	O	CA	VALERIANA	FARMACEUTICO	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	2
18	50-70	M	O	CA	VALERIANA	MEDICO	LORAZEPAM	SEDACIÓN	0
19	>70	M	D	CA	VALERIANA, ESPINO BLANCO, PASIFLORA	FARMACEUTICO	LORMETAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	3
20	50-70	M	D	CA	VALERIANA, PASIFLORA, AMAPOLA CALIFORNIA	FARMACEUTICO	BROMAZEPAM	SEDACIÓN	1
21	50-70	M	D	CA	VALERIANA	NADIE	ZOLPIDEM, TRAMADOL	SEDACIÓN	1
22	50-70	H	D	CA	VALERIANA, ESPINO BLANCO, PASIFLORA	FARMACEUTICO	CLONAZEPAM	SEDACIÓN	1
23	50-70	M	D	CA	TILA	NADIE	LORAZEPAM	SEDACIÓN	1
24	50-70	M	S	CA	TILA	NADIE	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	1
25	>70	H	D	CA	VALERIANA	FARMACEUTICO	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	3
26	<20	H	D	EF	PASIFLORA	MEDICO	METILFENIDATO, HIDROXIZINA	SEDACIÓN	1
27	50-70	M	D	CA	TILA, ESPINO BLANCO, AZAHAR	FARMACEUTICO	ALPRAZOLAM	SEDACIÓN	1
28	>70	M	S	CA	TILA	FARMACEUTICO	TRAMADOL	SEDACIÓN	1
29	50-70	M	O	CA	TILA	HERBORISTERO	CICLOBENZAPRIDA	SEDACIÓN	0
30	50-70	M	D	CA	VALERIANA	FARMACEUTICO	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	2
31	50-70	H	O	CA	MANZANILLA	NADIE	LORAZEPAM	SEDACIÓN	0
32	50-70	H	S	CA	MANZANILLA	NADIE	LORMETAZEPAM	SEDACIÓN	0
33	50-70	H	O	EF	MENTA	FARMACEUTICO	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	1
34	50-70	M	O	CA	MENTA	FARMACEUTICO	LORAZEPAM (Polimed)	SEDACIÓN	1

Tabla 38. Información obtenida a través de los cuestionarios sobre los pacientes que consumían PM con actividad hipnótica y sedante.

### 4.2.2.1.6. Resto de interacciones potenciales identificadas

Finalmente, se muestran el resto de interacciones potenciales identificadas entre los participantes del estudio (**Tabla 39**). En la mayoría de estos casos se trata de interacciones positivas o de sinergias, dado que el fármaco y la PM asociada tenían la misma actividad farmacológica. El resto, se basan en:

-La variación del efecto del tratamiento anticonceptivo oral por la actividad estrogénica del aceite esencial de hinojo (*Foeniculum vulgare* M.) (n=1).

-El riesgo de desequilibrio electrolítico al asociar diuréticos del asa o tiazídicos a la toma de cola de caballo (*Equisetum arvense* L.) (n=2).

-La disminución del tratamiento antihipertensivo y el riesgo de desequilibrio electrolítico por el consumo de productos con raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.) en pacientes hipertensos o que consumen diuréticos (n=2).

-Además, dos de los pacientes encuestados manifestaron haber sufrido alguna RAM derivada del consumo de PM: en un caso, diarrea tras el consumo de un producto a base de raíz de harpagofito (*Harpagophytum procumbens* Burch.); en otro, un cuadro de hipotensión tras el consumo de cápsulas de cola de caballo.

Nº	FRANJA ETARIA	SEXO	F.C.	REG.	PLANTA MEDICINAL	CONSEJO	FÁRMACO/S CON INTERACCIÓN POTENCIAL	DESCRIPCIÓN INTERACCIÓN	N
1	20-50	M	O	EF	HARPAGOFITO	NADIE	IBUPROFENO (Polimed)	SINERGIA +	1
2	50-70	M	D	CA	HARPAGOFITO	FARMACEUTICO	NAPROXENO	SINERGIA +	1
3	<20	H	O	CA	LLANTEN	MEDICO	DEXTROMETORFANO	SINERGIA +	0
4	50-70	H	D	CA	PELARGONIUM (GOTAS NAALES)	FARMACEUTICO	FLUTICASONA (NASAL)	SINERGIA +	1
5	50-70	M	O	CA	DIENTE DE LEON	MEDICO	FUROSEMIDA(Polimed)	SINERGIA +	1
6	20-50	H	S	CA	HINOJO	MEDICO	SIMETICONA	SINERGIA +	0
7	20-50	M	O	CA	HINOJO	FARMACEUTICO	LEVONORGESTREL / ETINILESTRADIOL	VARIACIÓN EFECTO ANTICONCEPTIVO	0
8	20-50	H	O	CA	COLA DE CABALLO	MEDICO	FUROSEMIDA	HIPOKALEMIA	0
9	20-50	H	O	CA	COLA DE CABALLO	NADIE	HCTZ	HIPOKALEMIA	0
10	50-70	M	D	CA	REGALIZ	FARMACEUTICO	TELMISARTAN, HCTZ	HIPOKALEMIA, HIPERTENSION	1
11	50-70	H	O	EF	REGALIZ	FARMACEUTICO	ENALAPRIL (Polimed)	HIPERTENSION	1
12	>70	H	S	EF	AJO	NADIE	ATORVASTATINA	SINERGIA +	1
13	50-70	M	S	EF	TOMILLO	FARMACEUTICO	ACETILCISTEÍNA	SINERGIA +	0

**Tabla 39.** Información obtenida a través de los cuestionarios sobre el resto de pacientes en los que se identificaron interacciones potenciales entre PM y fármacos.



## **5. DISCUSIÓN**



### V- DISCUSIÓN

Este trabajo se ha centrado en las interacciones farmacológicas potenciales entre plantas medicinales y otros fármacos, realizándose en primer lugar una revisión bibliográfica, y posteriormente un estudio para la detección de las mismas en pacientes de Oficina de Farmacia de la Provincia de Sevilla, siendo esto lo novedoso del trabajo, ya que previamente se han realizado pocos estudios que ahonden en el análisis de estas asociaciones de medicamentos, permitiendo así conocer el estado de dispensación de estos productos y poder aumentar su seguridad. Debido a la disparidad de criterios a la hora de categorizar el grado de importancia de las interacciones potenciales, se hace necesario valorar y discutir su manejo clínico para aportar información fiable a los profesionales de la salud.

De todas las drogas vegetales descritas en las monografías de referencia (EMA y ESCOP), menos del 25% interaccionan con medicamentos (Vanaclocha et al., 2014), por lo que resulta imprescindible efectuar una evaluación crítica de las evidencias sobre interacciones entre plantas medicinales y fármacos para establecer las que son realmente relevantes, su gravedad y frecuencia y que esta información pueda ser realmente útil al profesional.

Como resultado de la revisión bibliográfica realizada, han sido seleccionadas un total de 99 plantas medicinales por su potencial interacción con fármacos sintéticos. En el estudio realizado en oficinas de farmacia se identificaron 65 PM entre los pacientes consumidores de productos fitoterápicos, de las cuáles, 30 especies vegetales podrían estar implicadas en interacciones potenciales. A la hora de valorar la relevancia y el manejo clínico de estas posibles interacciones, consideramos la agrupación de las distintas drogas vegetales en varios grupos generales según su composición o según el grupo de fármacos con los que puedan interferir.

#### **Análisis de la dispensación de productos fitoterápicos en Oficinas de Farmacia de la provincia de Sevilla**

Los resultados obtenidos en el estudio en Oficinas de Farmacia no se pueden extrapolar a la totalidad de la población de Sevilla, ya que sólo podemos describir los resultados de una muestra pequeña de pacientes (n=252). No obstante, el objetivo perseguido fue realizar un análisis de la situación de dispensación de productos a base de plantas

medicinales y detectar posibles interacciones farmacológicas, y no un análisis poblacional como tal.

El perfil demográfico de los participantes del estudio es coincidente con el perfil del consumidor observado en otros estudios sobre el consumo de PM. A nivel nacional, el estudio INFITO, mostró que 3 de cada 4 consumidores son mujeres (71,4%), y que el 53,8% de los consumidores tienen entre 35-50 años (INFITO, 2011); en otro estudio realizado por el CGCOF se mostró un 69,28% de mujeres (CGCOF, 2016). En otras investigaciones realizadas en Oficinas de Farmacia de Sevilla se han obtenido resultados similares, con un 77% de mujeres frente a un 23% de hombres (Quílez et al., 2011). En nuestro estudio, el 80% de los participantes fueron mujeres, y el grupo etario mayoritario el de 20-50 años; en cuanto al nivel de estudios de la muestra, se encuentra repartido, aunque el mayor porcentaje de los encuestados, 41,7%, manifestaron tener estudios básicos. Parece que la mayor prevalencia de las mujeres en el consumo de PM es similar en otros países, obteniéndose en estudios europeos que el perfil mayoritario eran mujeres de mediana edad (Vargas-Murga et al., 2011) y en otros las  $\geq 60$  años (García-Alvarez et al., 2014); lo mismo ocurre en Estados Unidos (Radimer et al., 2004).

El muestreo realizado por el CGCOF mostró que el 52,70% de los encuestados referían al menos tener una patología crónica (CGCOF, 2016); en otros trabajos se observó que un 43% de los enfermos crónicos entrevistados consumían alguna PM (Alonso et Capdevilla, 2005) o que el 48,6 % de los pacientes tratados con acenocumarol y/o AAS eran consumidores habituales de PM (Díez et al., 2016). En este trabajo la mayoría de los participantes manifestó padecer alguna enfermedad o problema de salud; tan solo el 13,5% declaró no padecer ninguna, destacando patologías crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes y la hipercolesterolemia; además en las mujeres hay un porcentaje importante que declaró sufrir insomnio (35%) y estreñimiento (28%).

Comparando los resultados de nuestra encuesta con otros trabajos previos, los datos sobre el tipo de PM consumida coinciden con los obtenidos en otros estudios realizados en España (Hernado B, 2007; CGCOF, 2016) o en la provincia de Sevilla (Quílez et al., 2011), en los que se observa que los productos fitoterápicos más empleados son los indicados en trastornos digestivos y procesos nerviosos, en concreto aquellos con propiedades laxantes y adelgazantes. La raíz de valeriana destacó como el fitoterápico más consumido en nuestra muestra poblacional (25,8%), al igual que ocurrió en el estudio de Batanero (*Batanero et al., 2017*). En la Encuesta PlantLIBRA, las 10 especies botánicas más empleadas en orden

descendente fueron: *Ginkgo biloba* L. (ginkgo), *Oenothera biennis* L. (onagra), *Cynara scolymus* L. (alcachofa), *Panax ginseng* C.A.Mey (ginseng), *Aloe vera* L. (aloe), *Foeniculum vulgare* Mill. (hinojo), *Valeriana officinalis* L. (valeriana), *Glycine max* L. (soja), *Melissa officinalis* L. (melisa) y *Echinacea purpurea* L. (equinácea). Tan solo 3 de estas especies se encuentran entre las 10 más empleadas por los pacientes de nuestro trabajo, que son la valeriana (25,8%), el aloe (15,5%) y el hinojo (4,8%). No obstante, si comparamos solo con los resultados que se obtuvieron en España, en ese ranking coinciden también la cola de caballo, la pasiflora, el té verde y la manzanilla, mientras que el aloe no se encontró entre las PM más empleadas; la hoja de alcachofa fue la droga más consumida (García-Alvarez et al., 2014).

Los datos relativos a la frecuencia de consumo han mostrado que casi la mitad (48%) de los encuestados consumen de forma diaria alguna PM, hecho que cobra relevancia al suponer un mayor riesgo para interacciones potenciales con otros fármacos. El estudio PlantLibra mostró que el 37,3% de los participantes tomaba PM con una frecuencia periódica, siendo los resultados más elevados en Finlandia (46,2%), Alemania (50,7%), Italia (41,3%) y Rumania (41,8%). Por el contrario, en España el porcentaje fue el más bajo, tan solo un 14,6% (García-Alvarez et al., 2014).

Un gran porcentaje de pacientes (51%) pide consejo sobre el consumo de PM al farmacéutico, pero hay que considerar que el estudio se ha realizado desde Oficinas de Farmacia, lugar donde habitualmente compran estos productos casi el 90% de los participantes, por lo que cabe destacar que más del 13% utilicen otras fuentes de consulta alternativas como herboristerías o Internet, o simplemente se automediquen (16,7%). De hecho, el estudio INFITO reveló que el herbolario es el lugar que concita un mayor número de compradores de fitoterapia (INFITO, 2011). Aún así, estos datos reflejan la gran labor asistencial del farmacéutico en cuanto al uso racional de plantas medicinales, y la importancia que debe tener el conocimiento de los posibles riesgos e interacciones farmacológicas que puedan darse derivadas de su consumo.

El motivo por el que los pacientes encuestados consumen PM fue el tratar un problema de salud menor en el 69,8% de los casos, pero sería necesario analizar si los productos demandados por los mismos están realmente indicados para el tratamiento de dichos patologías, máxime cuando el 83% de los productos fitoterápicos identificados en el estudio están registrados como Complementos Alimenticios (CA), cuya venta es libre y no hacen referencia a propiedades terapéuticas o preventivas, o puede que no tengan la calidad necesaria para garantizar su eficacia y seguridad. Esto podría traducirse en que hay pacientes

que consumen estos fitoterápicos para tratar problemas de salud en los que no están indicados o no son seguros. También cabe destacar el uso de PM por falta de efectividad del tratamiento farmacológico prescrito (15,1%), hecho que podría analizarse como positivo en algunos casos, porque evidencia que la fitoterapia puede evitar el aumento de las dosis de algunos fármacos o la adición de nuevos medicamentos al tratamiento de los pacientes.

La percepción de eficacia del tratamiento fitoterápico fue bastante buena, más del 70% de los pacientes consideró que su tratamiento a base de PM le era eficaz, datos algo inferiores a los obtenidos en estudios nacionales, en los que el 96,2% de los pacientes que compraban las plantas medicinales en la farmacia se mostró muy o bastante satisfecho con su tratamiento (INFITO, 2011). El número de pacientes que experimentó algún efecto adverso con la toma de PM fue de un 3% aproximadamente, pero pone de manifiesto los posibles riesgos derivados del uso inadecuado o abuso de estos productos. Así, este dato resultó muy similar al obtenido en la Encuesta PlantLibra, donde 82 de los 2359 participantes informaron haber sufrido algún efecto adverso, que supuso un 3,5% de la muestra, aunque este dato difería entre países: en Finlandia, Alemania y España varió entre el 5-6%, mientras que fue inferior en Rumania (2%), Italia (1%) y el Reino Unido (0,3%) (Restani et al., 2016); y aproximadamente el 60% de las reacciones adversas estuvieron relacionadas con el tracto gastrointestinal, al igual que en nuestro trabajo, dónde 5 pacientes manifestaron haber sufrido diarrea.

El porcentaje de pacientes con tratamiento fitoterápico asociado a otro/s fármaco/s, un 73,4%, ha sido bastante elevado si lo comparamos con un estudio realizado en la Provincia de Sevilla en 2011, en el que se obtuvo tan solo un 15,4% de asociación (Quílez et al., 2011), así como con los resultados de PlantLIBRA, de donde se extrajo que el 42,7% de los pacientes que manifestaron sufrir una reacción adversa por la ingesta de alguna PM consumían otros fármacos (Restani et al., 2016). Es relevante el número de pacientes polimedicados y/o mayores de 70 años de nuestro trabajo presentes en este grupo, puesto que en ellos, el riesgo para una posible interacción farmacológica podría ser mayor. El hecho de que casi el 25% de los pacientes con tratamiento concomitante consuman una PM y un fármaco con la misma indicación terapéutica debe ser analizado específicamente, puesto que, en algunos casos podría suponer un riesgo por la potenciación del efecto farmacológico, y en otros casos podría darse una sinergia o “interacción positiva”, en la que la adición de una PM complementa el efecto del fármaco o evita tener que aumentar su dosis.

