

INTRODUCCIÓN

La Fitoterapia contempla los principios activos de las drogas vegetales como sustancias químicas que presentan una acción terapéutica sobre los sistemas corporales, y pueden presentar, además, efectos adversos, contraindicaciones, toxicidad e interacciones con fármacos de síntesis. Sin embargo, el uso minoritario de las plantas medicinales hasta hace unas décadas, la falta de investigaciones clínicas, la carencia de textos especializados y sobre todo la existencia de conceptos erróneos por parte de un amplio sector de la población, ha provocado en algunas ocasiones la aparición de trastornos fisiológicos y/o patológicos ocasionados por el uso incorrecto de las drogas vegetales.

En el ámbito terapéutico, el desconocimiento de las interacciones entre los fitofármacos y los medicamentos representa un obstáculo importante en el momento de concretar el tratamiento. El profesional no habituado al empleo de plantas medicinales, recomienda en muchos casos su supresión, con la finalidad de evitar cualquier posible interferencia con la medicación utilizada. Por su parte, los profesionales de la medicina natural tienen dificultades en aplicar determinados tratamientos fitoterápicos cuando el paciente ya está siendo tratado con fármacos convencionales.

La existencia cada vez mayor de publicaciones especializadas en las que se recogen interacciones entre las drogas vegetales y los fármacos, y la creciente conciencia de un uso racional de estos productos, que en ocasiones pueden ser alternativas a fármacos de síntesis de primera línea, hace que sea necesario presentar el estado actual de dichos conocimientos.

Existen ciertas interacciones entre fármacos de síntesis y drogas vegetales, que en algunos casos pueden producir efectos clínicos serios. Se hace necesario que el profesional consulte a su paciente sobre el uso respectivo de dichas sustancias, y considere la posibilidad de la existencia de estas interacciones.

Debemos considerar que muchas de las contraindicaciones entre fármacos y plantas han nacido de los resultados que se han obtenido con el uso conjunto, y que si bien en un principio podían ser esperadas, hasta que no se han utilizado simultáneamente no se ha podido evaluar el nivel de interacción.

Por último, es el propio profesional el que conociendo la posibilidad de interacciones entre los fitofármacos y los medicamentos, debe optar por la elección más adecuada, ya sea el uso de uno u otro, o una combinación controlada. En este último caso, la carencia de investigaciones o de experiencias previas, limita la acción y obliga a un seguimiento estricto de la evolución del paciente.

Estudios realizados en los EE UU ponen de manifiesto que un porcentaje elevado de los consumidores de preparados naturales consume también fármacos de prescripción (31%) y especialidades farmacéuticas publicitarias (48%) de forma simultánea, y en la mayoría de las situaciones no se informa a los médicos al respecto.

# 1.

## EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS PLANTAS MEDICINALES

---

### 1.1. DEFINICIÓN

Los **efectos secundarios** de las plantas medicinales se pueden definir como cualquier situación clínica no deseable que aparece en una persona, con motivo de la utilización de un preparado fitoterápico. Esta situación clínica dependerá del estado de la persona y la dosis de droga vegetal ingerida.

Un factor esencial en la diferenciación entre los efectos secundarios y la toxicidad de las drogas vegetales, es que los primeros se producen dentro de la posología recomendada para el tratamiento de una situación clínica determinada.

En general, los efectos secundarios vienen descritos para el uso individual de la droga vegetal, ya que en estos casos es fácil determinar la sustancia o sustancias responsables de dichos efectos. Resulta, por el contrario, mucho más complicado determinar la responsabilidad de los efectos secundarios cuando se utilizan mezclas de drogas, en las que los principios activos de las diferentes drogas pueden interactuar entre sí, aumentando o inhibiendo las actividades farmacológicas de ellas y, por tanto, aumentando o reduciendo la posibilidad de efectos secundarios sobre el organismo humano.

Otro hecho importante a tener en cuenta es el órgano o sistema sobre el que se presentan los efectos secundarios, de forma que podemos establecer, atendiendo a esta característica dos tipos de efectos secundarios:

- a) **Efectos secundarios directos sobre el órgano o sistema** sobre el que se presenta la actividad farmacológica de los principios activos de la droga vegetal.
- b) **Efectos secundarios indirectos** al presentarse en órganos o sistemas sobre los que los principios activos no desarrollan su acción farmacológica.

Estas observaciones pueden preverse en muchos casos si se conocen los principios activos de la planta medicinal que se está utilizando, ya que gracias a la Farmacognosia algunas de las alteraciones fisiológicas ya están descritas. Por ejemplo, algunos aceites esenciales se consideran irritantes de las mucosas (gástrica, respiratoria y urinaria), este hecho justifica su acción farmacológica como estimulantes de las secreciones, expectorantes y diuréticos. Sin embargo, esta misma acción en sí puede ser responsable de la aparición de efectos secundarios como náuseas y vómitos, cefaleas, reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad, etc.

Otro ejemplo pueden ser los antracénosidos, presentes en drogas como la raíz del ruibarbo (*Rheum palmatum*), la corteza de la frágula (*Rhamnus frangula*), la hoja y el fruto del sen (*Cassia angustifolia*) o la corteza de la cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*), cuya acción farmacológica y efectos secundarios dependen de la dosis. Conforme aumenta su dosis la acción laxante se transforma en purgante, drástica o catártica, ocasionando importantes disfunciones intestinales que se manifiestan en trastornos abdominales, hipokalemia, decoloración de la orina y congestión hemorroidal.

## 1.2. TIPOS DE EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios pueden ser clasificados en **cuatro categorías**, atendiendo a la gravedad y al periodo de tiempo necesario para su aparición: efectos secundarios de tipo A, de tipo B, de tipo C y de tipo D (De Smet, 1996).

Los **efectos secundarios de tipo A** están caracterizados por efectos agudos que se presentan rápidamente después del inicio del tratamiento. Por ejemplo, los síntomas anticolinérgicos de los alcaloides tropánicos de las hojas de belladona (*Atropa belladonna*). Estas reacciones dependen de la dosis y pueden ser anticipadas y corregidas mediante la posología.

Los **efectos secundarios de tipo B** son difíciles de reconocer, ya que no están relacionados con las propiedades farmacológicas principales de la droga vegetal, y no mejoran al disminuir la dosis. Estos efectos a veces son inmunológicos, pero en otras ocasiones no tienen base inmunitaria. Pueden ser ejemplo casos de hepatitis aparecidos después del uso durante muchos años de una planta medicinal determinada.

Los **efectos secundarios de tipo C**, se presentan como efectos que se desarrollan durante una terapia crónica, de forma farmacológicamente predecible, como la debilidad muscular por un abuso de laxantes antracénosidos que pueden ocasionar una hipokalemia.

Por último, los **efectos secundarios de tipo D** son aquellos en los que dichos efectos son deletéreos como teratogenicidad y carcinogenicidad, y deben ser considerados más como efectos tóxicos de los principios activos, que como efectos secundarios.

Si bien los efectos secundarios de tipo A pueden darse con mayor o menor gravedad pero de forma general en todas las personas, en los efectos secundarios de tipo B y C, además de la variabilidad biológica de los principios activos de la droga vegetal, deberá tenerse en cuenta las características fisiológicas especiales de la persona, por lo que estos efectos secundarios se clasifican como "posibles".

## 1.3. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS PREPARADOS FITOTERÁPICOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha recogido durante un periodo de 30 años (1968-1997), los efectos secundarios ligados al empleo de preparados fitoterápicos, y que de forma espontánea han sido comunicados por los Departamentos de Sanidad de diferentes países (Farah MH., 2000). La recepción de estos datos está directamente ligada al volumen de consumo de preparados vegetales, y a la existencia de un sistema de regulación sobre los mismos.