### **Análisis de las interacciones potenciales entre planta medicinal y fármaco**

En el presente estudio no se han podido identificar casos de interacciones farmacológicas reales, tan solo se han analizado los factores de riesgo y las interacciones teóricas que podrían darse en los diferentes pacientes. De esta forma, se han identificado posibles interacciones entre PM y el/los fármaco/s de síntesis en 83 pacientes, esto es en el 32,9 % del total de participantes del estudio, un número que puede considerarse elevado teniendo en cuenta el pequeño tamaño de la muestra (n=252). Hemos encontrado muy poca información sobre otros trabajos en los que se identifiquen estas interacciones potenciales. En PlantLIBRA solo se informó de 3 posibles casos, todos debidos a un posible empeoramiento de los efectos secundarios a nivel gástrico de los fármacos antiinflamatorios (Restani et al., 2016). Entre estos 83 pacientes, destacan el alto porcentaje de pacientes polimedcados y/o mayores de 70 años, factores que podrían aumentar el riesgo de interacción farmacológica. Así, un trabajo realizado en España sobre una población mayor de 65 años detectó hasta 22 asociaciones PM-fármaco potencialmente peligrosas, aunque también describió 10 posibles asociaciones beneficiosas (Batanero et al., 2017).

Las diferentes interacciones potenciales han sido clasificadas según la composición de las drogas vegetales de las que se trataban y descritas por su mecanismo de acción.

#### ➤ **Interacciones de laxantes hidroxiantracénicos**

Teniendo en cuenta que los productos fitoterápicos más dispensados en España son los laxantes y adelgazantes (PortalFarma, 2016), los farmacéuticos comunitarios pueden encontrarse con frecuencia en la situación de tener que ofrecer consejo farmacéutico a pacientes demandantes de productos a base de laxantes hidroxiantracénicos que, además, consumen otros fármacos sintéticos. Así se ha visto en los resultados del estudio en oficinas de farmacia, donde el 24,6% de los pacientes encuestados (n=62) consumía algún producto fitoterápico a base de estos laxantes.

Todas las drogas de este grupo (**Tabla 6: Laxantes estimulantes**): acíbar de aloe (*Aloe spp.*), hojas de sen (*Cassia angustifolia* Vahl.), cortezas de frángula (*Rhamnus frangula* L.) y de cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus* DC.) y el rizoma de ruibarbo (*Rheum palmatum* L.); podrían estar implicadas frecuentemente en interacciones con otros fármacos debido al riesgo de hipopotasemia que produce su uso continuado. Como parte de su mecanismo de acción, los glucósidos antraquinónicos contenidos en estas drogas vegetales, tras hidrolizarse en el

intestino, ejercen una potente acción estimulante del peristaltismo intestinal al inhibir la actividad de la ATPasa Na/K de los enterocitos, provocando una inhibición de la absorción de agua, sodio y cloro y un aumento de la secreción de potasio a nivel de la mucosa intestinal (Castillo y Martínez, 2015), de manera que su uso prolongado o abuso puede producir un desequilibrio electrolítico, que podría verse agravado además si los pacientes están en tratamiento con fármacos que favorecen la eliminación de potasio como corticoides orales o diuréticos. Esta hipokalemia puede potenciar la acción de heterósidos cardiotónicos como la digoxina, e interaccionar con fármacos antiarrítmicos y fármacos que inducen una prolongación del intervalo QT (Celaya y Martínez, 2013).

El síndrome de QT largo es una alteración de la actividad eléctrica del corazón, de origen hereditario o que puede estar inducido por ciertos medicamentos mediante el bloqueo de los canales de potasio cardíacos. Esto predispone a la aparición de arritmias ventriculares malignas del tipo de "Torsión de puntas" (TdP) que, en algunos casos, desencadena fibrilación auricular o muerte súbita (Medeiros et al., 2007). Entre los medicamentos más conocidos que prolongan el intervalo QT están los antiarrítmicos, pero se ha observado que hay más fármacos que presentan este efecto secundario como algunos antihistamínicos, antibióticos, antivirales, antimicóticos, antieméticos, neurolépticos y antidepresivos, entre otros (Woosley, 2013). La incidencia de la TdP producida por medicamentos se presupone que es muy baja, pero podría aumentar por la combinación de fármacos que prolongan el intervalo QT y por factores predisponentes en el paciente, entre los que se incluye el sexo (mayor en las mujeres 2-3:1) y la hipopotasemia (Potasio sérico <3,5 mg/dl) (Kallergis et al., 2012).

A pesar de que existan pocos informes en los que se describan casos de toxicidad digitalica derivada del abuso de laxantes antracénicos (Harada et al., 2002), como hemos visto anteriormente, es probable que ocurra, por lo que se debe tener precaución en pacientes digitalizados, siguiendo las recomendaciones mencionadas para evitar riesgos (**Tabla 6**). En el caso de la hoja sen se ha comprobado que algunos de sus derivados antraquinónicos disminuyen la absorción de digoxina (Laitinen et al., 2007). Con los corticoides orales y diuréticos nos encontramos en la misma situación de escasas evidencias clínicas descritas, aunque probablemente también pudieran manifestarse por el parecido estructural de algunos de estos compuestos con los heterósidos digitalicos (como por ejemplo la espironolactona). Otros autores consideran estas interacciones como dudosas, pero en todo caso sería necesario informar a los pacientes sobre posibles efectos adversos y/o considerar algún seguimiento (Williamson et al., 2013).

Por norma general, recomendando el uso de dosis bajas y evitando tratamientos de más de una semana, no se espera que aparezcan interacciones clínicamente relevantes. Pero los datos obtenidos en el estudio de Oficinas de Farmacia en relación a la frecuencia de consumo muestran que más de la mitad (58 %) de los pacientes consumidores de estos laxantes lo hacen de forma diaria, y en 19 de los 26 posibles casos de interacción potencial también. Este dato cobra especial importancia en nuestro análisis, ya que es el uso continuado de los derivados antracénicos lo que aumenta el riesgo de hipopotasemia y las consiguientes interacciones farmacológicas. En este sentido, se debe hacer mayor hincapié desde las OF en que estos fitoterápicos son seguros y eficaces cuando se emplean durante cortos periodos de tiempo (evitando tratamientos superiores a una semana), pero que su utilización sin el debido control sanitario puede originar dependencia, atonía intestinal o, por el contrario, la llamada «enfermedad de los laxantes» (diarreas, náuseas, dolores abdominales, etc.) (CGCOF, 2010). En nuestro estudio, el número de pacientes que ha experimentado algún efecto adverso tras la ingesta de laxantes antracénicos fue bajo, tan solo 3 y con síntomas de diarrea, pero pone de manifiesto que los riesgos del abuso de estos productos existen.

También se ha observado mediante las encuestas que el motivo de consumo en la mayoría de los pacientes fue tratar un problema de salud menor, que presumiblemente sería el estreñimiento. Sin embargo, en muchos casos los productos demandados hacen referencia a propiedades adelgazantes y antiobesidad. Estos son productos fitoterápicos registrados como Complementos Alimenticios (CA), cuya venta es libre, y que en nuestro estudio fueron los que mayoritariamente usaban los participantes encuestados frente a las consideradas Especialidades Farmacéuticas. Esto podría traducirse en que hay pacientes que consumen estos fitoterápicos para tratar problemas de salud en los que no están indicados y no son seguros. Su empleo en tratamientos para el sobrepeso está desaconsejado puesto que, por lo general, son tratamientos muy prolongados. El consejo farmacéutico debe ser emplearlos siempre de forma ocasional, limitando su uso a casos puntuales de estreñimiento o cuando se requiere una evacuación del intestino con heces blandas (postoperatorios, hemorroides etc.) (INFITO, 2009).

Analizando las interacciones potenciales detectadas, el 50% se basan en el riesgo de hipopotasemia y desequilibrio electrolítico que podría presentarse al administrar de forma conjunta el fitoterápico antracénico y un fármaco diurético. Los diuréticos son en muchos casos el tratamiento de primera línea para una de las patologías más frecuentes, la hipertensión arterial, y su administración suele ser diaria. Por tanto, es coherente que este tipo

de interacciones sean las que más frecuentemente podamos detectar desde las Oficinas de Farmacia. Respecto a las posibles interacciones con fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe considerar que estos se agrupan en tres grupos según el nivel de evidencia disponible de prolongación del intervalo QT y del riesgo de producir TdP (Woosley, 2013). Así, de fármacos antiarrítmicos como amiodarona y flecainida, o antidepressivos como citalopram y escitalopram, las evidencias disponibles apoyan la conclusión de que aumentan los intervalos QT y tienen un riesgo de TdP cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas. Otros principios activos como risperidona o venlafaxina pueden causar prolongación del intervalo QT, pero no hay pruebas suficientes de que tengan riesgo de causar TdP cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas. En el caso de fármacos como trazodona, fluoxetina o tolterodina, los estudios disponibles concluyen que aumentan el intervalo QT y tienen un riesgo de desarrollar TdP, pero sólo cuando se dan concurrencia de factores de riesgo. En nuestro estudio se han detectado pacientes en los que concurren estos factores de riesgo, como el sexo (el riesgo de prolongación de QT es mayor en las mujeres en una proporción 2-3:1), la polimedicación (aumenta el riesgo de que se produzcan más interacciones o de inhibición del metabolismo enzimático del citocromo P450), la edad (la función hepática y renal puede estar disminuida) o una posible hipopotasemia por administración prolongada de laxantes antracénicos y fármacos diuréticos.

La información recogida avala que el consejo farmacéutico en pacientes que sufran estreñimiento y que estén digitalizados y/o tratados con diuréticos/corticoides o con fármacos que puedan prolongar el intervalo QT debería ser evitar el consumo de estos laxantes o limitar su uso a momentos puntuales de necesidad, recomendando el uso de alternativas fitoterápicas más seguras en estos casos, tales como los laxantes mecánicos u osmóticos como las semillas de ispágula (*Plantago ovata* Forssk.) o el fruto de ciruelo (*Prunus domestica* L.).

### ➤ **Drogas con mucílagos**

Los mucílagos son capaces de retener gran cantidad de agua por sus numerosos grupos hidroxilo, formando geles viscosos que incrementan el volumen de las heces y aumentan el peristaltismo intestinal, además de ejercer un efecto hidratante y calmante sobre la mucosa respiratoria, inhibiendo el reflejo de la tos. Ese gel tiene la capacidad de retener gran cantidad de principios activos, por lo que este tipo de drogas (**Tabla 6: Laxantes mecánicos y Semilla de Fenogreco; Tabla 12: Antitusivas**), tienen un alto riesgo de disminuir o retrasar la absorción de otros fármacos administrados concomitantemente vía oral. Así, se han identificado 10 pacientes del estudio en los que podría darse esta situación, al consumir alguna

PM con mucílagos y otros fármacos. Es por ello que el consejo farmacéutico general en cuanto a este tipo de productos fitoterápicos debe ser siempre distanciar las tomas de otros fármacos 1-2 horas, así como acompañar con una gran ingesta diaria de agua para mejorar los efectos laxantes y evitar una posible obstrucción intestinal.

Analizando casos concretos, en 3 pacientes se ha observado la asociación con fármacos como benzodiazepinas, ISRS u opioides, cuya actividad anticolinérgica podría oponerse al efecto laxante de estas PM y producir una obstrucción intestinal, por lo que bajo estas circunstancias el farmacéutico podría recomendar laxantes con otros mecanismos de acción: laxantes estimulantes como el acíbar de aloe (*Aloe spp.*) o las hojas de sen (*Cassia angustifolia* Vahl.) de forma puntual y si no existen contraindicaciones, o bien laxantes osmóticos como el fruto de ciruelo (*Prunus domestica* L.).

En cuanto a los efectos hipoglucemiantes de los mucílagos, son de sobra conocidos y se han observado en estudios clínicos en la semilla de ispágula (Giner y Castillo, 2003) o en la de zaragatona (Anderson et al., 1999). Otras drogas como la semilla de lino no parecen tener un efecto significativo sobre la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales, quizás por su menor contenido en mucilagos (Pan et al., 2007). La semilla de alholva o fenogreco además podría tener efectos antidiabéticos adicionales en el tratamiento con sulfonilureas, debido a que las saponinas que contiene podrían afectar a una vía de señalización de la insulina (Lu et al., 2008). De hecho, algunas fuentes consideran la interacción entre las semillas de fenogreco o de ispágula con los hipoglucemiantes como positiva, debido a la posible reducción en la dosis de estos fármacos consecuencia del efecto hipoglucémico de los mucílagos (Braun y Cohen, 2010). En 2 pacientes del estudio se detectó la asociación de alguna PM con mucílagos y un antidiabético oral, pero el consumo de PM era ocasional. En general, los efectos hipoglucémicos de estas drogas no serán bruscos, por lo que más allá de restringir su uso en diabéticos, el consejo farmacéutico debería ser consultar y consensuar con el médico el uso de algunos de estos productos, controlando con mayor frecuencia la glucemia, y en caso de detectarse una pérdida de control, evaluar el reajuste posológico de los antidiabéticos.

Mención aparte merece el uso de productos con fucus (*Fucus vesiculosus* L.). Su contenido en yodo aumenta el riesgo de agravamiento de patologías cardíacas como la hipertensión arterial, o de afecciones tiroideas. En 2 pacientes del estudio que padecían hipertensión arterial y en otro tratado con levotiroxina se identificó su consumo. En estos

casos, ante las múltiples alternativas de otros laxantes mecánicos, y en evitación de riesgos, el farmacéutico debería desaconsejar su uso.

### ➤ ***Drogas con taninos***

Este tipo de drogas (**Tabla 6: Antidiarreicas**) podrán también retrasar la absorción de otros fármacos administrados vía oral conjuntamente. Parece que la ingesta crónica de taninos puede inhibir enzimas digestivos e interferir con la absorción de iones metálicos de determinados fármacos y algunas vitaminas (Mills y Bone, 2000). En este caso, no se identificó el consumo de ninguna de estas PM entre los participantes del estudio. La recomendación farmacéutica deberá ser, como se ha comentado anteriormente, distanciar la toma de estos productos y otros medicamentos al menos una hora, además de tomar tras las comidas para disminuir la gastrolesividad de los taninos.

### ➤ ***Drogas con cafeína***

La cafeína presenta efectos estimulantes del sistema nervioso central que podrían antagonizar los efectos de otros fármacos sedantes, hecho que se ha puesto de manifiesto con benzodiazepinas (Mattila y Nuotto, 1983) o con zopiclona (Cysneiros et al., 2007). Por su actividad antagonista de los receptores de adenosina, la cafeína produce vasoconstricción, por lo que su uso prolongado puede producir ligeros aumentos de presión arterial que serían relevantes en pacientes hipertensos (Noordzij et al., 2005). Su asociación a fármacos simpaticomiméticos como fenilpropanolamina ha dado lugar a crisis hipertensivas (Brown et al., 1991) y podría aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal secundaria a hipertensión (Lake et al., 1989), debido a la sinergia en los efectos farmacológicos. También presenta efectos diuréticos y podría producir sinergia con otros diuréticos, dando lugar a hipopotasemia y a un mayor riesgo de toxicidad digitalica (Williamson et al., 2013).

Por otra parte, el contenido en cafeína de las distintas drogas seleccionadas (**Tabla 6: Hoja de Té verde, semilla de Cola, semilla de Guaraná y hoja de Mate**) puede ser muy variable, y en las fuentes consultadas siempre se habla de interacciones teóricas que podrían darse tras el consumo a largo plazo de grandes cantidades (por ejemplo más de 4 tazas de té verde al día) y cuya relevancia clínica es desconocida (Braun y Cohen, 2010). Así, 3 pacientes del estudio asociaban alguno de estos fitoterápicos con fármacos sedantes o antihipertensivos, aunque solo uno de ellos afirmó consumir diariamente té negro. En estos casos, al igual que con la toma de laxantes estimulantes, la frecuencia de consumo podría ser determinante para que se acabe dando una interacción farmacológica. Con estos datos, parece lógica la

recomendación de evitar el uso frecuente de fitoterápicos que contengan cafeína en los pacientes tratados con benzodiazepinas, simpaticomiméticos o IMAO, así como en hipertensos o pacientes con problemas cardiovasculares en general.

➤ ***Drogas con efecto estrogénico***

Este grupo (**Tabla 9: Fitoestrógenos y Tabla 6: aceite esencial de Hinojo**) fue utilizado en 14 participantes del estudio. Existen evidencias clínicas de que el fruto de sauzgatillo presenta actividad dopaminérgica, específicamente los diterpenos que contiene podrían unirse a los receptores D2, así como actividad estrogénica por su contenido en flavonoides (Jarry et al., 2006). Parece claro, por tanto, que podrá potenciar los efectos de agonistas dopaminérgicos como bromocriptina, o disminuir los de antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida. En cuanto a su interacción con estrógenos, no está claro si podría potenciar u oponerse a sus efectos, al igual que los antiestrógenos (Williamson et al., 2013). Respecto a las isoflavonas de soja, su efecto sobre el tejido mamario es complejo, y es posible que dependa de la dosis utilizada y de los niveles de estrógeno del paciente (Liu et al., 2005). En un estudio prospectivo de gran tamaño se observó que las isoflavonas de soja, consumidas a niveles comparados con los de las poblaciones asiáticas, pueden reducir el riesgo de recurrencia de cáncer en mujeres que reciben terapia con tamoxifeno, y no parece que interfirieran con la eficacia de este fármaco (Braun y Cohen, 2010). Estudios *in vivo* indican que la isoflavona genisteína puede mejorar la efectividad del tamoxifeno contra el cáncer de mama (Mai et al., 2007). Sin embargo, en otro estudio en mujeres que padecían un tumor mamario, la ingesta de suplementos con soja produjo un aumento en la proliferación de células tumorales (McMichael-Phillips et al., 1998). En cuanto al aceite esencial de hinojo, como se ha mencionado, su uso excesivo puede interferir con terapias anticonceptivas orales por su actividad estrogénica. Mediante las encuestas realizadas se identificó una paciente en tratamiento con levonorgestrel/etinilestradiol que consumía cápsulas de aceite esencial de hinojo, aunque de forma ocasional, pero cuyo uso podría variar el efecto anticonceptivo.

La evidencia disponible sobre el efecto de estos suplementos sobre otros fármacos con actividad estrogénica no es concluyente, por lo que siguiendo las recomendaciones que dan los organismos sanitarios, debemos desaconsejar el uso de plantas con estrógenos en pacientes tratados con los fármacos mencionados.

### ➤ *Drogas que interactúan con anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios*

Un total de 21 drogas de las seleccionadas en los resultados de la búsqueda bibliográfica podrían interactuar con fármacos anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios. El 21,4 % de los pacientes encuestados consumía alguna de éstas, pero solo en 4 de ellos se identificó una interacción potencial, basada en un posible aumento del INR o de la actividad antiagregante con el consiguiente riesgo de hemorragia.

Las drogas vegetales pertenecientes al grupo C: aparato vascular (**Tabla 8**) han sido muy estudiadas al respecto y se dispone de muchas evidencias, como es el caso de la hoja de *Ginkgo biloba* L. Se ha comprobado mediante ensayos *in vitro* que el ginkgólido B, y en menor medida otros ginkgólidos, son potentes inhibidores del Factor Activador de Plaquetas (PAF) por antagonismo con su receptor plaquetario (CGCOF, 2010). Este efecto podría ser aditivo al de los antiagregantes plaquetarios (AAPs), aunque en raras ocasiones daría lugar a complicaciones hemorrágicas (Beckert et al., 2007). Así, a pesar de los casos reportados de hemorragia por la ingesta de extracto de ginkgo en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico (Rosenblatt y Mindel, 1997), algunas revisiones sistemáticas y ensayos clínicos realizados no muestran cambios significativos en el sangrado o la actividad plaquetaria, y consideran esta interacción como improbable (Aruna & Naidu, 2007). De igual forma, aunque los ensayos clínicos muestran que la hoja de ginkgo no parece alterar los parámetros de coagulación ni el metabolismo de Anticoagulantes Orales (ACOs) como warfarina, se han reportado casos aislados de sangrado (Vaes & Chyka, 2000). Las recomendaciones dadas respecto a estos resultados deben ser controlar de forma especial a los pacientes de alto riesgo, debido a la potencial gravedad de la interacción. Así, en dos de los pacientes de nuestro estudio se identificó esta posible interacción: en uno de ellos con ácido acetilsalicílico y Tanakene® (Especialidad Farmacéutica a base de extracto de *Ginkgo biloba* L.) y en otro con Aldocumar® (warfarina) y Acutil® (complemento alimenticio que contiene *Ginkgo biloba* L.). Si analizamos estos casos, se trata de pacientes mayores de 70 años, que consumían estos productos diariamente y que son polimedicados, pero cuyo consejo sobre el uso de PM venía del médico. Ante estas situaciones, el consejo farmacéutico fue informar al paciente de la importancia de realizar controles periódicos sobre el INR así como de vigilar cualquier síntoma de alarma como hematomas o hemorragias. En otros dos pacientes se encontró una sinergia, al asociar en su tratamiento productos con ginkgo y betahistina, empleados para disminuir la frecuencia y gravedad de los ataques propios de la enfermedad de Menière, que cursa con vértigos y acúfenos. No obstante, todavía no hay evidencia sobre la eficacia de *Ginkgo biloba* L. en estos

casos, por lo que se debe informar al médico del uso de estas terapias complementarias, ya que a veces pueden afectar la eficacia o la seguridad de los medicamentos convencionales (NIDCD, 2010).

En el caso del bulbo de ajo, teóricamente podría disminuir la agregación plaquetaria inducida por colágeno y fibrinógeno, aunque solo a altas dosis (>7 g/día) al tomarse como suplemento o en cantidades excesivas en la dieta habitual (Rahman y Billington, 2000). Los diferentes ensayos clínicos ponen en duda su interacción con ACOs y sus efectos sobre la función plaquetaria (Mohammed Abdul et al., 2008). El extracto de *Allium sativum* L. está indicado como tratamiento coadyuvante en pacientes con hipercolesterolemia (Feras Q. et al., 2017), y en nuestro estudio encontramos un caso de sinergia en un paciente que consumía concomitantemente perlas de ajo y atorvastatina.

En cuanto al meliloto y el castaño de indias, contienen cumarinas naturales, pero éstas no poseen los requisitos mínimos estructurales necesarios para la actividad anticoagulante (Marejus y Tollefsen, 2005), por lo que el mecanismo de interacción se desconoce y solo se dispone de informes de casos aislados (Williamson et al., 2013).

En el caso del rizoma de jengibre (*Zingiber officinale* R.) (**Tabla 6: Antieméticas**) produjo inhibición de la agregación plaquetaria y sangrados en individuos sanos aunque a dosis muy elevadas (>10 g/día) (Lumb, 1994), pero se ha evidenciado que no tiene efectos significativos sobre la farmacodinámica y farmacocinética de warfarina, por lo que administrado a las dosis habituales no serían necesarias precauciones excepcionales (Jiang et al., 2005).

Otras PM muestran resultados más contradictorios. Así, existen informes de casos que describen una disminución de los efectos de warfarina atribuida al uso de raíz de *Panax ginseng* C.A. Mey (**Tabla 6: Tónicos y reconstituyentes**) (Janetzky & Morreale, 1997) (Rosado, 2003), pero en un estudio realizado en adultos sanos no se encontraron efectos del ginseng sobre el metabolismo o la actividad de warfarina (Jiang et al., 2004). Otros estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que esta droga contiene componentes que inhiben la agregación plaquetaria y la formación de tromboxano (Beckert et al., 2007). También hay registrados casos tanto de aumento como de disminución de INR en pacientes anticoagulados que tomaron preparados de fruto de arándano rojo (**Tabla 9: Antisépticos urinarios**) como consecuencia de una posible interacción farmacodinámica (Suvana et al., 2003), aunque podrían estar implicados factores farmacogenómicos (Mou-Ze et al., 2015). Dos pacientes

encuestados que eran tratados con ácido acetilsalicílico consumían estas PM recién mencionadas. En el caso del arándano rojo no parece probable la interacción con AAS excepto en casos de ingesta elevada (>170 mg de antocianidinas), mientras que en el caso del ginseng no es descartable, pero como ya se ha comentado, dada la potencial gravedad de la interacción y teniendo en cuenta otros factores de riesgo, ante estos casos el consejo farmacéutico será informar al paciente de la importancia de vigilar cualquier síntoma de alarma como hematomas o hemorragias.

En el paciente mencionado que tomaba suplementos con ginseng también se identificó una posible interacción con glibenclamida, por adición de los efectos hipoglucemiantes. Esta interacción no está contemplada por EMA ni ESCOP, solo se basa en ensayos clínicos donde se ha observado que pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales y preparados de *Panax ginseng* C.A. Mey mostraron pequeñas reducciones en la glucemia posprandial, aunque los valores de hemoglobina glicosilada no sufrieron cambios tras 12 semanas (Vuksan et al. 2008). Al compararse los resultados en pacientes sin tratamiento antidiabético no se observaron cambios significativos, lo que sugiere que no es probable una interacción clínicamente relevante en pacientes con diabetes bien controlada (Vuksan & Sievenpiper, 2000). No obstante, la labor del farmacéutico debe ser informar a los pacientes diabéticos de los efectos hipoglucemiantes de la raíz de ginseng y advertirles de la importancia de un buen control glucémico, más si cabe en insulino-dependientes, y ante cualquier incidencia comunicar al médico para un posible reajuste posológico. Estas advertencias se podrían hacer extensibles a aquellos pacientes que tomen productos con eleuterococo o ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus* Maxim.), el cual también tiene efectos hipoglucemiantes (Sievenpiper et al., 2004).

Los fitomedicamentos antiinflamatorios mencionados (**Tabla 10**) tienen igualmente potencial de interactuar con fármacos antiagregantes y anticoagulantes por su contenido en salicilatos. La corteza de sauce contiene salicina, glucósido del alcohol salicílico, cuya estructura es diferente a la del AAS, ya que tiene una glucosa en lugar de un grupo acetilo y un grupo carbinol en lugar del carboxilo, por lo que su acción antiagregante y el riesgo de interacción con fármacos antiagregantes y anticoagulantes es mínimo (Meyer, 2002). Así, se ha comprobado clínicamente que el consumo de 240 mg/día de salicina produjo efectos mínimos sobre la agregación plaquetaria, pero en dosis mayores podría tener un efecto significativo, por lo que se deberían extremar las precauciones (Krivoy et al., 2001). El uso concomitante de preparados de corteza de sauce o sumidad de ulmaria ("Reina de los prados")

con estos fármacos debería ser supervisado por el médico, controlando la aparición de hematomas o hemorragias. Desde la Oficina de Farmacia pueden ofrecerse alternativas de drogas antiinflamatorias más seguras para estos pacientes, como flor de árnica (*Arnica montana* L.) o el fruto de grosellero negro (*Ribes nigrum* L.).

Otras PM seleccionadas no tienen interacciones con ACOs y/o AAPs mencionadas en EMA o ESCOP, pero sí se dispone de casos reportados o posibles evidencias clínicas. Por ejemplo, en el caso de la hoja de té verde (*Camellia sinensis* L.) (**Tabla 6: Coadyuvantes en el tratamiento de la obesidad**) existe un caso reportado de inhibición del efecto de warfarina y disminución del INR tras la ingesta excesiva (más de 2 L/día) (Taylor y Wilt, 1999), pero se requieren más investigaciones para confirmar la interacción, por lo que únicamente debemos recomendar evitar la ingesta de grandes cantidades (>4 tazas/día) en pacientes tratados con ACOs. Recientemente también se describió un caso de hemorragia profusa en una paciente quirúrgica, por posible interacción de escitalopram con té verde (Echeverría et al., 2017). El principal grupo activo de esta droga son las epigalocatequinas (EGC), que en estudios *in vivo* mostraron inhibición significativa de la agregación plaquetaria, produciendo además alargamiento de los tiempos de sangrado y tiempos de tromboplastina parcial activada (Chen et al., 2013). Aunque no existe evidencia de que el té verde interaccione con escitalopram, es posible que la combinación produzca un efecto sinérgico incrementando el riesgo de sangrado.

Con la semilla de fenogreco (*Trigonella foenum-graecum* L.) (**Tabla 6: Estimulantes del apetito**) existe un caso reportado de sangrado en un paciente tratado con warfarina (Lambert y Cormier, 2001), probablemente por su contenido en cumarinas naturales, pero un estudio no encontró efectos de esta droga sobre la agregación plaquetaria ni los factores de coagulación (Bordia et al., 1997). Ante la duda deberíamos evitar el uso concurrente o extremar las precauciones en pacientes anticoagulados. Recientemente se comunicó un posible caso de interacción entre semillas de chía (*Salvia hispanica* L.) y sintrom® (González et al., 2018). La raíz de pelargonio (*Pelargonium sidoides* DC.) (**Tabla 13**) también contiene cumarinas naturales, pero estas no poseen la estructura requerida para tener actividad anticoagulante (Williamson et al., 2013). De una PM muy consumida como es la manzanilla común (*Matricaria chamomila* L.) también se reportó un caso de aumento de INR con hemorragia interna en un paciente anciano tratado con warfarina que comenzó a usar preparados tópicos y orales de dicha PM (Segal et Pilote, 2006). Los componentes cumarínicos naturales presentes en la manzanilla, como son umbeliferona y heniarina, no poseen los requisitos estructurales (un sustituyente hidroxilo C-4 y un sustituyente de carbono no polar C-3) requeridos para la actividad

anticoagulante, y los extractos de su aceite esencial no afectan significativamente a CYP2C9, isoenzima encargada del metabolismo de warfarina (Williamson et al., 2013), por lo que, dados los múltiples factores que influyen en el control del INR y que solo se dispone de un caso aislado, se requiere de más investigaciones para confirmar una posible interacción (Braun & Cohen 2010).

De otras drogas vegetales se dispone de evidencias *in vitro* e *in vivo* de su actividad antiagregante plaquetaria, como es el caso de la semilla de guaraná (*Paullinia cupana* Kunth) (**Tabla 6: Tónicos y reconstituyentes**), el ácido gamma linoleico contenido en el aceite de onagra (*Oenothera biennis* L.) (**Tabla 9**) o la isoliquiritigenina contenida en la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.) (**Tabla 6: Antiulcerosos**), pero se carece de estudios en humanos y la relevancia clínica de la posible interacción es desconocida (Braun & Cohen, 2010). Ante esto, se deben extremar las precauciones en pacientes tratados con ACOs y/o AAPs y monitorizar estrechamente el INR hasta que se obtengan más datos.