De los 8.194 casos recogidos durante el treinteno para los 12 países con mayor número de señalizaciones, Alemania, Francia, EE UU y Reino Unido suman el 59,5%. España ocupa el sexto lugar con un 6,6%.

El mayor número de efectos secundarios (graves o no), se ha presentado en pacientes que han consumido un solo preparado, conteniendo ya sea plantas medicinales como otros ingredientes no vegetales, seguido por los pacientes que solamente han consumido una planta medicinal (Figura 1).

Efecto	Número de señalizaciones que presentaron el efecto secundario señalado
Reacción o shock anafiláctico	67
Edema en la cara	43
Broncoespasmo	42
Estenosis esofágica	36
Angioedema	32
Muerte	21
Insuficiencia circulatoria	27
Hipertensión	26
Alucinaciones	24
Obstrucción intestinal	18

Figura 1. Elenco de los efectos secundarios notificados atribuidos a preparados vegetales que contenían una sola planta medicinal, recogidos en la base de datos de la OMS, del 1968 al 1997.

La Figura 2 muestra el tipo de efectos secundarios no graves notificados, producidos por el consumo de preparados con una sola planta medicinal individual. Los efectos secundarios de tipo cutáneo representan más del 50% de los efectos no graves, destacando el prurito, el *rash* cutáneo, la urticaria y el *rash* eritematoso. En un porcentaje inferior se localizan los que ocasionaron trastornos de tipo digestivo como las náuseas, los vómitos, la diarrea y el dolor abdominal, y por último se notificaron casos de cefaleas y disneas.

Efecto	Número de señalizaciones que presentaron el efecto secundario señalado
Prurito	324
<i>Rash</i> cutáneo	162
Urticaria	161
Náuseas	159
<i>Rash</i> eritematoso	152
Vómitos	120
Diarrea	109
Dolores abdominales	94
Dolor de cabeza	84
Disnea	84

Figura 2. Elenco de los efectos secundarios no graves notificados atribuidos a preparados vegetales que contenían una sola planta medicinal, recogidos en la base de datos de la OMS, del 1968 al 1997.

## 2.

## CONTRAINDICACIONES DE LAS PLANTAS MEDICINALES

---

### 2.1. DEFINICIÓN

Se entiende por **contraindicación** de una droga vegetal la limitación de su empleo en los individuos que presentan en común una condición fisiológica o clínica especial, en la que los principios activos de la droga podrían agravar la sintomatología, o bien crear alteraciones tóxicas graves.

En muchas ocasiones los conceptos de efectos secundarios y contraindicaciones pueden ser confundidos. De hecho, no siempre deben aparecer efectos secundarios en una droga vegetal para que existan contraindicaciones. Por ejemplo, las partes aéreas de la bolsa de pastor (*Capsella bursa-pastoris*), de la que no se describen efectos secundarios a la posología y duración recomendada, están contraindicadas durante el embarazo porque sus aminoras vasoactivas son oxitóxicas (estimulantes de la contractilidad uterina) y, por tanto, podría tener consecuencias graves sobre el embarazo.

De forma contraria a lo comentado, el uso de una droga vegetal contraindicada en una situación fisiológica concreta hará que se presenten determinados efectos secundarios, o incluso tóxicos en el paciente, y que no aparecerían de forma normal en personas carentes de dicho trastorno. Por ejemplo, las hojas de alcachofera (*Cynara scolymus*) están contraindicadas en casos de obstrucción de las vías biliares porque sus ácidos cafeilquínicos poseen una acción colecistocinética que agravarían dicho estado, presentando como efectos secundarios a su empleo, dolor epigástrico y vómitos, que no se describen como efectos secundarios para los individuos carentes de esta disfunción fisiológica.

Para poder entender y esclarecer las diferentes situaciones fisiológicas que deben ser observadas a la hora de aplicar un tratamiento fitoterapéutico, y evitar así la presencia de síntomas o estados agravantes, podemos clasificar estas situaciones especiales en tres grupos:

- a) **Situaciones fisiológicas especiales:** como el embarazo, la lactancia y la infancia.
- b) **Disfunciones fisiológicas:** como la hipo o hipertensión, las insuficiencias renales o hepáticas agudas o crónicas, los trastornos cardíacos, el asma bronquial, las disfunciones hormonales, el estado alérgico, etc.
- c) **Patologías lesionales o degenerativas:** como las úlceras gastroduodenales, las patologías intestinales (colitis mucomembranosa, enfermedad de Crohn), las hepatopatías, etc.

### 2.2. PLANTAS MEDICINALES CONTRAINDICADAS EN SITUACIONES FISIOLÓGICAS ESPECIALES

Se trata de situaciones transitorias o temporales especiales, que se suceden de manera normal en el desarrollo de la persona, en las que se presenta una condición fisiológica que hace al organismo especialmente sensible frente a la presencia de determinados tratamientos farmacológicos.

### 2.2.1. EMBARAZO Y LACTANCIA

El embarazo y la lactancia representan condiciones fisiológicas especiales, y de hecho forman parte de las categorías excluidas en prácticamente todos los ensayos clínicos que se realizan con las plantas medicinales. Tan solo en algunos casos puntuales, como con la equinácea o el castaño de indias, se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas, en las que se ha constatado la ausencia de efectos secundarios y toxicidad en esta condición especial, si bien se recomienda la supervisión médica en caso de que se utilice.

Algunas de las plantas que se citan a continuación poseen principios activos con una acción uterotónica, o bien pueden atravesar la barrera placentaria y transitar hacia el feto pudiéndole crear trastornos, por lo que se desaconsejan directamente. En algunos casos existe una **evidencia clínica** de la presencia de principios activos en el líquido amniótico de las mujeres embarazadas, como por ejemplo de isoflavonas en mujeres japonesas embarazadas.

No obstante, en la mayoría de las plantas medicinales existe una **ausencia de evidencias** negativas y su utilización en esta situación aconseja la supervisión médica más que una contraindicación directa.

Es evidente que como resultado del proceso de amamantamiento, la madre además de los nutrientes y defensas, también suministra al lactante otras sustancias presentes en su plasma y sus tejidos si éstas pasan a la leche. Si bien es cierto que en algunos casos no se ha podido constatar la presencia en el lactante de algunos principios activos vegetales, el hecho que éstos se encuentren en la sangre de la madre, llama a evitar suministrarlos.

#### Ejemplo

##### a) **Contraíndicadas por posibles efectos oxitócicos, sobre el feto o sobre el lactante:**

- Alcachofera, hoja (*Cynara scolymus*).
- Alcaravea, fruto (*Carum carvi*).
- Aloe, acíbar (*Aloe ferox* y *A. barbadensis*).
- Árbol de la quina, corteza (*Cinchona sp.*).
- Bolsa de pastor, parte aérea, (*Capsella bursa-pastoris*).
- Buchú, hoja (*Barosma betulina*).
- Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*).
- Cúrcuma, rizoma (*Curcuma longa*).
- Eleuterococo, raíz (*Eleutherococcus senticosus*).
- Enebro, gálbulo (*Juniperus communis*).
- Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*).
- Gayuba, hoja (*Arctostaphylos uva-ursi*).
- Lapacho, corteza (*Tabebuia sp.*).
- Matricaria, hoja (*Tanacetum parthenium*).

Nuez de cola, semilla (*Cola sp.*).

Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*).