### ➤ **Drogas que interaccionan con fármacos sedantes**

Todas las drogas de este grupo (**Tabla 11: Hipnóticas y sedantes**): sumidad de amapola de california (*Eschscholtzia californica* Cham.), flor de azahar (*Citrus aurantium* L.), sumidad de espino blanco (*Crataegus oxyacantha* L.), hoja de melisa (*Melissa officinalis* L.), sumidad de pasiflora (*Passiflora incarnata* L.), inflorescencias de tila (*Tilia cordata* Mill.), raíz de valeriana (*Valeriana officinalis* L.); teóricamente provocarán efectos sedantes aditivos si se administran junto con otros fármacos depresores del SNC como benzodiazepinas, barbitúricos, opioides o antihistamínicos H1. Estudios en animales lo han demostrado asociando Pasiflora y fenobarbital (Capasso y Sorrentino, 2005) o Valeriana y pentobarbital (Hendriks et al., 1985).

Las PM con actividad hipnótica o sedante son, tras las laxantes o adelgazantes, las más consumidas en España (PortalFarma, 2016), por lo que, al igual que con estas, los farmacéuticos comunitarios se encontrarán con frecuencia en la situación de ofrecer consejo farmacéutico a pacientes demandantes de productos a base de plantas sedantes y que consumen otros fármacos. Este hecho se confirma mediante los resultados obtenidos en las encuestas a nivel de oficina de farmacia, donde el 34,5 % de los pacientes (n=87) consumía algún producto fitoterápico de este tipo. Un dato llamativo es que el 43,7 % de estos pacientes consumían productos fitoterápicos que contienen más de una PM con actividad hipnótica y sedante. Hay algunas evidencias de que estas combinaciones podrían ser más eficaces que el uso de una sola PM, pero no se ha demostrado clínicamente (Williamson et al., 2013). Otro

hecho significativo es que entre los tratamientos combinados fármaco-PM para la misma indicación, el mayor porcentaje (52,2 %) fueron aquellos con actividad sobre el sistema nervioso (**Figura 37**).

A diferencia de lo observado en otros grupos, como los laxantes antracénicos, en este caso menos de la mitad de los pacientes consumen estas PM diariamente (41 %), siendo mayoritario el consumo ocasional (45 %). Quizás este dato no sea tan relevante a la hora de valorar el riesgo de una posible interacción como lo pueda ser la polimedicación, o el hecho de que el paciente tome más de un fármaco depresor del SNC; en este caso son 7 pacientes los que asociaban una PM sedante a dos fármacos depresores. La edad también debe considerarse, ya que entre los 34 pacientes en los que se identificaron interacciones potenciales, el 40 % (n=12) eran mayores de 70 años, y el uso de fármacos como las benzodiazepinas en este grupo poblacional ha sido asociado con un riesgo de caídas hasta 3 veces mayor de lo normal (Brandt & Leong, 2017).

La percepción de eficacia respecto a estos fitoterápicos fue buena, ya que el 62 % de los encuestados consideró su tratamiento eficaz. El 77% los tomaba para tratar un problema de salud que presumiblemente sería el insomnio o la ansiedad, pero es relevante que en el grupo de pacientes en los que se detectó una potencial interacción esto no fue así, ya que el 50% de ellos manifestaron consumirlos por falta de efectividad del tratamiento prescrito por el médico, que mayoritariamente era una benzodiazepina (BZP). En estos casos, más que una interacción negativa, podría darse una sinergia positiva, ya que la administración de una PM sedante podría evitar el aumento de dosis de las BZPs, fármacos que, como ya es sabido, producen dependencia física y psíquica, y cuyo uso no debería de exceder las 4 semanas de duración. De hecho, por sus efectos sobre los receptores GABA, la raíz de valeriana ha sido estudiada como posible terapia coadyuvante en la deshabitación a BZPs, demostrando su posible utilidad en un pequeño estudio realizado por enfermeros a nivel de atención primaria en España, donde se implementó con éxito un programa de retirada de BZPs en aproximadamente 2/3 de los pacientes participantes (López-Peig et al., 2012).

Podríamos concluir en que, a pesar de que es difícil encontrar casos reportados de aumento de sedación a consecuencia de una interacción entre PM y fármacos sedantes, teóricamente es probable que ocurran. Las fuentes consultadas indican que no hay motivos para evitar el uso concurrente de PM sedantes con fármacos como las benzodiazepinas, pero en cualquier caso y dado el alto grado de consulta al farmacéutico (casi un 50 % en nuestro estudio), este debe tener especial precaución en aquellos pacientes con más factores de

riesgo, como pueden ser la edad avanzada, el consumo excesivo, la combinación de más fármacos sedantes, la realización de tareas especializadas o el manejo de vehículos o maquinaria pesada, valorando la relación beneficio/riesgo. Ante una falta de efectividad del tratamiento ansiolítico o sedante, la derivación médica para la evaluación de un reajuste posológico o la adición de nuevos fármacos/fitomedicamentos debería ser el primer paso.

Comentario aparte merecen otras posibles interacciones derivadas de la actividad de la raíz de valeriana sobre el citocromo P450. Como se ha mencionado en los resultados de la búsqueda bibliográfica (**Tabla 11: Hipnóticos y sedantes**), a pesar de que algunos estudios *in vitro* demostraron la actividad inhibitoria de la raíz de valeriana sobre CYP3A4 (Lefebvre et al., 2004), no se han observado cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de fármacos metabolizados por esta isoenzima, como alprazolam o midazolam, ni tampoco efectos significativos sobre CYP2E1 (Gurley et al., 2005), lo que indica que el grado de inhibición es leve y es poco probable que sus efectos sean de relevancia clínica. De la misma forma, otros estudios *in vitro* sugieren que la valeriana no tiene efectos sobre CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19 (Zou et al., 2002), y que puede causar inducción de CYP2D6 (Hellum et al., 2007) e inhibición de la glicoproteína P (Hellum & Nilsen, 2008), pero solo a concentraciones que son muy poco probables de alcanzarse *in vivo*.

Además de las PM con actividad sedante, otras drogas vegetales también podrían interactuar con fármacos sedantes. El rizoma de hidrastis o "sello de oro" (**Tabla 7: Hemostáticas**) también ha sido revelado como inhibidor del CYP3A4, produciendo en pacientes sanos descensos hasta del 40% en el metabolismo de midazolam, no descartándose interacciones con otros fármacos metabolizados por esta isoenzima (Gurley et al., 2005). También debemos mencionar algunas drogas con actividad digestiva (**Tabla 6: Digestivas**) como la hoja de salvia, por la actividad sobre receptores GABA que presenta su componente  $\alpha$ -tuyona, no debiendo asociarse ni a benzodiazepinas ni a barbitúricos (EMA-HMPC, 2009). En cuanto a las hojas de menta y hierbaluisa, se ha descrito un efecto sedante moderado, pero no se dispone de ensayos que avalen dicha actividad. Ídem para la manzanilla común, que ejerce un ligero efecto sedante por la presencia de apigenina, agonista del receptor de BZPs, pero que carece de efecto ansiolítico, relajante muscular o anticonvulsivante (CGCOF, 2010). Entre las interacciones detectadas en las oficinas de farmacia del estudio, había 4 pacientes que consumían infusiones de manzanilla o de hoja de menta y en tratamiento con lorazepam o lormetazepam. En estos casos, y dada la falta de evidencias clínicas, el farmacéutico debería

únicamente informar de los posibles efectos sedantes aditivos y que el propio paciente vigile la sintomatología.

De otras PM no han sido mencionadas sus posibles interacciones con fármacos sedantes en los resultados bibliográficos, pero han sido descritas en otras fuentes. Es el caso de la hoja de ginkgo (**Tabla 8: Mejoradores de funciones cognitivas**), de la que existe un caso reportado de interacción con trazodona (Deprax®) por incremento de los efectos sedantes, y de la que se aconseja evitar el uso concomitante (Galluzzi et al., 2000). También con el aceite de onagra (**Tabla 9**) se han reportado varios informes de casos que sugieren una posible reducción del umbral de convulsiones y de la efectividad de clorpromazina (Largactil®) en pacientes con esquizofrenia, por lo que se recomienda evitar el uso concurrente de estos preparados junto con fenotiazinas (Braun & Cohen, 2010). Un estudio evaluó el efecto de la hoja de eucalipto (*Eucalyptus globulus* Labill) y la corteza de uña de gato (*Uncaria tomentosa* DC.) a diferentes dosis sobre la acción depresora de diazepam en ratones, concluyendo que su interacción podría resultar beneficiosa en determinadas situaciones. En el caso de la hoja de eucalipto, su administración con la mayor dosis disminuyó la acción depresora de dicha benzodiazepina (BZP) principalmente a efectos de relajación muscular, probablemente por su acción inductora sobre enzimas del microsoma hepático, pudiendo ser una asociación útil cuando se pretende un efecto ansiolítico moderado sin necesidad de un efecto relajante muscular. Esta posible interacción podría contemplarse en pacientes con afecciones respiratorias comunes que utilicen fitoterápicos, o combinación de estos con fármacos sintéticos, que contengan hoja de eucalipto o su aceite esencial conjuntamente con BZP, hecho que ocurre con determinada frecuencia. En el caso de la uña de gato, su ingesta a ambas dosis, aumentó los efectos sedantes de diazepam, posiblemente por inhibición del microsoma hepático, por lo que las dosis del depresor podrían reducirse, beneficiando al paciente y evitando los síntomas de abstinencia relacionados con la BZP y fármacos del mismo grupo. La dosis mas alta produjo sólo una disminución moderada de la actividad relajante muscular, por lo que su asociación podría mejorar la actividad antiinflamatoria en patologías musculoesqueléticas tratadas con BZP (Quílez et al., 2012).

### ➤ ***Drogas que interaccionan con inmunosupresores***

Se trata de fitomedicamentos usados tradicionalmente en la prevención y tratamiento de corta duración de los síntomas del resfriado común, por los efectos inmunoestimulantes que se les atribuyen (**Tabla 12: Anticatarrales y Tabla 13: Plantas inmunomoduladoras**) (CGCOF, 2010). Teóricamente, la raíz y sumidad de equinácea, el fruto de sauco y la raíz de

pelargonium podrían tener una interacción farmacodinámica por antagonismo de efectos con fármacos inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus o glucocorticoides, pero la relevancia clínica es desconocida y no se dispone de informes que verifiquen estas interacciones (Freeman & Spelman, 2008). No obstante, la mayoría de autores coinciden en evitar el uso concurrente hasta que sea establecida una mayor seguridad (Williamson et al., 2013, Braun & Cohen, 2010).

En el caso concreto de la equinácea, hay informes que recomiendan una gran precaución cuando se usa junto con agentes antineoplásicos debido a los posibles efectos sobre su metabolismo o el transporte de enzimas (Meijerman et al., 2006). Aunque la mayoría de las evidencias se basan en estudios *in vitro*, los cuáles pueden no tener relevancia clínica *in vivo*, en algunos casos se deben considerar posibles interacciones. Así, algunos componentes del extracto de su raíz promueven la proliferación celular en células tratadas con doxorubicina, interfiriendo en su actividad citotóxica (Huntimer et al., 2006); y también parece incrementar el efecto inmunoestimulador que tiene la ciclofosfamida a bajas dosis, lo cual podría ser contraproducente en el caso de enfermedades autoinmunes donde se emplea este fármaco (Stargrove et al., 2008). En nuestro estudio no se encontró ninguna posible interacción con estas PM, pero ante estas situaciones, sería prudente evitar el uso conjunto de los fármacos mencionados, dando alternativas más seguras en pacientes con terapia inmunosupresora, como son los productos fitoterápicos a base de sumidad de grindelia (*Grindelia robusta* Nutt.) u hoja de tusílogo (*Tussilago fárfara* L.) para el tratamiento de los síntomas catarrales.

Otras drogas vegetales también son susceptibles de interaccionar con ciclosporina. La berberina, alcaloide presente en el rizoma de hidratis o sello de oro (*Hydrastis canadiensis* L.) (**Tabla 7: Hemostáticas**), aumentó la concentración sanguínea de ciclosporina un 29,3 % en pacientes con trasplante renal (Wu et al., 2005); y el aceite esencial de menta (*Mentha x piperita* L.) (**Tabla 6: Digestivas**) ha mostrado incrementar la biodisponibilidad oral de fármacos como felodipino, simvastatina y ciclosporina en estudios animales (Dresser et al., 2002), por lo que sería conveniente evitar el uso concurrente de estos fármacos salvo estricta supervisión médica.

### ➤ **Resto de interacciones potenciales identificadas en el estudio de Oficina de Farmacia**

Se identificaron otras interacciones potenciales entre los pacientes encuestados, las cuales no podemos clasificar como las anteriores, pero que analizamos igualmente. Tenemos

el caso de una mujer en tratamiento con etinilestradiol/levonorgestrel (Ovoplex®) que consumía perlas de hinojo (*Foeniculum vulgare* M.) (**Tabla 6: Antiflatulentos**). La ingesta de dosis excesivas de aceite esencial de hinojo puede producir variaciones en la actividad de la terapia hormonal, incluyendo la anticoncepción oral y la terapia hormonal de reemplazo (EMA-HMPC, 2007). Esto se debe al trans-anetol, monoterpene componente principal de esta droga, y cuya actividad estrogénica a altas concentraciones ha sido determinada por un sensible y específico bioensayo usando células recombinantes de levadura que expresan el receptor de estrógeno humano (Howes et al., 2002). La paciente en cuestión refirió consumir esta PM de forma ocasional, por lo que parece poco probable una variación del efecto del tratamiento anticonceptivo. No obstante, la recomendación de las fuentes consultadas, y por tanto el consejo farmacéutico, debe ser comunicar siempre al médico la toma de fitomedicamentos con hinojo junto con otros fármacos. En otro paciente se observó una sinergia positiva, ya que usaba productos con hinojo junto con fármacos para tratar la aerofagia y la flatulencia.

Dos pacientes tratados con fármacos diuréticos, uno con furosemida y otro con hidroclorotiazida, consumían ocasionalmente cápsulas de cola de caballo (*Equisetum arvense* L.) (**Tabla 8: Diuréticos**), manifestando el primero de ellos además haber sufrido un cuadro de hipotensión por el consumo concomitante de estos medicamentos. Las partes aéreas de esta PM contienen altas concentraciones de flavonoides, compuestos fenólicos y sales minerales (ácido silícico, sales potásicas, magnésicas, de manganeso, aluminio) que le conceden una acción diurética (Williamson et al., 2013). Un ensayo clínico mostró que el efecto diurético de la cola de caballo es equivalente al de la hidroclorotiazida, al administrar durante varios días y de forma alternativa a 36 voluntarios sanos el extracto seco de *E. arvense* (900 mg/día), placebo o hidroclorotiazida (25 mg/día), y monitorizando el balance hídrico de los mismos durante 24 horas; mientras que la excreción urinaria de electrolitos y la función hepática y renal no fueron alteradas tras la administración de la droga (Carneiro et al., 2014). Se necesitarían más investigaciones para aclarar las posibles interacciones de esta PM, pero estos datos nos hacen pensar que sería conveniente advertir a aquellos pacientes tratados con diuréticos del riesgo de desequilibrio electrolítico o hipotensión.

Otros dos pacientes hipertensos y en tratamiento con antihipertensivos y diuréticos consumían productos que contenían raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.) (**Tabla 6: Antiulcerosos**). El consumo de dosis excesivas o de forma prolongada de esta droga produce aumentos de presión arterial que son más pronunciados en pacientes hipertensos que en normotensos (Sigurjonsdottir et al., 2003). Esto es debido a los efectos mineralcorticoides que

produce el ácido glicirretínico (metabolito obtenido por hidrólisis del ácido glicirrónico), que causa retención de agua y sodio e hipopotasemia (Hammer y Stewart, 2006), lo que se opondría a los efectos de fármacos antihipertensivos, además de incrementar el riesgo de hipokalemia junto con diuréticos del asa o tiazídicos. Estos efectos mineralcorticoides se basan en la inhibición de la enzima  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, responsable de la inactivación de cortisol y otros fármacos como prednisolona o hidrocortisona (Whorwood et al., 1993), por lo que el uso conjunto con corticoides podría causar un cuadro importante de hipopotasemia por adición de efectos mineralcorticoides. La asociación a laxantes estimulantes o antracénicos también ha supuesto la aparición de toxicidad digitalica en otros casos (Harada et al., 2002). Analizando los dos casos identificados en el estudio, uno de ellos era tratado con enalapril 20 mg y tomaba de forma ocasional unas gotas orales para tratar problemas digestivos que contienen raíz de regaliz entre otras drogas (Iberogast®). Se trata de un producto registrado como especialidad farmacéutica del que no se han reportado interacciones con otros fármacos, por lo que parece poco probable que pudiera darse una interacción con enalapril, más si cabe al tratarse de un consumo ocasional. El otro paciente sí consumía de forma diaria pastillas de regaliz, y además estaba en tratamiento con telmisartán e hidroclorotiazida, por lo que el riesgo de una posible hipopotasemia o disminución del efecto antihipertensivo era mayor.

Disponemos de suficientes evidencias para recomendar un uso moderado de preparados a base de raíz de regaliz en cualquier paciente, en evitación de cuadros de hipopotasemia, y más firmemente evitar su uso en pacientes hipertensos, digitalizados o en tratamiento con corticoides, limitando su toma a ocasiones muy puntuales si fuese necesario. Ante la falta de otras alternativas fitoterápicas en terapia antiulcerosa, el consejo farmacéutico debería ser el uso de fármacos sintéticos más seguros.

### ➤ **Sumidad de Hipérico**

Las interacciones farmacológicas de la "Hierba de San Juan" han sido las más estudiadas, siendo una de las pocas PM que han sido sometidas a estudios controlados para determinar la relevancia de las mismas, y de las que mayor número de evidencias se disponen (Braun et Cohen, 2010). Desde que en el año 2000 una interacción farmacocinética entre sumidad de hipérico y ciclosporina causó un rechazo agudo en dos pacientes con trasplante de corazón (Ahmed et al., 2001), numerosas investigaciones posteriores han demostrado las interacciones farmacocinéticas de la hierba de san Juan con medicamentos como digoxina, tacrolimus, indinavir, warfarina, alprazolam, simvastatina o anticonceptivos orales. Las

interacciones farmacocinéticas de la sumidad de hipérico son causadas por la activación del receptor pregnano-X (PXR), lo que produce un aumento en la transcripción y expresión de enzimas del citocromo P450 (CYP3A4 la más importante) y glicoproteína P, siendo la hiperforina principalmente el componente responsable de dicho efecto (Moore et al., 2000). Esto hace que este fitomedicamento pueda tener numerosas interacciones farmacocinéticas con fármacos que sean metabolizados por estas vías, teniendo en cuenta que los CYP son responsables de la biotransformación de la mayoría de los xenobióticos, incluyendo más del 50% de todos los medicamentos de uso clínico (Zanger y Schwab, 2013).

Asimismo, la sumidad de hipérico tiene una actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina y agonista de receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>, por lo que el uso concomitante con fármacos que elevan los niveles de serotonina, como los antidepresivos tricíclicos o los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), podría tener un efecto sinérgico y un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (Wurglics y Schubert, 2006).

Ahondando en el mecanismo de la interacción, el PXR es un miembro de la familia de receptores nucleares que está implicado en la regulación de procesos metabólicos en respuesta a xenobióticos, el cual tiene un dominio de unión a ligando y un dominio de unión a ADN, actuando como un factor de transcripción (Hyrsova et al., 2019). Es decir, PXR funciona como un receptor de fármacos, que tras su unión al ligando, se transloca al núcleo, modulando la transcripción de genes y la actividad de CYP3A4 así como de otras enzimas metabolizadoras de fase I o fase II y transportadores de fármacos (Tolson y Wang, 2010). La regulación de las enzimas del citocromo P450 por PXR es uno de los mecanismos que contribuyen a la variabilidad interindividual en el metabolismo de los fármacos (Zanger y Schwab, 2013). La inducción de CYP3A4 en las células intestinales así como la activación de PXR se correlaciona directamente con el contenido de hiperforina (Schäfer et al., 2019). Así, las interacciones debidas a la inducción de CYP450 y glicoproteína-P no resultan relevantes clínicamente con extractos de hierba de san Juan bajos en hiperforina (ZE117), hecho confirmado en un estudio clínico en el que se mostró una inducción leve de CYP3A (Mueller et al 2009), por lo que las distintas fuentes consultadas recomiendan estos extractos para uso terapéutico, con una dosis máxima diaria de 1 mg de hiperforina (EMA-HMPC, 2018; ESCOP, 2018; Zahner et al., 2019). Por el contrario, se han publicado muchos estudios de interacción clínica e informes de casos en los que se utilizaron extractos de sumidad de hipérico con alto contenido de hiperforina (Chrubasik- Hausmann et al., 2019).

Las diferentes presentaciones comerciales de sumidad de hipérico difieren significativamente en su contenido en hiperforina, por lo que la EMA recomienda declarar la cantidad de hiperforina en el etiquetado de los productos. Sin embargo, tanto en los medicamentos a base de plantas medicinales como en los complementos alimenticios rara vez se sigue esta recomendación (Nicolussi et al., 2020). En este sentido, desde la Oficina de Farmacia, para cualquier dispensación o consulta sobre productos a base de esta droga, se deben proporcionar advertencias y precauciones de uso, así como recomendar evitar su ingesta en pacientes en tratamiento con los fármacos mencionados (**Tabla 11: Antidepresivos**), advirtiendo de los riesgos que conlleva su uso junto a cualquier otra medicación.

### ➤ **Fruto de *Cardo Mariano***

A pesar de que los resultados *in vitro* indican que tiene efectos sobre citocromo P450 y glicoproteína P, otros estudios *in vitro* e *in vivo* informan de efectos limitados o nulos sobre la farmacocinética de varios fármacos (Wu et al., 2009), no mostrándose cambios significativos en el perfil farmacocinético de varios sustratos de CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 o glicoproteína P (Gurley et al., 2004).

Se trata de una droga empleada en trastornos biliares y hepáticos (**Tabla 6: Colagogos**), y por tanto, debemos aconsejar su ingesta media hora antes de las comidas para incrementar la secreción de bilis inducida por alimentos. Es importante hacer un uso moderado y no abusar de su ingesta antes de comidas copiosas para evitar complicaciones, ya que el aumento excesivo en la producción de bilis podría desencadenar cólicos biliares (CGCOF, 2010). A pesar de la baja probabilidad de interacción, sí se debe tener en cuenta su importante contenido en tiramina, por lo que en pacientes tratados con iMAO o hipertensos deberíamos recomendar la hoja de alcachofa (*Cynara scolimus* L.) u otra alternativa como la raíz y hojas de diente de león (*Taraxacum officinale* L.).

### ➤ **Drogas que interaccionan con Agentes Antineoplásicos Orales**

En la revisión bibliográfica realizada (**Tabla 14**), observamos que no hay muchas PM que interaccionen con Agentes Antineoplásicos Orales (OAA), pero las que sí lo hacen, pueden interaccionar con una gran cantidad de estos fármacos. La mayoría de las evidencias disponibles se basan en casos aislados o estudios *in vitro*, por lo que la relevancia de la mayoría de estas posibles interacciones aún no está clara y no se pueden afirmar sus consecuencias clínicas (Carcelero et al. 2013; Haefeli y Carls 2014). De los 58 OAA's aprobados por la EMA a

fecha de Abril de 2015, más de la mitad (60,3%) podrían presentar interacciones con PM, siendo el CYP3A4 el principal sistema enzimático implicado, seguido de Glicoproteína-P, CYP2D6, CYP2C9, UGT (uridinadifosfato glucuroniltransferasa) y BCRP (Breast Cancer Resistant Protein) (Collado et al., 2016).

Las interacciones más relevantes por sus efectos sobre la eficacia y la seguridad son las producidas por la hierba de San Juan y la raíz de ginseng. Estudios realizados en pacientes han mostrado un aumento del 43% en el aclaramiento y una disminución del 30% en el AUC de imatinib tras administrarles preparaciones con hipérico (Frye et al., 2004). Varios informes de casos también mostraron un posible aumento en la hepatotoxicidad de este OAA como consecuencia de la acción inhibitoria sobre CYP450 de varios ginsenósidos contenidos en preparados con raíz de ginseng (Bilgi et al. 2010). Los efectos estrogénicos de esta droga también contraindican su uso en pacientes con tumores dependientes de hormonas (Lee et al. 2003); y también se ha observado que podría aumentar el metabolismo de GABA, lo que explicaría una posible interacción moderada con procarbazona detectada en un paciente, causándole insomnio, temblor, dolor de cabeza, agitación y empeoramiento de la depresión (Brinker 2010).

Otras de no menos importancia podrían ser las causadas por el bulbo de ajo. A pesar de los resultados *in vitro*, donde se muestra su actividad inhibitoria sobre varias familias de CYP450, así como un aumento en la actividad de transportadores celulares como glicoproteína-P, no se disponen de evidencias suficientes en humanos como para concluir si está contraindicado su uso con OAA (Haefeli y Carls, 2014). Mención aparte merece que el uso junto a fármacos con actividad antiplaquetaria como anagrelida debe monitorizarse, ya que conocidos son los efectos de esta droga sobre la actividad fibrinolítica (Collado et al., 2016). Por su actividad de inhibición enzimática sobre CYP450, otras PM como la equinácea han mostrado interacciones con OAAs como el etopósido, desencadenando trombocitopenia (Bossaer y Odle 2012); o el té verde con el tamoxifeno, aumentando su biodisponibilidad oral (Wanwimolruk et al., 2009).

El uso de la fitoterapia en pacientes oncológicos y el riesgo asociado a posibles interacciones ha aumentado en los últimos años (Bindler, 2015), y resulta fundamental conocer que PM son consumidas por los pacientes, hecho que no es siempre posible, ya que algunos estudios han mostrado que entre el 50-70 % no informan a sus médicos al respecto, bien porque no se les preguntó, o bien porque no consideraron esta información relevante (Haefeli y Carls, 2014). Además, a pesar de que el uso de PM aumenta hasta un 30 % tras el

diagnóstico de cáncer, existe aún una falta de conocimiento sobre medicamentos fitoterápicos entre la mayoría de los sanitarios (Molassiotis et al. 2005). Teniendo en cuenta que los pacientes adquieren las PM en Oficinas de Farmacia u otros canales, el manejo seguro del tratamiento quimioterápico oral necesita de la colaboración de todos los profesionales de la salud, interviniendo médicos, enfermeros y farmacéuticos en la detección de posibles interacciones entre PM y OAs (Collado et al., 2016).

### ➤ *Drogas con interacciones genotipodependientes*

De las interacciones mostradas (**Tabla 15**), destacamos en primer lugar aquellas que son genotipodependientes de VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, Subunit 1). Esta enzima es responsable de la reducción de Vitamina K-2,3-epóxido a su forma activa, encargada de la gamma carboxilación de proteínas precursoras de factores activos de coagulación; y es la diana terapéutica de fármacos anticoagulantes como warfarina (Oldenburg et al., 2007). Se han identificado dos formas genéticas: el genotipo mayoritario en la población (Alelos C>C) o "wild-type", y un genotipo minoritario (Alelos C>T y T>T) que codifica isoformas de la enzima VKORC1 menos activas ("less functional variants"). Por este motivo, en pacientes con genotipo minoritario se han obtenido valores de EC<sub>50</sub> (Effective Concentration 50) para S-warfarina menores que en los "wild-type". En el caso del bulbo de ajo, se ha evidenciado una disminución significativa de los efectos de S-warfarina sólo en el genotipo "wild-type", mientras que con el fruto de arándano rojo se obtuvo un aumento de efectos de dicho anticoagulante sólo en los genotipos minoritarios (Mohammed et al., 2008). Este ejemplo muestra las repercusiones que tiene la existencia de polimorfismos en genes implicados en vías farmacodinámicas.

En cuanto a las variaciones en genes de enzimas del citocromo P450, resultó llamativa aquella que afecta al gen PXR. El receptor X de Pregnano (PXR) o NR 1/2 (Nuclear receptor subfamily 1, group I, member 2) es un factor de transcripción nuclear, cuya función es detectar la presencia de sustancias tóxicas o extrañas en la célula y, en respuesta, activar la expresión de proteínas encargadas de la detoxificación y eliminación de dichas sustancias (Kliwer et al., 2002). Es decir, es un regulador transcripcional del gen CYP3A4, que es activado por diversos compuestos induciendo la expresión de dicha isoenzima. En este sentido, se han descrito varios genotipos para PXR, y la administración de sumidad de hipérico produjo una inducción de CYP3A4 más potente en el H1/H1, lo que se reflejó en el aumento de AUC (Area Under the Curve) de un metabolito de nifedipino. Curiosamente, antes de la administración de hipérico,

la actividad metabólica en ese mismo genotipo fue la más baja. Luego, la transcripción basal en H1/H1 es la más baja, pero es la más inducible por este fitomedicamento (Wang et al., 2009).

Los datos reflejados son una muestra más del grado de complejidad que supone predecir interacciones farmacológicas y de la importancia de un uso prudente de los fitomedicamentos, ya que la combinación con otros fármacos que, a priori parezca segura o que no se espera que provoque efectos adversos, podría resultar lo contrario según diferencias individuales en los pacientes.



## **6. CONCLUSIONES**



### VI- CONCLUSIONES

- 1) En el presente trabajo de investigación hemos observado que, de todas las drogas vegetales descritas en las monografías EMA (European Medicines Agency) y ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy), menos del 25% interaccionan con fármacos de síntesis, presentando estas interacciones, en la mayoría de los casos, un grado de severidad moderado o menor.
- 2) El potencial de interacción de los fitomedicamentos con otros fármacos, así como la pretendida inocuidad de los mismos, es actualmente una de las principales preocupaciones para los profesionales de la salud, ya que el incremento en el consumo de plantas medicinales en las últimas décadas, algunas de ellas no validadas por EMA o ESCOP, ha supuesto un riesgo de uso indiscriminado o sin valoración científica.
- 3) Los tratamientos administrados por vía oral y de forma crónica suelen ser los más reportados como susceptibles de interaccionar con tratamientos fitoterápicos, produciéndose el mayor número de potenciales interacciones con medicamentos anticoagulantes, corticoides, cardiotónicos, antiarrítmicos, benzodiazepinas, inmunosupresores, terapia hormonal e IMAO. Por otro lado, los grupos de población en los que existe un mayor riesgo son los pacientes geriátricos polimedicados, los pacientes oncológicos o quirúrgicos y los pacientes en procesos de pérdida de peso.
- 4) Las drogas vegetales que presentan un mayor número de estudios sobre su capacidad de interacción con fármacos son el bulbo de ajo (*Allium sativum* L.), la hoja de ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), la raíz de ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey.), el fruto de cardo mariano (*Silybum marianum* L.) y la sumidad de hipérico (*Hypericum perforatum* L.).
- 5) Las diferencias farmacogenéticas entre los pacientes pueden determinar la concurrencia de una interacción entre un fitoterápico y otro medicamento, debido a los polimorfismos en genes de enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras o receptores celulares implicados en vías farmacocinéticas o farmacodinámicas, lo que

se ha probado mediante ensayos clínicos en 6 drogas: bulbo de ajo (*Allium sativum* L.), fruto de arandano rojo (*Vaccinium macrocarpon* Aiton), hoja de ginkgo (*Ginkgo biloba* L.), raíz de equinácea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench), fruto de cardo mariano (*Silybum marianum* L.) y sumidad de hipérico (*Hypericum perforatum* L.); hecho que muestra la dificultad de predecir interacciones farmacológicas y la importancia del uso racional de plantas medicinales.