Sabal, fruto (*Serenoa repens*).

Sen, hoja y fruto (*Cassia angustifolia* y *C. senna*).

Sauzgatillo, fruto (*Vitex agnus-castus*); a partir del tercer mes de embarazo. No se contraindica en lactancia.

**b) Bajo supervisión médica:**

Abedul, hoja (*Betula alba*).

Alcaravea, fruto (*Carum carvi*).

Altea, raíz (*Althaea officinalis*).

Amapola de California, parte aérea (*Eschscholzia californica*).

Boldo, hoja (*Peumus boldus*).

Caléndula, flor (*Calendula officinalis*).

Canela, corteza (*Cinnamomum verum*).

Cardo mariano, fruto (*Silybum marianum*).

Castaño de Indias, semilla y corteza (*Aesculus hippocastanum*).

Diente de león, raíz y hojas (*Taraxacum officinale*).

Espino albar, sumidades floridas (*Crataegus sp.*).

Equinácea, raíz y parte aérea (*Echinacea sp.*).

Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).

Gatuña, raíz (*Ononis spinosa*).

Genciana, raíz (*Gentiana lutea*).

Grosellero negro, hoja y fruto (*Ribes nigrum*).

Hamamelis, hoja (*Hamamelis virginiana*).

Harpagofito, raíz (*Harpagophytum procumbens*, *H. zeyheri*).

Hipérico, sumidad (*Hypericum perforatum*).

Jengibre, rizoma (*Zingiber officinale*).

Liquen de Islandia, talo (*Cetraria islandica*).

Lúpulo, estróbilo (*Humulus lupulus*).

Meliloto, sumidad (*Melilotus officinalis*).

Melisa, hoja (*Melissa officinalis*).

Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).

Ortósifón, hoja (*Ortosiphon aristatus*).

Ortiga, hoja y raíz (*Urtica dioica*, *U. urens*).  
Pasiflora, sumidad (*Passiflora incarnata*).  
Pígeum, corteza (*Pygeum africanum*).  
Prímula, raíz (*Primula officinalis*).  
Regaliz, raíz (*Glycyrrhiza glabra*).  
Romero, hoja (*Rosmarinus officinalis*).  
Salvia, aceite esencial (*Salvia officinalis*).  
Sauce, corteza (*Salix sp.*).  
Saúco, flor y fruto (*Sambucus nigra*).  
Tomillo, sumidad (*Thymus vulgaris* y *T. zygis*).  
Vara de oro, sumidad florida (*Solidago virgaurea*).  
Valeriana, raíz (*Valeriana officinalis*).

### 2.2.2. INFANCIA

En términos generales las contraindicaciones en este estadio del desarrollo se aplicarán a todos los niños en edades inferiores a los 6 años. En algunos casos la edad mínima de empleo de la droga vegetal será a partir de los 10 años, como en el caso de las plantas medicinales con antracénosidos, o de los 12 años como algún antiséptico urinario como la gayuba.

#### Ejemplo

- Aloe, acíbar (*Aloe ferox* y *A. barbadensis*) - niños menores de 10 años.
- Caléndula, flor (*Calendula officinalis*).
- Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*) - niños menores de 10 años.
- Gayuba, hoja (*Arctostaphylos uva-ursi*) - niños menores de 12 años.
- Espino albar, sumidad florida (*Crataegus sp.*).
- Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*) - niños menores de 10 años.
- Hipérico, sumidad (*Hypericum perforatum*).
- Jengibre, rizoma (*Zingiber officinale*).
- Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).
- Ortiga, raíz y hojas (*Urtica dioica*, *U. urens*) - niños menores de 12 años.
- Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*) - niños menores de 10 años.
- Sen, hoja y fruto (*Cassia angustifolia* y *C. senna*) - niños menores de 10 años.
- Valeriana, raíz (*Valeriana officinalis*) - niños menores de 3 años.



## 2.3. PLANTAS MEDICINALES CONTRAINDICADAS EN DISFUNCIONES FISIOLÓGICAS

Las disfunciones fisiológicas, cuando no tienen una etiología hereditaria, son alteraciones del terreno del sujeto ocasionadas por desequilibrios hormonales, neuronales y/o inmunitarios.

Estos desequilibrios se manifiestan mediante la aparición de signos y síntomas agudos o crónicos, que pueden ser tratados de forma reversible cuando se elimina la causa de la alteración fisiológica, reconduciendo la situación al equilibrio funcional.

### 2.3.1. DISFUNCIONES DEL APARATO DIGESTIVO

- **Dispepsia hipersecretora**

Las drogas vegetales que estimulan la secreción gástrica están contraindicadas en casos en los que los pacientes presenten de forma crónica episodios de hipersecreción gástrica, por posible potenciación de dicha disfunción. También lo están aquellas drogas cuyos principios activos pueden irritar la mucosa estomacal en las personas que manifiesten sensibilidad gástrica, como las saponinas de la primula.

#### Ejemplos

- Quina, corteza (*Cinchona sp.*).
- Café, semillas (*Coffea arabica*).
- Canela, corteza (*Cinnamomum verum*).
- Cayena, fruto (*Capsicum frutescens*).
- Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).
- Genciana, raíz (*Gentiana lutea*).
- Harpagofito, raíz (*Harpagophytum procumbens, H. zeyheri*).
- Helenio, raíz y rizoma (*Inula helenium*).
- Liquen de Islandia, talo (*Cetraria islandica*).
- Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).
- Nuez de cola (*Cola sp.*).
- Primula, raíz (*Primula officinalis*).

- **Obstrucción de las vías biliares**

Las drogas colecistocinéticas promueven la contracción de la musculatura lisa de la vesícula biliar, y están contraindicadas en los casos de obstrucción biliar porque pueden producir cólicos biliares, por impacto de los cálculos en el ámbito de los ductos. Así mismo la movilización de dichos cálculos podría ocasionar la obstrucción del esfínter de Oddi, produciendo la aparición de pancreatitis.

**Ejemplo**

Alcachofera, hoja (*Cynara scolymus*).  
Boldo, hoja (*Peumus boldus*).  
Cúrcuma, rizoma (*Curcuma longa*).  
Diente de león, raíz (*Taraxacum officinale*).  
Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).  
Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).  
Regaliz, raíces (*Glycyrrhiza glabra*).

**2.3.2. DISFUNCIONES CARDIOVASCULARES Y DEL FLUJO SANGUÍNEO****• Hipertensión**

Los principios activos de estas drogas vegetales están contraindicados en los pacientes con hipertensión esencial o que necesite un control farmacológico.

**Ejemplo**

Bolsa de pastor, parte aérea (*Capsella bursa-pastoris*).  
Cardo mariano, fruto (*Silybum marianum*).  
Eleuterococo, raíz (*Eleutherococcus senticosus*).  
Ginseng, raíz (*Panax ginseng*).  
Naranja amarga, pericarpio (*Citrus aurantium*).  
Nuez de cola (*Cola sp.*).  
Regaliz, raíces (*Glycyrrhiza glabra*).

**• Hipotensión**

Las drogas vegetales con actividad hipotensora están contraindicadas en las personas hipotensas, o en aquellas situaciones que cursen con hipotensión como principal síntoma.

**Ejemplo**

Olivo, hoja (*Olea europaea*).  
Vincapervinca, sumidad (*Vinca minor*).

- **Cardiopatías**

Los heterósidos cardiotónicos son principios activos que actúan sobre el corazón y están contraindicados en pacientes con taquicardias ventriculares y bloqueos en la transmisión entre el nodo auricular y el sinoauricular.