- 6) Los datos sobre el consumo de PM que hemos obtenido a nivel de Oficinas de Farmacia muestran similitud con otros estudios realizados previamente, siendo las mujeres (80 %) las principales consumidoras de fitoterápicos. Las drogas con actividad sedante (raíz de valeriana e inflorescencias de tila) y laxante (acíbar de aloe) fueron las más consumidas, y el 73,4 % de los pacientes tomaban de forma concomitante otros medicamentos.
- 7) Hemos identificado un total de 83 pacientes en los que podría darse una interacción entre PM y otro fármaco, hallándose entre estos un número importante de factores de riesgo para la interacción, como son la edad avanzada, la polimedicación y el consumo diario del fitoterápico. Las drogas con actividad sedante y laxante fueron las más frecuentemente implicadas. Cabe destacar la escasez de estudios disponibles en las diferentes fuentes consultadas sobre la detección de estas posibles interacciones en pacientes de Oficina de Farmacia o Atención Primaria.
- 8) Los laxantes antracénicos, como el acíbar de aloe (*Aloe ferox* M.), hojas y frutos de sen (*Cassia angustifolia* Vahl.) o la corteza de cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana* DC.), fueron uno de los fitoterápicos más consumidos por los pacientes de nuestro estudio (24,6 %), y los que más interacciones potenciales con otros fármacos presentaron, concretamente con fármacos diuréticos y fármacos que prolongan el intervalo QT, pudiendo suponer su uso en muchos casos un riesgo, especialmente en pacientes con problemas cardíacos por la hipopotasemia derivada del consumo diario o excesivo.
- 9) El otro grupo de fitoterápicos más consumidos (34,5 %) fueron las drogas sedantes, como la raíz de valeriana (*Valeriana officinalis* L.) o las inflorescencias de tila (*Tilia cordata* Mill.), entre los que destaca un alto porcentaje de asociación con fármacos con la misma indicación terapéutica. En muchos casos podríamos hablar de una

sinergia en lugar de una interacción negativa, evitando el aumento de dosis de fármacos como benzodicepinas o facilitando su deshabitación.

- 10)** El papel fundamental del farmacéutico como agente en el proceso de Atención Primaria de Salud, el actual uso extendido de productos fitoterápicos y los resultados obtenidos en nuestra muestra poblacional, manifiestan la necesidad del conocimiento sólido sobre el uso racional de las Plantas Medicinales. La Oficina de Farmacia Comunitaria es clave en la detección de posibles interacciones con otros fármacos, identificando los riesgos y beneficios para la salud y ofreciendo consejo al paciente en base a las evidencias científicas existentes. Para ello, es fundamental la realización de un Seguimiento Farmacoterápico y un Protocolo de Dispensación que evite la aparición de interacciones negativas o agravamiento de reacciones adversas con los tratamientos asociados y favorezca las interacciones positivas, evitando o minimizando dosis de fármacos de síntesis concomitantes o facilitando la deshabitación de los mismos.



## **7. ANEXOS**



## VII- ANEXOS

## ANEXO 1: CUESTIONARIO DIRIGIDO A LOS PACIENTES E IMPLEMENTADO EN LAS OFICINAS DE FARMACIA

**USO DE PLANTAS MEDICINALES EN OFICINA DE FARMACIA**

EDAD:	<input type="checkbox"/> < 20	<input type="checkbox"/> 20-50	<input type="checkbox"/> 50-70	<input type="checkbox"/> >70
SEXO:	<input type="checkbox"/> HOMBRE	<input type="checkbox"/> MUJER		
NIVEL DE ESTUDIOS:	<input type="checkbox"/> BÁSICOS	<input type="checkbox"/> SUPERIORES	<input type="checkbox"/> INTERMEDIOS	

➤ **¿PADECE USTED ALGUN PROBLEMA DE SALUD?**

<input type="checkbox"/> HIPERTENSIÓN ARTERIAL	<input type="checkbox"/> ENFERMEDAD RESPIRATORIA	<input type="checkbox"/> DEPRESIÓN
<input type="checkbox"/> DIABETES	<input type="checkbox"/> PROBLEMAS DE TIROIDES	<input type="checkbox"/> INSOMNIO
<input type="checkbox"/> COLESTEROL ALTO		<input type="checkbox"/> ESTREÑIMIENTO
<input type="checkbox"/> OBESIDAD		<input type="checkbox"/> ARTROSIS

OTRAS: \_\_\_\_\_

➤ **¿CONSUME O HA CONSUMIDO ALGUNA VEZ PLANTAS MEDICINALES?**  SI  NO¿CON QUÉ FRECUENCIA?  DIARIAMENTE  SEMANALMENTE  OCASIONALMENTE

PLANTA MEDICINAL O NOMBRE DEL PREPARADO: \_\_\_\_\_

➤ **¿A QUIÉN PIDE CONSEJO ACERCA DEL USO DE LAS PLANTAS MEDICINALES?**

<input type="checkbox"/> A NADIE, LAS TOMA POR SU CUENTA	<input type="checkbox"/> PERSONAL DE HERBORISTERIA / SUPERMERCADO
<input type="checkbox"/> MÉDICO	<input type="checkbox"/> OTROS (INTERNET, AMIGOS..)
<input type="checkbox"/> FARMACÉUTICO	

➤ **¿DÓNDE ADQUIERE NORMALMENTE LAS PLANTAS MEDICINALES QUE CONSUME?**

<input type="checkbox"/> FARMACIA	<input type="checkbox"/> SUPERMERCADOS
<input type="checkbox"/> PARAFARMACIA	<input type="checkbox"/> INTERNET
<input type="checkbox"/> HERBORISTERIAS	

➤ **¿POR QUÉ EMPEZÓ A USAR PLANTAS MEDICINALES?**

<input type="checkbox"/> PARA TRATAR ALGÚN PROBLEMA DE SALUD MENOR
<input type="checkbox"/> POR FALTA DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO PRESCRITO POR EL MÉDICO
<input type="checkbox"/> PARA TRATAR UN EFECTO ADVERSO DEL TRATAMIENTO PRESCRITO POR EL MÉDICO
<input type="checkbox"/> OTRAS CAUSAS: _____

➤ **¿LE ES EFICAZ EL TRATAMIENTO A BASE DE PLANTAS MEDICINALES?**  SI  NO  REGULAR➤ **¿HA NOTADO ALGUNA VEZ UN EFECTO ADVERSO O ALERGIA AL CONSUMIR PLANTAS MEDICINALES?**¿CUÁL/ES?  SI \_\_\_\_\_  NO➤ **¿CONSUME OTROS MEDICAMENTOS ADEMÁS DE LAS PLANTAS MEDICINALES?**¿CUÁL/ES?  SI  NOAutorizo que estos datos sean tratados de forma anónima  Firma: \_\_\_\_\_

¡¡MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN!!



## ANEXO 2: CARTA DE PRESENTACIÓN DESTINADA A LOS FARMACÉUTICOS TITULARES



### USO DE PLANTAS MEDICINALES EN OFICINA DE FARMACIA



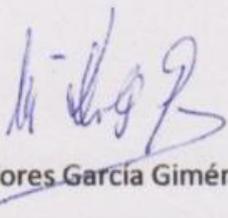
Estimado compañero,

Con el objetivo de valorar la seguridad y la eficacia del uso de plantas medicinales en los pacientes que acuden a oficinas de farmacia y mejorar el servicio y el consejo farmacéutico a la población, hemos diseñado esta encuesta anónima a rellenar por los propios pacientes, que marcarán con una cruz la respuesta elegida y contestarán brevemente a las preguntas formuladas. Durante la realización del cuestionario podría ser necesario el asesoramiento del farmacéutico acerca de las plantas consumidas, el tratamiento farmacológico o los problemas de salud.

Los resultados de este estudio formarán parte de un trabajo de investigación coordinado desde la Universidad de Sevilla y que se centra en las interacciones entre fármacos de síntesis y plantas medicinales, los cuáles serán divulgados con el propósito de aumentar la información sobre el uso seguro de este tipo de productos fitoterápicos desde la farmacia comunitaria. La fecha estimada de recogida de las encuestas será durante Abril de 2017, siendo necesarias aproximadamente unas 20 por oficina de farmacia.

Agradeciendo de antemano su colaboración, reciba un cordial saludo.

Atentamente,



Mª Dolores García Giménez  
(Directora del Departamento de  
Farmacología de la US)



Ana Mª Quílez Guerrero  
(Investigadora Contratada de la US)



Fernando Caballero Barbero  
(Doctorando en Farmacia)



## **8. ABREVIATURAS**



## VIII- ABREVIATURAS

**(-):** inhibición

**↑** : Aumento/ aumentar

**↓** : Disminución/disminuir

**AAP:** Antiagregantes Plaquetarios

**AAS:** Ácido acetilsalicílico

**ACOs:** Anticoagulantes orales

**AINEs:** Antiinflamatorio No Esteroideos

**AUC:** Area Under the Curve

**BCRP:** Breast Cancer Resistant Protein

**BZPs:** Benzodiazepinas

**CA:** Complemento Alimenticio

**CGCOG:** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

**Cit P450:** Citocromo P450

**CPM:** Catálogo de Plantas Medicinales

**D:** Diario

**EC<sub>50</sub>:** Effective Concentration 50

**EF:** Especialidad Farmacéutica

**EMA:** European Medicines Agency

**ESCOP:** European Scientific Cooperative On Phytotherapy

**FAP:** Factor Activador Plaquetario

**Fcos:** Fármacos

**FRI:** Factor de Riesgo para la Interacción

**H:** Hombre

**HCTZ:** Hidroclorotiazida

**HMPC:** Committe on Herbal Medicinal Products

**HTA:** Hipertensión Arterial

**IBPs:** Inhibidores de la Bomba de Protones

**IMAOs:** Inhibidores de Monoaminoxidasa

**INR:** International Normalized Ratio

**ISRS:** Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

**M:** Mujer

**MTP:** Medicamento Tradicional a base de Plantas

**NHIS:** National Health Interview Survey

**O:** Ocasionalmente

**OAA:** Agente Antineoplásico Oral

**OF:** Oficina de Farmacia

**OTC:** Over The Counter

**p.a. :** principio activo

**PA:** Presión arterial

**PFS:** Plant Food Supplements

**PM:** Planta/s medicinal/es

**Polimed:** Polimedicado

**PS:** Problema de Salud

**PTP:** Producto Tradicional a base de Plantas

**PXR:** Receptor pregnano X

**RAM:** Reacción Adversa a la Medicación

**S:** Semanalmente

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**TdP:** Torsión de Puntas

**TdP:** Torsión de Puntas

**TMP/SMX:** Trimetoprim/Sulfometoxazol

**UGT:** Uridinadifosfatoglucuroniltransferasa

**UUTFF:** Unidades Territoriales Farmacéuticas

**v.o.:** vía oral

**VKORC1:** Vitamin K Epoxide Reductase  
Complex, Subunit 1

**WHO:** World Health Organization

## **9. BIBLIOGRAFÍA**



### IX- BIBLIOGRAFÍA

- ✓ Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Complementos Alimenticios. [Internet]. [Consultado en Marzo de 2019]. Disponible en: [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/para\\_el\\_consumidor/ampliacion/complementos\\_alimenticios.htm](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/para_el_consumidor/ampliacion/complementos_alimenticios.htm)
- ✓ Ahmed, S. M., Banner, N. R., & Dubrey, S. W. Low cyclosporin-A level due to Saint-John's-wort in heart transplant patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001; 20: 795.
- ✓ Alissa EM. Medicinal herbs and therapeutic drugs interactions. *Ther Drug Monit*. 2014; 36:413.
- ✓ Alonso MJ, Capdevilla C. Estudio descriptivo de la dispensación de fitoterapia en la farmacia catalana. *Revista de fitoterapia*. 2005; 5:31-3
- ✓ Anderson JW, Allgood LD, Turner J, Oeltgen PR, Daggy BP. Effects of psyllium on glucose and serum lipid response in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70: 466-473.
- ✓ Anon. Interactions with herbal products. *Drug Ther Bull*.2014;52(2):18-21.
- ✓ Arcury TA, Grzywacz JG, Bell RA, Neiberg RH, Lang W, Quandt SA. Herbal remedy use as health self-management among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc*. 2007; 62:142–9.
- ✓ Aruna D, Naidu MU. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63(3): 333-8.
- ✓ Batanero MC, Candelas M, García E, Rodríguez MA. Consumo de preparados de plantas medicinales por la población mayor de 65 años en la provincia de Guadalajara (España). *Revista de Fitoterapia* 2017; 17 (1): 71-77
- ✓ Baulies G, Torres RM, Martínez B, Yamamoto L, Baulies C, Orfila F. Uso de plantas medicinales entre los usuarios de atención primaria de la ciudad de Barcelona. *Revista de Fitoterapia*. 2014; 14(2):147-150
- ✓ Beckert BW, Concannon MJ, Henry SL, Smith DS, Puckett CL. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120: 2044–2050.
- ✓ Beckert BW, Concannon MJ, Henry SL, Smith DS, Puckett CL. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120: 2044–2050.

- ✓ Bilgi N, Bell K, Ananthkrishnan AN, Atallah E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother*. 2010; 44(5): 926–928.
- ✓ Bindler RJ. Inpatient and outpatient pharmacy monitoring of oral antineoplastic medications. *Hosp Pharm*. 2015; 50(2):91–92.
- ✓ Blanck HM, Serdula MK, Gillespie C, Galuska DA, Sharpe PA, Conway JM, Khan LK, Ainsworth BE. Use of nonprescription dietary supplements for weight loss is common among Americans. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107: 441–7.
- ✓ BOE. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 2006 [en línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554>
- ✓ BOE. Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. 2009 [en línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-16109>
- ✓ BOE. Resolución de 9 de abril de 2014, de la Dirección General de Empleo, por la que se registra y publica el laudo arbitral para oficinas de farmacia. 2014 [en línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-4846](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-4846)
- ✓ Boon HS, Olatunde F, Zick SM. Trends in complementary/alternative medicine use by breast cancer survivors: comparing survey data from 1998 and 2005. *BMC Womens Health*. 2007; 7: 4.
- ✓ Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins LeukotEssent Fatty Acids*. 1997; 56(5): 379-84.
- ✓ Bossaer JB, Odle BL. Probable etoposide interaction with Echinacea. *J Diet Suppl*. 2012; 9(2):90–95.
- ✓ Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs R D*. 2017; 17:493–507
- ✓ Braun L, Cohen M. *Herbs & Natural Supplements. An evidence-based guide*. 3ª ed. Australia: Elsevier; 2010.
- ✓ Brinker F. *Herbal contraindications and drug interactions plus herbal adjuncts with medicines*, 4th ed. Sandy, Oregon: Eclectic Medical Publications; 2010.
- ✓ Brown NJ, Ryder D, Branch RA. A pharmacodynamic interaction between caffeine and phenylpropanolamine. *Clin Pharmacol Ther* (1991) 50, 363–71.