Otro grupo lo constituyen las drogas cuyos principios activos no tienen una acción cardiotónica directa, pero que pueden agravar la patología cardíaca en aquellos pacientes con insuficiencia coronaria, al aumentar el gasto cardíaco por retención hídrica edematosa como el regaliz.

**Ejemplo**

Regaliz, raíz (*Glycyrrhiza glabra*).

- **Metrorragias y menorragias**

Las situaciones de metrorragia, sangrado durante el ciclo, o menorragia, excesiva duración y volumen durante la menstruación, desaconsejan la utilización de plantas que pueden aumentar la congestión sanguínea a nivel de los vasos pélvicos, como el caso de algunas drogas emenagogas o las que contienen antracénósidos.

**Ejemplo**

Aloe, acíbar (*Aloe ferox* y *A. barbadensis*).

Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*).

Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*).

Ginseng, raíz (*Panax ginseng*).

Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*).

Sen, hoja y fruto (*Cassia angustifolia* y *C. senna*).

- **Hemorroides**

Las plantas con antracénósidos pueden agravar la patología hemorroidal, sobre todo cuando las hemorroides son sangrantes, debido a la congestión pélvica que producen.

**Ejemplo**

Aloe, acíbar (*Aloe sp.*).

Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*).

Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*).

Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*).

Sen, hoja y fruto (*Cassia sp.*).

### 2.3.3. DISFUNCIONES INMUNITARIAS

#### • Alergias e hipersensibilidad

Se trata de casos en los que la contraindicación se debe a la existencia de alergia conocida a una determinada familia de plantas, o bien a la existencia en la planta medicinal de un compuesto que puede actuar como alérgeno en determinados individuos. Algunas de las plantas señaladas a continuación se corresponden a situaciones preventivas, más que casos descritos en la literatura. En cambio, para otras el resultado alérgico ha llegado a la gravedad de crear un shock anafiláctico.

#### Ejemplo

- Alcachofera, hoja (*Cynara scolymus*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Alcaravea, fruto (*Carum carvi*) - Alergia a las Apiáceas (Umbelíferas).
- Aloe vera, gel (*Aloe barbadensis*) - Alergia a las Liliáceas.
- Ajo, bulbo (*Allium sativum*) - Alergia a la planta.
- Apio, fruto (*Apium graveolans*) - Alergia a la planta.
- Anís, fruto (*Pimpinella anisum*) - Alergia al anetol.
- Árnica, flor (*Arnica montana*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Caléndula, flor (*Calendula officinalis*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Canela, corteza (*Cinnamomum verum*) - Alergia a la planta.
- Cardo mariano, fruto (*Silybum marianum*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Cebolla, bulbo (*Allium cepa*) - Alergia a la planta.
- Centella asiática, parte aérea (*Hydrocotyle asiatica*) - Alergia a las Apiáceas (Umbelíferas).
- Clavo (*Syzygium aromaticum*) - Alergia a las Mirtáceas (Mirtaceae).
- Cúrcuma, rizoma (*Curcuma longa*) - Hipersensibilidad.
- Equinácea, raíz y parte aérea (*Echinacea sp.*) - Alergia a las Compuestas.
- Ginkgo, hojas (*Ginkgo biloba*) - Hipersensibilidad.
- Hinojo, fruto (*Foeniculum vulgare*) - Alergia a las Apiáceas.
- Hipérico, sumidad (*Hypericum perforatum*) - Alergia a las Clusiáceas, Fotosensibilidad.
- Ispágula, semilla (*Plantago ovata*) - Hipersensibilidad.
- Manzanilla, flor (*Matricaria recutita*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Matricaria, hojas (*Tanacetum parthenium*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*) - Hipersensibilidad.
- Pígeum, corteza (*Pygeum africanum*) - Alergia a las Rosáceas.
- Tomillo, sumidad (*Thymus vulgaris* y *T. zygis*) - Alergia a las Lamiáceas.
- Zaragatona, semilla (*Plantago psyllium*, *P. indica*).

- **Enfermedades autoinmunes**

La acción de los principios activos de las drogas vegetales que actúan sobre el sistema inmunitario puede ser clasificada desde dos perspectivas diferentes.

La comisión E del Ministerio de Sanidad alemán, así como la ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), consideran que el principal mecanismo de acción de los principios activos de estas plantas es de tipo estimulador, considerándolas por lo tanto inmunoestimulantes, y por ello desde un punto de vista teórico, y más bien preventivo, las contraindican en los desórdenes sistémicos progresivos o enfermedades autoinmunes como la tuberculosis, leucocitosis, colagenosis, esclerosis múltiple, SIDA e infecciones por VIH.

Por su parte, determinados y reputados expertos en Fitoterapia prefieren definir estas plantas medicinales como inmunomoduladoras, definiendo con este término un efecto farmacológico sobre los factores humorales o celulares sin que se produzca un agravamiento de la enfermedad autoinmune, y consideran que tales contraindicaciones no existen (Mills, 2000). Como apoyo a estas consideraciones es importante señalar que existen varios ensayos clínicos en pacientes con enfermedades autoinmunes degenerativas como la artritis reumatoide o el SIDA, a los que se les han suministrado preparados elaborados con extractos de estas plantas y no se ha observado un agravamiento de la patología, ni alteraciones inmunitarias que cuestionasen su empleo.

**Ejemplo:**

- Equinácea, raíz y parte aérea (*Echinacea sp.*).
- Uña de gato, corteza (*Uncaria tomentosa*).
- Shiitake, micelios y carpóforos (*Lentinus edodes*).
- Muérdago, sumidad (*Viscum album*).

### 2.3.4. DISFUNCIONES ORGÁNICAS

- **Inflamaciones renales**

Los principios activos de las siguientes drogas vegetales pueden aumentar el grado de inflamación de la mucosa urinaria por su acción irritante directa sobre ella, por lo que se contraindican en estados inflamatorios crónicos renales, e insuficiencias renales. Muchas de ellas son plantas medicinales diuréticas empleadas en procesos infecciosos, que fuerzan la diuresis al incrementar la filtración glomerular, pero cuyos principios activos (saponinas, aceites esenciales...), pueden agravar la inflamación de la mucosa.

**Ejemplo:**

- Apio, semilla (*Apium graveolans*).
- Buchú, hoja (*Barosma betulina*).
- Cola de caballo, tallos estériles (*Equisetum arvense*).
- Enebro, gálbulo (*Juniperus communis*).

Esparraguera, raíz y rizoma (*Asparagus officinalis*).  
Levístico, raíz (*Levisticum officinale*).  
Mostaza, semilla (*Sinapis nigra*).  
Perejil, hojas fruto y raíz (*Petroselinum sativum*).  
Regaliz, raíz (*Glycyrrhiza glabra*).  
Vara de oro, sumidad (*Solidago virgaurea*).

- **Diabetes insulino dependiente**

Dada la propiedad farmacológica de determinados principios activos de interferir sobre las concentraciones plasmáticas de glucosa, los pacientes con diabetes tipo 1 deben tener especial precaución con las siguientes drogas vegetales:

**Ejemplo**

Ginseng, raíz (*Panax ginseng*).  
Ispágula, semilla (*Plantago ovata*).  
Zaragatona, semilla (*Plantago psyllium*, *P. indica*).

### 2.3.5. DISFUNCIONES NERVIOSAS

- **Epilepsia**

Las Monografías de la OMS señalan precaución en la utilización de aceite de onagra en pacientes con historial de epilepsia, esquizofrenia o bajo tratamiento con fenotiazinas.

**Ejemplo**

Onagra, aceite (*Oenothera biennis*).

## 2.4. PLANTAS MEDICINALES CONTRAINDICADAS EN PATOLOGÍAS LESIONALES

Cuando las disfunciones fisiológicas se cronifican y van acompañadas de una gravedad importante, pueden dar lugar a la aparición de lesiones tisulares u orgánicas.

Desde un punto de vista tisular y orgánico una lesión es un estado irreversible, dado que, a pesar de que pueda ser solucionada, el resultado es la aparición de zonas de cicatrices o regeneradas diferentemente a las originales. Por ejemplo, la dispepsia hipersecretora puede acabar produciendo la aparición de un proceso ulceroso gástrico, el cual puede cicatrizar resultando un tejido cicatricial diferente al tejido original, y pudiendo perder parte de su función orgánica inicial.

A continuación se presentan los principales estados lesionales para los que se han encontrado contraindicaciones de diferentes drogas vegetales.

#### 2.4.1. PATOLOGÍAS INTESTINALES

En este grupo se engloban aquellas drogas vegetales contraindicadas en casos de obstrucción intestinal, estenosis y enfermedades colónicas como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

Destacan las drogas que producen laxación mecánica y las que contienen antracénosidos por su efecto estimulador irritante de la mucosa intestinal.

##### Ejemplo

Aloe, acíbar (*Aloe ferox* y *A. barbadensis*).  
Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*).  
Diente de león, raíz (*Taraxacum officinale*).  
Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).  
Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*).  
Goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*).  
Ispágula, semilla (*Plantago ovata*).  
Lino, semilla (*Linum usitatissimum*).  
Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*).  
Sen, hojas y fruto (*Cassia sp.*).  
Zaragatona, semilla (*Plantago psyllium*).

#### 2.4.2. HEPATOPATÍAS

En los casos en los que existe una patología del parénquima hepático, causada por infecciones, estados iatrogénicos o por abuso del alcohol, están contraindicadas las drogas que estimulan la función hepática, o las que presentan principios activos hepatotóxicos que agravarán esta patología.

##### Ejemplo

Boldo, hoja (*Peumus boldus*).  
Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).  
Kawa-kawa, rizoma (*Piper methysticum*).  
Meliloto, sumidad (*Melilotus officinalis*).  
Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).  
Regaliz, raíz (*Glycyrrhiza glabra*).

### 2.4.3. ÚLCERA PÉPTICA

Las drogas vegetales que estimulan la secreción gástrica están contraindicadas en casos de úlcera gastrointestinal, por posible agravamiento de dicha patología.

Estándar

Quina, corteza (*Cinchona sp.*).  
Café, semilla (*Coffea arabica*).  
Canela, corteza (*Cinnamomum verum*).  
Cayena, fruto (*Capsicum frutescens*).  
Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).  
Genciana, raíz (*Gentiana lutea*).  
Harpagofito, raíz (*Harpagophytum procumbens*).  
Helenio, raíz y rizoma (*Inula helenium*).  
Liquen de Islandia, talo (*Cetraria islandica*).  
Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).  
Nuez de cola (*Cola sp.*).  
Prímula, raíz (*Primula officinalis*).



# 3.

## TOXICIDAD DE LAS PLANTAS MEDICINALES

### 3.1. DEFINICIÓN

La **toxicidad** por las plantas medicinales se define como la aparición de reacciones graves que pueden causar estados deletéreos orgánicos si no se suspende el tratamiento, e incluso la presencia de trastornos crónicos, aún suspendido el tratamiento, por la gravedad de la lesión causada.

La toxicidad es un grado superior de efecto secundario que implica un agravamiento fisiológico y que en algunas ocasiones puede acabar en desenlace fatal para la vida del paciente. No siempre debe achacarse la toxicidad de una droga vegetal a la dosificación de sus principios activos, pero sí que es cierto que en la mayoría de situaciones la gravedad toxicológica depende de ella.

La aparición de efectos tóxicos por la utilización de preparados a base de plantas medicinales puede atribuirse a uno o varios de los siguientes **factores**:

1. *La droga vegetal tiene un margen terapéutico estrecho.* Son ejemplos la hoja de digital (*Digitalis purpurea*) o la de belladona (*Atropa belladonna*).
  - *Sobredosificación.* La droga vegetal o los principios activos no son tóxicos mientras se respete la posología y normas de consumo.
  - *Presencia de sustancias tóxicas.* La droga puede contener principios activos tóxicos, que debido a su baja concentración o a la inhibición por otras sustancias presentes en el fitocomplejo, no causen efectos tóxicos. Sin embargo, la concentración y purificación en determinadas formas galénicas pueden llevar a la aparición de efectos enmascarados hasta ese momento.
  - *Toxicidad por confusión de la especie vegetal.*
  - *El preparado fitoterápico está contaminado.* Por medicamentos sintéticos, metales pesados, microorganismos, etc.
  - *Interacciones con medicamentos.* Esta situación se describirá en el apartado siguiente.
  - *La toxicidad puede deberse al componente galénico.* En algunas situaciones el medio de extracción puede ser el responsable de la toxicidad del preparado vegetal. Tal es el caso del empleo de solventes no adecuados para el consumo humano, que pueden dejar restos en la preparación, y que debido a la repetición de su ingesta implica daño para la salud del paciente.
  - *Edad y estado fisiológico del paciente.* Para un mismo principio activo y a una misma dosis, la toxicidad se presentará con menor o mayor gravedad según la concurrencia de factores como la edad y la salud de la persona. Por ejemplo, los aceites esenciales presentan un grado importante de toxicidad que es más acusado en los niños. Se han descrito varios casos en los que la ingesta accidental de una elevada cantidad de aceite esencial de clavo (*Eugenia caryophyllata*), o de menta poleo (*Mentha pulegium*), han producido neurotoxicidad y hepatotoxicidad en niños, lamentablemente con desenlace fatal por fallo hepático fulminante, edema cerebral y necrosis.

### 3.2. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LAS PLANTAS MEDICINALES

Para determinar el grado de toxicidad de los principios activos de una droga o preparado vegetal, se utilizan diferentes **modelos experimentales**, que pertenecen a dos categorías: los estudios *in vitro* y los estudios *in vivo*.

En dichos modelos se pretende describir el tipo de toxicidad causada a células, órganos, sistemas o al organismo completo. **En el ámbito celular**, algunos principios activos pueden causar los siguientes efectos deletéreos:

- **Carcinogénico**: capaz de inducir la transformación en célula cancerígena.
- **Teratogénico**: capaz de producir malformaciones.
- **Mutagénico**: capaz de inducir cambios a nivel de los ácidos nucleicos, por ejemplo al inhibir la acción correctora de la topoisomerasa II. Cuando estos cambios producen un daño sobre los ácidos nucleicos se habla entonces de efectos **genotóxicos**.

En humanos existen solamente algunas publicaciones que describen ensayos efectuados en voluntarios sanos con la idea de evaluar la seguridad a las dosis recomendadas. Tan solo cuando los modelos animales aseguran la práctica ausencia de toxicidad, pueden hallarse algunos pocos estudios en los que se apliquen dosis muy superiores a las habituales.

Por último, es importante hacer referencia a los diferentes enfoques en cuanto al grado de toxicidad, es decir: **toxicidad aguda**, **toxicidad subcrónica** y **toxicidad crónica**, así como la determinación de la **LD50** en animales, o dosis letal que ocasiona la muerte de la mitad de la cohorte de animales sujetos al estudio.