- ✓ Capasso A, Sorrentino L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and Passiflora extracts combination. *Phytomedicine*. 2005; 12: 39–45.
- ✓ Carcelero E, Anglada H, Tuset M, Creus N. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2013; 12(3):403–420.
- ✓ Carneiro DM, Freire RC, Honório TC, Zoghaib I, Cardoso FF, Tresvenzol LM, de Paula JR, Sousa AL, Jardim PC, da Cunha LC. Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Assess the Acute Diuretic Effect of *Equisetum arvense* (Field Horsetail) in Healthy Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014; 2014:760683.
- ✓ Castillo E, Martínez I. *Manual de Fitoterapia*. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2015.
- ✓ Celaya MC, Martínez J. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*. 2013; 21(1): 4-6
- ✓ Centro de Investigación sobre Fitoterapia (INFITO). Estudio INFITO sobre el Consumo de Plantas Medicinales en España. 2007 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: <http://www.fitoterapia.net/img/pdf/infito-estudio-consumo-2007.pdf>
- ✓ Centro de Investigación sobre fitoterapia [INFITO]. Investigación sobre la tendencia al uso de plantas medicinales con fines terapéuticos. 2011.
- ✓ Centro de Investigación sobre fitoterapia [INFITO]. *Plantas medicinales para el sobrepeso*. 1ª ed. Madrid: Editorial Complutense; 2009.
- ✓ CGCOF. Trastornos digestivos y procesos nerviosos, usos más comunes de las plantas medicinales. *Rev Farmacéuticos*. 2016; 1 (420): 19. [en línea]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/Documentos-Publica/2015-Formacion-Plantas-Medicinales-Farmacaceutico-Memoria-Resultados.pdf>
- ✓ Chen XQ, Wang XB, Guan RF, Tu J, Gong ZH, Zheng N, et al. Blood anticoagulation and antiplatelet activity of green tea (-)-epigallocatechin (EGC) in mice. *Food Funct*. 2013; 4 (10): 1521-5.
- ✓ Chrubasik-Hausmann, S., Vlachojannis, J., & McLachlan, A. J. Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): Impact of hyperforin content. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2019; 71: 129–138.
- ✓ Collado R, Escudero V, Romero R, Iglesias I, Herranz A, Sanjurjo M. Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an issue to take into account. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016; 142: 2319–2330
- ✓ Consejería de Salud Junta de Andalucía. ORDEN de 23 de octubre de 2008, por la que se establecen las unidades territoriales farmacéuticas para la planificación de oficinas de

- farmacia. 2008 [en línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/boja/2008/222/d1.pdf>
- ✓ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Plantas Medicinales. Colección Consejo 2010. Madrid: CGCOF; 2010.
  - ✓ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Formación en medicamentos de Plantas medicinales por el Farmacéuticos: Dossier de resultados. 2016. [en línea]. [Consultado en Junio de 2019]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/Documentos-Publica/2015-Formacion-Plantas-Medicinales-Farmaceutico-Memoria-Resultados.pdf>
  - ✓ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Punto farmacológico nº 58: Situación actual de las plantas medicinales. 2011. [en línea]. [Consultado en Octubre de 2015]. Disponible en: [http://www.cofpo.org/tl\\_files/Docus/Puntos%20Farmacologicos%20CGCOG/20110613INFORME%20CONSEJO%20PLANTAS%20MEDICINALES.pdf](http://www.cofpo.org/tl_files/Docus/Puntos%20Farmacologicos%20CGCOG/20110613INFORME%20CONSEJO%20PLANTAS%20MEDICINALES.pdf)
  - ✓ Cysneiros RM, Farkas D, Harmatz JS, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between zolpidem and caffeine. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82: 54–62.
  - ✓ De Smet PA. Herbal medicine in Europe--relaxing regulatory standards. *N Engl J Med* 2005; 352:1176.
  - ✓ Di Lorenzo C, Ceschi A, Kupferschmidt H, Lüde S, De Souza Nascimento E, Dos Santos A, et al. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79: 578–592
  - ✓ Díez MA, Olagorta M, Artegoitia I, Núñez J, Regil B, del-Arco J. Estudio piloto sobre hábitos de consumo de plantas medicinales en pacientes tratados con acenocumarol y/o ácido acetilsalicílico en farmacias de Bizkaia. *Farmacéuticos Comunitarios.* 2016; 8(1).
  - ✓ Domene C., Enseñat P, Félez E. Consumo de plantas medicinales en un barrio de Barcelona: la necesidad de registrar informáticamente este hábito. *Rev de Fitoterapia.* 2016; 16 (1): 57-64
  - ✓ Dresser GK, wacher V, Ramtoola Z, Cumming K, Bailey D. Peppermint oil increases the oral bioavailability of felodipine and simvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71(2): 67.
  - ✓ Echeverría A, Luri M, Irigoyen I, Gutiérrez A, Ortega A, Aquerreta I. Hemorragia profusa en paciente quirúrgica por posible interacción de escitalopram con té verde. *Farmacia Hospitalaria.* 2017; 41 (5): 651 - 658.

- ✓ Elmer GW, Lafferty WE, Tyree PT, Lind BK. Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 1617–24.
- ✓ EMA: Summary of Product Characteristics. London: 2015 [en línea] Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- ✓ EMA-HMPC. Assessment report on *Eleutherococcus senticosus* Maxim., radix. London: 2014 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-eleutherococcus-senticosus-rupr-et-maxim-maxim-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-eleutherococcus-senticosus-rupr-et-maxim-maxim-radix_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Assessment report on *Hypericum perforatum* L., herba Draft. 2018; EMA/HMPC/244315/2016.
- ✓ EMA-HMPC. Assessment report on *Potentilla erecta* L., rhizoma. London: 2010 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/03/WC500103670.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/03/WC500103670.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Assessment report on *Sambucus nigra* L., fructus. London: 2013 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2013/04/WC500142245.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/04/WC500142245.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma. London: 2012 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. London: 2012 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-cortex\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-aesculus-hippocastanum-l-cortex_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Aloe barbadensis* Miller and on *Aloe*. London: 2006 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500017826.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500017826.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Althaea officinalis* L., radix. London: 2009 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500017909.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500017909.pdf)

- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Arctium lappa* L ,radix. London: 2010 [en línea].[Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-arctium-lappa-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-arctium-lappa-radix_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. London: 2011 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/04/WC500105350.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/04/WC500105350.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Camellia sinensis* L., folium. London: 2006 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2014/04/WC500165888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/04/WC500165888.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Cassia senna* L., Fructus and *Cassia angustifolia* Vahl, folium. London: 2006 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018215.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018215.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Cola nitida* (Vent.), semen. London: 2011 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2012/02/WC500122488.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/02/WC500122488.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Cynara scolymus* L, folium.London: 2011 [en línea].[Consultado en Octubre 2015].Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/12/WC500119942.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/12/WC500119942.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Equinacea pallida* Nutt., radix. 2009 [en línea].[Consultado en Octubre 2015].Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018248.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018248.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., aetheroleum. London: 2013 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2013/07/WC500147008.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/07/WC500147008.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba. London: 2009 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/07/WC500147008.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/07/WC500147008.pdf)

- europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Herbal\_-\_Community\_herbal\_monograph/2011/09/WC500115356.pdf
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare*, aetheroleum. London: 2007 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC50018480.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC50018480.pdf)
  - ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Fucus vesiculosus* L., thallus. London: 2013 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2013/08/WC500148187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/08/WC500148187.pdf)
  - ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. London: 2014 [en línea] [Consultado en Octubre 2015] Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2014/02/WC500161210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/02/WC500161210.pdf)
  - ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Glycyrrhiza glabra* L., radix. London: 2012 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [ww.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/08/WC500131287.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/08/WC500131287.pdf)
  - ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba. London: 2009 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/01/WC500059145.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059145.pdf)
  - ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Ilex paraguariensis* St. Hilaire, folium. London: 2010 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/01/WC500101492.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500101492.pdf)
  - ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Juniperus communis* L., pseudo-fructus. London: 2009 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/01/WC500101483.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500101483.pdf)
  - ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Linum usitatissimum* L., semen. London: 2006 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/01/WC500059157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059157.pdf)

- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Marrubium vulgare* L, herba. London: 2013 [en línea][Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2013/08/WC500147018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/08/WC500147018.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos. London: 2015 [en línea][Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-matricaria-recutita-l-flos\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-matricaria-recutita-l-flos_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Melilotus officinalis* L., herba. London: 2008 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/01/WC50059265.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal__Community_herbal_monograph/2010/01/WC50059265.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. London: 2013 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-melissa-officinalis-l-folium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-melissa-officinalis-l-folium_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium. London: 2008 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/09/WC500115469.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/09/WC500115469.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Oenothera biennis* L. or *Oenothera lamarckiana* L., oleum. London: 2018 [en línea]. [Consultado en Diciembre 2018]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-oenothera-biennis-l-oenothera-lamarckiana-l-oleum-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-oenothera-biennis-l-oenothera-lamarckiana-l-oleum-revision-1_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Olea europaea* L., folium. London: 2013 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-olea-europaea-l-folium-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-olea-europaea-l-folium-first-version_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix. London: 2014 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2014/05/WC500167387.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/05/WC500167387.pdf)

- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. London: 2007 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/01/WC500059213.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059213.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Paullinia cupana*, semen. London: 2013 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2013/03/WC500140768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/03/WC500140768.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Pelargonium sidoides* DC and/or *Pelargonium reniforme* Curt., radix. London: 2012 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-pelargonium-sidoides-dc/pelargonium-reniforme-curt-radix-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-pelargonium-sidoides-dc/pelargonium-reniforme-curt-radix-revision-1_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Plantago indica* L., semen. London: 2013 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2013/07/WC500146770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2013/07/WC500146770.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk, seminis tegumentum. London: 2006 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/01/WC500059134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059134.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Quercus robur* L., cortex. London: 2010 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/01/WC500101506.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500101506.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Rhamnus frangula* L., cortex. London: 2006 [en línea] [Consultado en Octubre 2015] Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018614.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018614.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Rhamnus purshianus* DC cortex. London: 2007. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/513579/2006.
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Rheum palmatum* L., radix. London: 2007 [en línea] [Consultado en Octubre 2015] Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018401.pdf)

- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Salix, cortex*. London: 2009 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018256.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Salvia officinalis L., folium*. London: 2009 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_\\_Community\\_herbal\\_monograph/2010/02/WC500070852.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal__Community_herbal_monograph/2010/02/WC500070852.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Tilia cordata Miller, flos*. London: 2013 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_\\_Community\\_herbal\\_monograph/2012/07/WC500129854.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal__Community_herbal_monograph/2012/07/WC500129854.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Trigonella foenum-graecum L., semen*. London: 2011 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/02/WC500102315.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal__Community_herbal_monograph/2011/02/WC500102315.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Urtica dioica L., folium*. London: 2010 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-urtica-dioica-l-urtica-urens-l-folium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-urtica-dioica-l-urtica-urens-l-folium_en.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Valeriana officinalis L., radix*. London: 2006 [en línea][Consultado en Octubre 2015] Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500017925.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500017925.pdf)
- ✓ EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Vitex agnus-castus L., fructus*. London: 2010 [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2011/01/WC500101541.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500101541.pdf)
- ✓ Engdal S, Steinsbekk A, Klepp O, Nilsen OG. Herbal use among cancer patients during palliative or curative chemotherapy treatment in Norway. *Support Care Cancer*. 2008; 16:763–9.
- ✓ ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). *ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products*. 2ª ed. Exeter (Reino Unido): ESCOP, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, y New York: Thieme New York. 2003

- ✓ ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. Online series: Marrubii herba (White horehound). Exeter: ESCOP. 2013.
- ✓ ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. 2ª ed. Exeter (Reino Unido): ESCOP, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, New York: Thieme New York. 2009.
- ✓ ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. Online series: Tormentillae rhizoma (Tormentil). Exeter: ESCOP, 2013.
- ✓ ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. Online series: Hydrastis rhizoma (Goldenseal rhizome). Exeter: ESCOP, 2013.
- ✓ ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. Online series: Melissa folium (Melissa leaf). Exeter: ESCOP, 2013.
- ✓ ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. Online series: Uvae ursi folium (Bearberry leaf). Exeter: ESCOP, 2012.
- ✓ ESCOP. Hyperici herba—St. John's Wort. Exeter: ESCOP, 2018. 1–87.
- ✓ Feras Q. Alali, Tamam El-Elimat, Lila Khalid, Reema Hudaib, Tuqa Saleh Al-Shehabi, Ali H. Eid. Garlic for Cardiovascular Disease: Prevention or Treatment? Current Pharmaceutical Design. 2017; 23(7): 1028-41
- ✓ Freeman C, Spelman K. A critical evaluation of drug interactions with Echinacea spp. Mol Nutr Food Res. 2008; 52 (7): 789-98.
- ✓ Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St. John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2004; 76(4):323–329.
- ✓ Fundación Salud y Naturaleza. Libro Blanco de los herbolarios y las plantas medicinales (White Book of herbal shops and medicinal plants). Fundación Salud y Naturaleza: Madrid, Spain; 2007.
- ✓ Galluzzi S et al. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazadone and Ginkgo biloba. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000; 68: 679-80
- ✓ Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, Dima L, Maggi FM, Isoniemi M, et al. Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey. PLoS One. 2014; 9 (3): e92265.

- ✓ Giner EM, Castillo E. Fitoterapia y diabetes. *Revista de Fitoterapia*. 2003; 3 (2): 113-122.
- ✓ Goldman RD, Rogovik AL, Lai D, Vohra S. Potential interactions of drug-natural health products and natural health products-natural health products among children. *J Pediatr*. 2008; 152: 521–6.
- ✓ Goldstein LH, Elias M, Ron-Avraham G, Binaurishvili BZ, Madjar M, Kamargash I, Braunstein R, Berkovitch M, Golik A. Consumption of herbal remedies and dietary supplements amongst patients hospitalized in medical wards. *Br J Clin Pharmacol*: 2007; 64: 373–80.
- ✓ González M, Álvarez N, Montalvá P et Arroyo V. Sintrom y chía: una mala combinación. *Semergen*. 2018; 44(Espec Congr 17): 1096
- ✓ Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 75 (1): 89–100.
- ✓ Guix J. Dimensionando los hechos: la encuesta (II). *Rev. Calidad Asistencial* 2005; 20 (3):154-60.
- ✓ Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, Khan IA, Edwards DJ, Shah A. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76: 428–40.
- ✓ Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, Shah A. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77: 415–426.
- ✓ Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014; 10(3):359–377.
- ✓ Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20: 337–353.
- ✓ Han Y, Guo D, Chen Y, Tan ZR y Zhou HH. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 65 (6): 585–591.
- ✓ Hanssen B, Grmsgaard S, Launso L, Fonnebo V, Falkenberg T and Rasmussen NK. *Scand. J. Prim. Health Care*. 2005; 23: 57–62.
- ✓ Harada T, Ohtaki E, Misu K, Sumiyoshi T, Hosoda S. Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing chinese herbal laxative. *Cardiology*. 2002; 98: 218.