#### 3.2.1. ESTUDIOS *IN VITRO*

- **Ensayos de toxicidad en modelos moleculares**

Los estudios *in vitro* realizados sobre sistemas enzimáticos son los ensayos más básicos y pretenden demostrar la inducción o inhibición de estos sistemas. Cuando lo que se pretende es observar la capacidad mutagénica directa o la inducción de aberraciones se emplean genes aislados y cromosomas.

- **Ensayos de toxicidad en modelos celulares**

Este tipo de estudios se puede realizar sobre bacterias como *Salmonella typhimurinum*, *Escherichia coli* o *Bacillus subtilis*, o bien en cultivos celulares eucariotas como la levadura de cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*) o la cándida (*Candida albicans*), o bien en células de origen animal o humano.

Gracias a la tecnología del DNA recombinante podemos evaluar *in vitro* los fenómenos de mutagenicidad, genotoxicidad, y capacidad de reparación de los ácidos nucleicos.

El test más empleado para determinar la **capacidad mutagénica** de un agente químico es el test de Ames. El uso de este test está basado en la asunción de que cualquier sustancia que posee capacidad mutagénica para la bacteria utilizada en este test puede ser también un carcinógeno. No obstante, debe recordarse que no toda sustancia cancerígena es mutagénica y viceversa. Por ejemplo, las dioxinas pese a causar cáncer en animales de laboratorio dan negativo en el test de Ames.

La bacteria utilizada *Salmonella typhimurium* (cepas TA 97a, TA 98, TA 100 y TA 104), es portadora de un gen deficiente, que incapacita para la síntesis del aminoácido histidina, y por lo tanto es incapaz de crecer en medios carentes de este aminoácido. Esta mutación es reversible y es la base de la utilización del test.

Muchas sustancias no son mutágenas por sí mismas, pero pueden devenirlo cuando se metabolizan a nivel orgánico. Por ello en muchas ocasiones se incluye en el test una mezcla de enzimas hepáticas como en el caso del aceite esencial de hinojo (*Foeniculum vulgare*), el cual es activado en este sistema y los metabolitos resultantes de la transformación hepática dan un **falso resultado positivo** en el test.

Uno de los principios activos que dan positivo en el test de Ames es la quercitina, sustancia ubicua en el reino vegetal. A esta sustancia se le imputa el resultado positivo en el test del espino blanco (*Crataegus oxyacantha*) y el hipérico (*Hypericum perforatum*).

Otras plantas medicinales que han dado positivo en el test son la cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*), la frángula (*Rhamnus frangula*), el sen (*Cassia senna*) y el ruibarbo (*Rheum palmatum*).

En diversas especies bacterianas se ha observado **fototoxicidad** en condiciones de crecimiento aeróbico. La curcumina, principio activo del rizoma de la cúrcuma (*Curcuma longa*), es una de las sustancias con la que se ha obtenido este tipo de toxicidad. Este efecto de la curcumina también se ha demostrado en modelos celulares *in vitro*.

*Salmonella typhimurium* es una célula procariota y por tanto no es un modelo perfecto para comparar con el organismo humano, por lo que se ha adaptado el test a algunos modelos con células eucariotas, como las levaduras o células de mamífero creciendo en cultivos *in vitro*. De los diferentes test utilizados a nivel de estos cultivos celulares para determinar la **mutagenicidad** destacan:

- Test de linfoma de ratón.
- Análisis citogénico en cultivo de linfocitos humanos.
- Test de micronúcleos de ratón.

Uno de los más utilizados es el **test de micronúcleos** de células de médula ósea de ratón. Este modelo permite evaluar la toxicidad a nivel de modificaciones genómicas celulares. Algunos principios activos pueden presentar fenómenos de carcinogenicidad, mediante el incremento de la inducción de micronúcleos como es el caso de los antracénosidos.

Existen también estudios realizados en diferentes **tipos celulares** en los que se ha observado que la mutagenicidad puede inducir apoptosis con presencia de cromatina condensada y fragmentación del ADN nuclear, como la ocasionada por los ácidos ginkgólicos de la hoja de *Ginkgo biloba* en neuronas embrionales de pollo.

Todos estos modelos celulares sirven de base para establecer las dosis toxicológicas a utilizar en la experimentación preclínica posterior *in vivo* en animales de laboratorio.

### 3.2.2. ESTUDIOS *IN VIVO*

El modelo animal supone un paso superior en la evaluación de la toxicidad, ensayada previamente en los modelos anteriores. La especie animal más utilizada en estudios de toxicidad aguda, subcrónica y crónica es la rata Wistar, si bien se realizan también estudios preclínicos de seguridad en ratones, hámsters, conejos, ovejas, perros y gatos.

Un tipo de ensayo es el que trata de evaluar la *toxicidad potencial sobre la fertilidad* del animal, por ejemplo sobre la espermatogénesis en ratas y ratones machos, en los que se evalúa la acción de los principios activos de la droga o de extractos hidroalcohólicos, sobre las características morfológicas de las células del epitelio germinal. Algunos de los efectos tóxicos que pueden presentarse son exfoliaciones necróticas de las células inmaduras o incremento del número de metafases del epitelio germinal, como el presentado por los extractos etanólico e hidroalcohólico de la sumidad de aquilea (*Achillea millefolium*) en ratones.

También a nivel de reproductividad se puede estudiar el efecto sobre la **actividad de los espermatozoides**, la incidencia de embarazos y la aparición de teratogenicidad sobre el embrión o el feto.

Otros ensayos preclínicos de seguridad empleados tratan de evaluar la carcinogenicidad sobre diferentes órganos en animales, sobre todo a nivel hepático.

### 3.3. TOXICIDAD DEBIDA A LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LAS DROGAS VEGETALES

Se trata de ofrecer una visión general sobre la toxicidad que presentan determinados principios activos vegetales, y las especies en las que se encuentran, teniendo en cuenta que en algunos casos no se han detectado casos clínicos en humanos con el grado de toxicidad descritos.

- **Ácido aristolóquico**

El ácido aristolóquico es un principio activo que se encuentra principalmente en la familia de las Aristoloquiáceas, que posee una elevada toxicidad. En diferentes modelos animales se ha evidenciado su **carcinogenicidad, mutagenicidad, genotoxicidad y nefrotoxicidad**, hallada este último efecto en humanos. Se ha demostrado en estudios *in vitro* con células humanas la inducción de aberraciones cromosómicas a nivel linfocitario. Las plantas que contienen este ácido pertenecen principalmente al género *Aristolochia*.

- **$\beta$ -asarona**

La  $\beta$ -asarona es un constituyente **hepatocarcinogénico** que se encuentra en el aceite esencial de las plantas del género *Asarum* y algunos quimiotipos de *Acorus calamus*. En animales de experimentación se ha evidenciado una acción tumorigénica cuando se ha suministrado dicho principio activo durante largo tiempo. Si bien no se describe como tóxico en humanos cuando se consumen pequeñas cantidades de planta, sí podrían aparecer metabolitos genotóxicos cuando se cronifica su empleo a largo plazo.

- **Alcaloides pirrolizidínicos**

No todos los alcaloides pirrolizidínicos son tóxicos, solamente aquellos que presentan determinados enlaces insaturados en ciertas partes de su estructura molecular. Las propiedades tóxicas descritas para estas moléculas son las de **carcinogenicidad y mutagenicidad a nivel renal y hepático**, donde pueden ocasionar un trastorno oclusivo venoso.

Entre las drogas más conocidas y usadas están la raíz de consuelda o sínfito (*Symphytum officinale*), que la Comisión E recomienda sólo su empleo a nivel tópico, y la hoja de tusilago (*Tussilago farfara*), cuyo contenido en alcaloides es mucho menor que en los capítulos.

- **Tuyona**

La tuyona es un componente que se localiza en numerosos aceites esenciales. En animales de experimentación ha demostrado una **acción neurotóxica de efecto convulsivante**. El potencial tóxico de la tuyona se manifiesta con su empleo aislado o con la utilización del aceite esencial.

Entre las plantas medicinales a considerar por la presencia de tuyona en su aceite esencial destacan la sumidad de ajeno (*Artemisia absinthium*), la sumidad de tanaceto (*Tanacetum vulgare*) y la hoja de salvia (*Salvia officinalis*). La sobredosis de aceite esencial de artemisa, rico en  $\beta$ -tuyona y en menor proporción  $\alpha$ -tuyona, puede producir trastornos del SNC, mediante la aparición de convulsiones y parálisis, que pueden terminar en la pérdida de conciencia e incluso la muerte del individuo. Los extractos acuosos diluidos de la artemisa prácticamente carecen de tuyona.

- **Laxantes con antracénosidos**

El mecanismo de acción de los laxantes sobre la mucosa intestinal hace que exista una toxicidad potencial derivada de su utilización incorrecta. Se ha descrito la posibilidad que los laxantes antracénosidos incrementen el riesgo de cáncer colorrectal, por una inhibición de la actividad de la topoisomerasa II, causando un efecto **genotóxico** y **mutagénico**. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha observado la inducción de mutaciones por parte de la emodina, la aloe-emodina y la dantrona.

Estos compuestos se encuentran distribuidos entre las principales drogas vegetales utilizadas en el tratamiento del estreñimiento ocasional, como el acibar (*Aloe sp.*), la cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*), la corteza de frángula (*Rhamnus frangula*), la raíz del ruibarbo (*Rheum palmatum*) y la hojas y el fruto del sen (*Cassia sp.*).

### 3.4. EFECTOS TÓXICOS OCASIONALES POR LA UTILIZACIÓN DE LAS DROGAS VEGETALES

Se describen a continuación diferentes tipos de efectos tóxicos conocidos para algunas drogas vegetales. Quedan excluidos aquellos casos en los que se ha producido fraude, equivocación o contaminación de la planta.

#### 3.4.1. ACCIÓN EMENAGOGA Y ESTIMULACIÓN UTERINA

Las utilización de drogas emenagogas y estimulantes uterinas tienen su origen en el empleo de las plantas abortivas, ya que este efecto tóxico en muchos casos también es dependiente de la dosis, presentándose con frecuencia a dosis muy elevadas. Muchas plantas que pueden inducir el aborto son citotóxicas y teratógenas, ya que su ingesta prolongada puede causar anomalías o daños al sistema nervioso del feto.

El mecanismo de acción no es único, ya que pueden actuar a nivel endocrino, del sistema nervioso periférico, cardiovascular o gastrointestinal. En este último caso el mecanismo se produciría por una inducción del reflejo de contracción uterina debido a la acción irritante de la mucosa gastrointestinal.

En algunos casos se conoce de manera muy concisa el mecanismo de acción abortivo del principio activo.

**Ejemplo**

Por ejemplo, la pulegona del aceite esencial de la sumidad de poleo-menta (*Mentha pulegium*), induce un efecto oxiótico sobre la musculatura uterina, estimulando las contracciones del útero, si bien estos efectos tóxicos no se han descrito para la infusión.

Un ejemplo de estimulantes uterinos de acción indirecta lo constituyen el fruto y la flor de cártamo (*Carthamus tinctorius*) y la hoja de agripalma (*Leonurus cardiaca*). El mecanismo de acción se basaría en la estimulación de los receptores histamínicos H1 o alfa-adrenérgicos del útero.

### 3.4.2. ESTIMULACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

Las drogas vegetales que estimulan el sistema nervioso central contienen principios que potencian la actividad de algunos centros neuronales, consiguiendo aumentar la capacidad de concentración e incrementando el estado de vigilia. Entre dichos principios activos se hallan los alcaloides de la sumidad de efedra (*Ephedra sinica*) y la cafeína.

Si bien el grado de toxicidad de la cafeína es muy pequeño, no debe olvidarse que su presencia continúa en las personas que la consumen en las bebidas tradicionales: café, té, hierba mate, cola..., puede ocasionar la elevación de la concentración sérica de homocisteína, actualmente reconocida como un factor etiogénico de los trastornos cardiovasculares.

### 3.4.3. FOTSENSIBILIZACIÓN

Se trata de situaciones en las que la persona puede presentar hiperpigmentación, incremento de la sudoración e incluso irritación cutánea, cuando consume ciertas drogas que contienen sustancias capaces de reaccionar frente a la exposición de la luz ultravioleta, tanto solar como artificial (cabinas de rayos UVA).

La fotosensibilización puede agravarse ocasionando reacciones de **fototoxicidad**, que en muchos casos son dosis dependientes, y en otros para que se produzcan la concentración de dichos principios a nivel cutáneo debe venir precedida de una ingesta muy elevada. La fototoxicidad se produce por una activación de la luz ultravioleta sobre determinados compuestos como las furanocumarinas o los psoralenos, dando lugar a la formación de radicales libres que pueden ocasionar la aparición de quemaduras de aspecto solar o de segundo grado.

Entre las drogas vegetales que pueden ser responsables de fenómenos de fototoxicidad destacan la raíz de la angélica (*Angelica arcangelica*), la semilla del apio (*Apium graveolans*), el pericarpio del naranja amarga (*Citrus aurantium*), la sumidad florida del hipérico (*Hypericum perforatum*) y las hojas y sumidades floridas de la ruda (*Ruta graveolans*).

### 3.4.4. HEPATOTOXICIDAD

El riesgo de hepatotoxicidad de las plantas medicinales representa cada vez una de las áreas más descritas en la literatura médica. Si bien es cierto que se han citado sospechas de hepatotoxicidad asociada al consumo de las drogas vegetales desde hace bastante tiempo, han sido casos recientes los que han despertado claramente este riesgo tóxico de las plantas medicinales. En particular, plantas medicinales chinas responsables de hepatitis agudas, y el incremento del uso del rizoma de kawa-kawa (*Piper methysticum*).

La **hepatotoxicidad** puede ser clasificada para su estudio bajo dos formas: la hepatitis fulminante y la insuficiencia hepática grave. Ambos casos se han producido con la utilización de diferentes drogas cuyos principios activos han causado estos trastornos. Así por ejemplo se sabe que algunos alcaloides pirrolizidínicos causan trastornos veno-oclusivos de pequeñas venas hepáticas mediante el desarrollo de tejido conectivo y colágeno.

**Ejemplo**

Se han descrito casos de **insuficiencia hepática** con el uso de plantas medicinales como el kawa-kawa, el sen, la celidonia, la menta poleo (*Mentha pulegium*) y el aceite esencial de clavo. En muchos de ellos se produce la recuperación hepática del paciente varios meses después del cese de la ingesta de estas plantas.

En la **hepatitis fulminante** se han descrito casos con el kawa-kawa, con el chaparral (*Larrea tridentata*) y con la encinilla o carrasquilla (*Teucrium chamaedrys*).

### 3.4.5. SHOCK ANAFILÁCTICO

En la literatura internacional pueden hallarse numerosos casos clínicos de plantas medicinales que han causado reacciones alérgicas a personas que han entrado en contacto con ellas, sea a nivel tópico, o bien a nivel interno. La mayoría de las reacciones alérgicas descritas pertenecen a la categoría de efectos secundarios, y permiten establecer contraindicaciones para las plantas medicinales que pertenecen a la familia causante de la aparición de dichos síntomas.