- ✓ Harada T, Ohtaki E, Misu K, Sumiyoshi T, Hosoda S. Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing chinese herbal laxative. *Cardiology*. 2002; 98: 218.
- ✓ Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007; 100: 23-30.
- ✓ Hellum BH, Nilsen OG. In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein-mediated transport by trade herbal products. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102: 466–75.
- ✓ Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS. Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse. *Planta Med*. 1985; 51: 28–31.
- ✓ Howes MJ, Houghton PJ, Barlow DJ, Pocock VJ, Milligan SR. Assessment of estrogenic activity in some common essential oil constituents. *J Pharm Pharmacol*. 2002; 54(11): 1521-8.
- ✓ Hu M, Wang DQ, Xiao YJ, Mak V, Tomlinson B. Herb-drug interactions: methods to identify potential influence of genetic variations in genes encoding drug metabolizing enzymes and drug transporters. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012;13(9):1718–1730.
- ✓ Huntimer ED, Halaweish FT, Chase CC. Proliferative activity of Echinacea angustifolia root extracts on cancer cells: Interference with doxorubicin cytotoxicity. *Chem Biodivers*. 2006; 3 (6): 695-703.
- ✓ Hyrsova, L., Vanduchova, A., Dusek, J., Smutny, T., Carazo, A., Maresova, V., Pavek, P. Trans-resveratrol, but not other natural stilbenes occurring in food, carries the risk of drug-food interaction via inhibition of cytochrome P450 enzymes or interaction with xenosensor receptors. *Toxicology Letters*. 2019; 300: 81–91.
- ✓ INE. Cifras de población a 1 de Enero de 2017. 2017 [en línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: [http://www.ine.es/prensa/cp\\_2017\\_p.pdf](http://www.ine.es/prensa/cp_2017_p.pdf)
- ✓ Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health-Syst Pharm*. 1997; 54: 692–693.
- ✓ Jarry H, Spengler B, Wuttke W, Christoffel V. In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in Vitex agnus-castus. *Maturitas*. 2006; 55 (1): 26–36.
- ✓ Jiang X 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; 57(5):592-9.
- ✓ Jiang X et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59 (4): 425-32

- ✓ Junta de Andalucía. Ley de Farmacia de Andalucía. 2007 [en línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.parlamentodeandalucia.es/webdinamica/portal-web-parlamento/pdf.do?tipodoc=coleccion&id=24718&cley=22>
- ✓ Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and arrhythmia of acquired Long QT Syndrome: a comprehensive review. *The Scientific World Journal*. 2012; 1: 1-8.
- ✓ Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Milcheil AA (2002) Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: The Slone Survey. *JAMA* 287: 337–344.
- ✓ Kishida T, Nagamoto M, Ohtsu Y, Watakabe M, Ohshima D, Nashiki K, Mizushige T, Izumi T, Obata A, Ebihara K. Lack of an inducible effect of dietary soy isoflavones on the mRNA abundance of hepatic cytochrome P-450 isozymes in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2004; 68: 508–15.
- ✓ Klasco RK. DRUGDEX System (electronic Version). Thomson Micromedex, Greenwood Village. Colorado, USA: 2012 [en línea]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
- ✓ Kliewer S, Goodwin B, Willson T. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr. Rev.* 2002; 23(5): 687–702
- ✓ Krivoy N et al. Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Med*. 2001; 67 (3): 209-12.
- ✓ Laitinen L, Takala E, Vuorela H, Vuorela P, Kaukonen AM, Marvola M. Anthranoid laxatives influence the absorption of poorly permeable drugs in human intestinal cell culture model (Caco-2). *Eur J Pharm Biopharm*. 2007; 66: 135–45.
- ✓ Lake CR, Zaloga G, Bray J, Rosenberg D, Chernow B. Transient hypertension after two phenylpropanolamine diet aids and the effects of caffeine: a placebo-controlled followup study. *Am J Med* (1989) 86, 427–32.
- ✓ Lambert JP, Cormier A. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 509-512.
- ✓ Lanski SL, Greenwald M, Perkins A, Simon HK. Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: expect the unexpected. *Pediatrics*. 2003; 111: 981–5.
- ✓ Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE, Krantis A, Arnason JT, Livesey JF, Jordan SA. In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Pharm Sci*. 2004; 7: 265–73

- ✓ Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordonez-Ercan D, Mason T, Alvarez K, McKimney C, Liu N, Thor A. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res.* 2005; 65: 879–886.
- ✓ López E, Salvador A. Seguridad de los medicamentos fitoterápicos. En: Elsevier. *Manual de Fitoterapia*. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2007: 79-98
- ✓ Lopez-Peig C., Mundet, X., Casabella, B. et al. Analysis of benzodiazepine withdrawal program managed by primary care nurses in Spain. *BMC Res Notes.* 2012; 5: 684
- ✓ Lu F, Shen L, Qin Y, Gao L, Li H, Dai Y. Clinical observation on *Trigonella Foenumgraecum* L. total saponins in combination with sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chin J Integr Med.* 2008; 14: 56–60.
- ✓ Lumb AB. Effect of dried ginger on human platelet function. *Thromb Haemost.* 1994; 71: 110-11.
- ✓ Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR. Soy phytochemicals synergistically enhance the preventive effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast carcinoma in mice. *Carcinogenesis.* 2007; 28: 1217–23.
- ✓ Marejus PW, Tollefsen DM. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. En: Brunto LL et al (Eds). *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basics of Therapeutics*. 11ª edición. New York: McGraw-Hill. 2005:1467-1488.
- ✓ Mattila MJ, Nuotto E. Caffeine and theophylline counteract diazepam effects in man. *Med Biol.* 1983; 61: 337–43.
- ✓ McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS, Bundred NJ. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68 (Suppl 6): S1431–6.
- ✓ Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackermanc M. Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60 (7): 739-52.
- ✓ Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist.* 2006; 11 (7): 742-52.
- ✓ Meyer B. La corteza de sauce como analgésico. *Revista de Fitoterapia.* 2002; 2 (2): 141-149.
- ✓ Mills S, Bone K. Principles and practice of phytotherapy, *Modern Herbal Medicine*. 1ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 2000.
- ✓ Modarai M, Gertsch J, Suter A, Heinrich M, Kortenkamp A. Cytochrome P450 inhibitory action of *Echinacea* preparations differs widely and co-varies with alkylamide content. *J Pharm Pharmacol.* 2007; 59: 567–73.

- ✓ Mohammed Abdul MI, Jiang X et al. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol*. 2008; 154 (8): 1691-700.
- ✓ Mohammed MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS et al. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *British Journal of Pharmacology*. 2008; 154 (8): 1691–1700.
- ✓ Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, Margulies A et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2005; 16(4):655–663.
- ✓ Moore, L. B., Goodwin, B., Jones, S. A., Wisely, G. B., Serabjit-Singh, C. J., Willson, T. M., Kliewer, S. A. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000; 97: 7500–2.
- ✓ Mou-Ze L, Yue-Li Z, Mei-Zi Z, Fa-Zhong H, Zhi-Ying L, Jian-Quan L. *Pharmacogenomics and Herb-Drug Interactions: Merge of Future and Tradition*. Hindawi Publishing Corporation. 2015; 2015:1-8.
- ✓ Mueller SC et al. No clinically relevant CYP3A induction after St. John's wort with low hyperforin content in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65 (1): 81-7.
- ✓ National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. USA; 2010 [acceso el 8 de Noviembre de 2019]. La enfermedad de Ménière. Disponible en: <https://www.nidcd.nih.gov/sites/default/files/Documents/health/hearing/MenieresDiseas e-Spanish.pdf>
- ✓ Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, Meyer zu Schwabedissen HE. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol*. 2020; 1–15.
- ✓ Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005; 23: 921–928.
- ✓ Nowack R. Review article: cytochrome P450 enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: grapefruit juice, St. John's Wort and Beyond. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2008; 13(4):337–347.
- ✓ Oldenburg J, Bevans CG, Fregin A. "Current pharmacogenetic developments in oral anticoagulation therapy: the influence of variant VKORC1 and CYP2C9 alleles." *Thromb. Haemost*. 2007; 98(3): 570–578.
- ✓ Organización Farmacéutica Colegial. Campaña de uso racional de medicamentos a base de plantas medicinales. 2012. [en línea]. [Consultado en Septiembre 2015]. Disponible en:

- <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/introduccionalafitoterapia.aspx#00A>
- ✓ Pan A, Sun J, Chen Y, Ye X, Li H, Yu Z, Wang Y, et al. Effects of a flaxseed-derived lignan supplement in type 2 diabetic patients: a randomised, double-blind, cross-over trial. *PLOS ONE*. 2007; 2, 1148.
  - ✓ Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Eventos adversos de los suplementos alimenticios a base de hierbas para la reducción de peso corporal: revisión sistemática. *Obes Rev*. 2005; 6 : 93-111
  - ✓ Portalfarma [www.portalfarma.com]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016 [acceso 12 de Julio de 2018]. El mercado de las plantas medicinales en España. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/introduccionalafitoterapia.aspx>
  - ✓ Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of sistematic reviews. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 75(3): 603-618.
  - ✓ Quílez A, García MD, Sáenz MT. Uso racional de medicamentos a base de plantas. Guía de interacciones entre fitomedicamentos y fármacos de síntesis. 1ª ed. Sevilla: Fundación Farmacéutica Avenzoar; 2009.
  - ✓ Quílez AM, Domínguez MD, Cuenca F, Justo I, Martín-Calero MJ. Dispensación de preparados fitoterápicos en farmacias comunitarias de Sevilla. *Revista de Fitoterapia*. 2011; 11(1):53-59
  - ✓ Quílez AM, Saenz MT, García Giménez MD. Uncaria tomentosa (Willd. ex. Roem. & Schult.) DC. and Eucalyptus globulus Labill. interactions when administered with diazepam. *Phytotherapy research*. 2012; 26 (3): 458-461.
  - ✓ Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C and Picciano MF. *Am. J. Epidemiol*. 2004; 160: 339–349.
  - ✓ Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans. *J Nutr*. 2000; 130: 2662–2665.
  - ✓ Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. 2007. [en línea]. [Consultado en Octubre 2015]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/07/pdfs/A45652-45698.pdf>
  - ✓ Rengelshausen J, Banfield M, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Thomsen T et al. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 78 (1): 25–33.

- ✓ Reoyo A, Muñoz G, Murria M, Nogales RM, Ortega I. Utilización de medicinas alternativas en la Comunidad de Madrid. *Medicina General*. 2006;82:82-87
- ✓ Restani P, Di Lorenzo C, Garcia-Alvarez A, et al. Adverse Effects of Plant Food Supplements Self-Reported by Consumers in the PlantLIBRA Survey Involving Six European Countries. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0150089.
- ✓ Rosado MF. Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. *Cardiology*. 2003; 99(2): 111.
- ✓ Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestión og Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med*. 1997; 336:1108
- ✓ Schäfer, A. M., Potterat, O., Seibert, I., Fertig, O., & Meyer Zu Schwabedissen, H. E. Hyperforin-induced activation of the pregnane X receptor is influenced by the organic anion-transporting polypeptide 2B1. *Molecular Pharmacology*. 2019; 95: 313–323.
- ✓ Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ*. 2006;174:1281–2
- ✓ Servicio Andaluz de Salud. Mapa de Atención Primaria de Salud de Andalucía. 2003 [en línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/Datos/123/pdf/libSASmapaAP.pdf>
- ✓ Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet*. 2012; 51:77
- ✓ Sievenpiper JL et al. Decreasing, null and increasing effects of eight popular types of ginseng on acute postprandial glycemic indices in healthy humans: the role of ginsenosides. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23 (3): 248-58.
- ✓ Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, Wallerstedt S. Subjects with essential hypertension are more sensitive to inhibition of 11 $\beta$ -HSD by liquorice. *J Hum Hypertens*. 2003;17:125–131.
- ✓ Skeie G, Braaten T, Hjartaker A and Lentjes M. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2009; 63: 226–238.
- ✓ Stargrove M, Treasure J, McKee D. *Herb, nutrient and drug interactions*. St Louis: Mosby, Elsevier, 2008.
- ✓ Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ*. 2003; 327: 1454
- ✓ Tarirai C, Viljoen AM, Hamman JH. Herb-drug pharmacokinetic interactions review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6(12): 1515-1538.
- ✓ Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacoter*. 1999; 33: 426-28.
- ✓ Thomas K and Coleman P, J. *Public Health*, 2004, 26, 152–157.

- ✓ Timbo BB, Ross MP, McCarthy PV, Lin CT (2006) Dietary Supplements in a National Survey: Prevalence of Use and Reports of Adverse Events. *J Am Diet Assoc* 106(12): 1966–74.
- ✓ Tolson, A. H., & Wang, H. Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010; 62: 1238–49.
- ✓ Vaes LPJ, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 1478–1482.
- ✓ Vanaclocha B, Cañigueral S, Vila R. Fitoterapia: breve historia. Concepto y ámbito de aplicación. En: Elsevier. *Manual de Fitoterapia*. 1ª ed. Barcelona: Masson;2007: 3-16.
- ✓ Vanaclocha B, Risco E, Cañigueral S. Interacciones entre preparados vegetales y fármacos de síntesis: revisión de las monografías EMA y ESCOP. *Revista de Fitoterapia*.2014; 14(1):5-36.
- ✓ Vargas-Murga L, Garcia-Alvarez A, Roman-Viñas B, Ngo J, Ribas-Barba L. Plant food supplement (PFS) market structure in EC Member States, methods and techniques for the assessment of individual PFS intake. *Food Funct*. 2011; 2(12): 731-9.
- ✓ Vuksan V, Sievenpiper JL. Panax (ginseng) is not a panacea. Author reply. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 3330–1.
- ✓ Vuksan V, Sung M-K, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di-Buono M, Lee K-S, Leiter LA, Nam KY, Arnason JT, Choi M, Naeem A. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18: 46–56.
- ✓ Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(12):1144–1153.
- ✓ Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, El-Aty AM et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2004; 75 (3): 191–197.
- ✓ Wang LS, Zhu B, El-Aty AM, Zhou G, Li Z, Wu J et al. The influence of St. John's wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 44 (6): 577–581.
- ✓ Wang XD, Li JL, Su QB, Guan S, Chen J, Du J et al. Impact of the haplotypes of the human pregnane X receptor gene on the basal and St John's wort-induced activity of cytochrome P450 3A4 enzyme. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 67 (2): 255–261.

- ✓ Wanwimolruk S, Wong K, Wanwimolruk P. Variable inhibitory effect of different brands of commercial herbal supplements on human cytochrome P-450 CYP3A4. *Drug Metab Drug Interact.* 2009; 24(1):17–35.
- ✓ Whorwood CB, Sheppard MC, Stewart PM. Licorice inhibits 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid levels and potentiates glucocorticoid hormone action. *Endocrinology.* 1993; 132: 2287–2292.
- ✓ Williamson E, Driver S, Baxter K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions: a guide to the interactions of herbal medicines.* 2<sup>a</sup> ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2013.
- ✓ Woosley RL. Drugs that prolong the QT interval and/or Induce Torsade de Pointes. [Internet]. Arizona: 2013 [acceso el 5 de Marzo de 2019]. Disponible en [www.azcert.org](http://www.azcert.org)
- ✓ Wu CH, Wang CC, Kennedy J (2011) Changes in herb and dietary supplement use in the U.S. adult population: a comparison of the 2002 and 2007 National Health Interview Surveys. *Clin Ther* 33(11): 1749–1758.
- ✓ Wu JW, Lin LC, Tsai TH. Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol.* 2009; 121: 185-93.
- ✓ Wu X et al. Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: clinical and pharmacokinetic study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61 (8): 567-72.
- ✓ Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. *Hypericum perforatum*: a 'modern' herbal antidepressant: pharmacokinetics of active ingredients. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45: 449–468.
- ✓ Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO y McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *British Journal of Pharmacology.* 2008; 153 (7): 1579–1586.
- ✓ Yates JS, Mustian KM, Morrow GR, Gillies LJ, Padmanaban D, Atkins JN, Issell B, Kirshner JJ, Colman LK. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients during treatment. *Support Care Cancer.* 2005; 13: 806–11.
- ✓ Yin O, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH y Chow MS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole. *Pharmacogenetics.* 2004; 14 (12): 841–850.
- ✓ Zahner, C., Kruttschnitt, E., Uricher, J., Lissy, M., Hirsch, M., Nicolussi, S. Drewe, J. No clinically relevant interactions of St. John's wort extract Ze 117 low in hyperforin with cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2019; 106: 432–440.

- ✓ Zanger, U. M., & Schwab, M.. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 138; 103–141.
- ✓ Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, Liu YH, Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *AAPS J*. 2009; 11(3):481–49.
- ✓ Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci*. 2002; 71: 1579–89.