No obstante, cuando la respuesta alérgica alcanza el nivel de shock anafiláctico, debemos considerar este efecto como un posible efecto tóxico de los principios vegetales responsables del shock.

### 3.4.6. INSUFICIENCIA RENAL

En algunos casos la insuficiencia renal puede ser causada por una acción directa tóxica de los principios vegetales, mientras que en otras situaciones es un efecto tóxico secundario a uno principal como en el caso de la rabdomiólisis, que en situaciones graves conlleva a un fallo renal agudo.

La nefrotoxicidad directa puede llegar a ser irreversible causando carcinoma urotelial o fibrosis renal intersticial. Existen varios casos descritos con el uso de plantas del género *Aristolochia*, sea por error de confusión o por su presencia en preparaciones herborísticas chinas. El ácido aristolóquico causa nefropatía grave y severa con enfermedad renal terminal.

### 3.4.7. RABDOMIÓLISIS

La rabdomiólisis es un síndrome causado por daño directo al músculo esquelético y que resulta en la liberación del contenido de las células musculares (mioglobina, potasio, fosfato, etc.) al plasma sanguíneo. La rabdomiólisis está asociada a los efectos secundarios o tóxicos que presentan algunos fármacos como las estatinas, sobre todo cuando se asocian a los fibratos.

Los síntomas principales son la sensibilidad muscular, rigidez y calambres, acompañado por debilidad y pérdida de la función. También se puede revelar un edema muscular duro, que cuando es severo puede resultar en la ausencia de pulsos. La orina oscura es también una manifestación clásica de rabdomiólisis.

**Ejemplo**

Un caso se produjo por el consumo prolongado de regaliz y pomelo (*Citrus paradisi*). Posiblemente los ácidos glicirrónico y glicirretínico de las raíces del regaliz, y los polifenoles del zumo de pomelo, produjeron la inhibición de la 11 meta-hidroxiesteroide- deshidrogenasa tipo 2, ocasionando un exceso de mineralo- corticoides. El aumento de la concentración de cortisol condujo a un descenso de los niveles plasmáticos de potasio por la supresión de la actividad del sistema renina-aldosterona. (Sardi et al., 2002)



## 4

## INTERACCIONES

## 4.1. INTERACCIONES ENTRE DROGAS VEGETALES Y FÁRMACOS

Las consecuencias realmente relevantes de las interacciones, aumento o inhibición, que pueden producirse entre los principios activos de las plantas medicinales y los fármacos son los efectos fisiológicos que pueden ocasionar sobre los diferentes sistemas del organismo. En este sentido tan importante es conocer los efectos secundarios, toxicidad y contraindicaciones del fármaco, como los de la droga vegetal, siempre y cuando estén descritos clínicamente. La señal de evidencia de interacción es la manifestación clínica de efectos secundarios que sólo se han presentado cuando se ha introducido el fármaco o el preparado vegetal a un tratamiento ya establecido. Normalmente se trata de un agravamiento de los síntomas negativos ya descritos.

Se debe tener presente que existen muchos fármacos con márgenes terapéuticos muy estrechos, lo cual requiere un manejo adecuado de las dosificaciones. Tal es el caso de los anticoagulantes, los hipoglucemiantes, los antihipertensivos y algunos antiepilépticos. Por lo tanto, cualquier tratamiento fitoterapéutico que pueda modificar la concentración plasmática de dichos fármacos, ya sea aumentándola o disminuyéndola, debe ser valorado con suma precaución.

Existen diferentes revisiones que recogen los casos clínicos que se han presentado entre las plantas medicinales más utilizadas y algunos fármacos (Izzo, 2001).

También merece una consideración especial los **estados preoperatorios y postoperatorios**, en los cuales y debido al uso múltiple de fármacos anestésicos, sedantes, calmantes, antiinflamatorios, inmunosupresores, etc., se debe evitar cualquier tratamiento fitoterapéutico que pueda producir una interacción farmacológica con consecuencias graves. Sobre todo, drogas con acción antiagregante como el bulbo del ajo, y la hoja de ginkgo, o bien otras que sin presentar una acción semejante al fármaco podría interferir en su farmacocinética como la raíz de ginseng o la sumidad florida de hipérico (Ang-Lee et al., 2001) (Figura 6).

Planta	Problema perioperatorio	Recomendación
Ajo, bulbo ( <i>A. sativum</i> )	Posible aumento antiagregante con hemorragias	Suspender 7 días antes intervención
Efedra, partes aéreas ( <i>E. sinica</i> )	Alonato, posible riesgo de arritmia ventricular	Suspender 24 h antes intervención
Ginkgo, hoja ( <i>G. ginkgo</i> )	Antiagregantes, posibilidad de hemorragias	Suspender 36 h antes intervención
Ginseng, raíz ( <i>P. ginseng</i> )	Reducción efecto anticoagulante warfarina	Suspender 7 días antes intervención
Hipérico, sumidad florida ( <i>H. perforatum</i> )	Interacciones múltiples fármacos	Suspender 5 días antes intervención

Figura 6. Posibles interacciones de plantas con fármacos y problemas perioperatorios.

Las interacciones de los principios activos de las drogas vegetales con los fármacos, pueden analizarse desde dos puntos de vista: interacciones farmacocinéticas e interacciones farmacodinámicas.

#### 4.1.1. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética consiste en la evaluación de los parámetros de absorción, metabolismo y excreción de una sustancia determinada. En los fármacos la farmacocinética tiene como función la biotransformación de estas moléculas xenobióticas en metabolitos altamente polares, y por lo tanto fácilmente solubles con lo que se consigue su eliminación.

##### • Interacciones sobre la farmacocinética del medicamento

Las drogas vegetales pueden interferir sobre la farmacocinética de un medicamento afectando a la absorción, la metabolización y/o la excreción:

- Efecto sobre la **absorción** de los fármacos.

Las drogas vegetales cuando son suministradas vía oral, igual que los fármacos, pueden modificar la biodisponibilidad de éstos reduciendo o aumentando su absorción.

Las drogas que contienen fibra dietética y mucílago, pueden retardar o evitar su absorción por una reducción de la permeabilidad intestinal o una retención del fármaco. Se recomienda separar convenientemente la ingesta de ambas sustancias.

En cambio, las drogas vegetales picantes pueden aumentar la absorción del fármaco. Ello podría explicarse por el efecto reductor de la motilidad y actividad secretora intestinal, que incrementaría la capacidad absorptiva en general.

- Efecto sobre el **metabolismo** de los fármacos.

En algunos casos las drogas vegetales pueden aumentar el metabolismo de degradación de los fármacos al interactuar con el citocromo P450, como lo hacen las semillas de mostaza (*Brassica nigra*), el zumo de pomelo (*Citrus x paradisi*) y la sumidad florida del hipérico (*Hypericum perforatum*). Este efecto sobre las isoformas del citocromo, lleva como consecuencia la alteración de la farmacocinética de todos aquellos fármacos que se metabolizan a través de este sistema.

- Efecto sobre la **excreción** de los fármacos.

Se ha observado que el consumo de cafeína, o aceite esencial de eucalipto (*Eucalyptus globulus*), pueden incrementar la excreción urinaria de algunos fármacos.

##### • Interacciones sobre la farmacocinética de los principios activos vegetales

Sobre este aspecto no se poseen tantos datos como en el caso anterior, aún así podríamos considerar las siguientes situaciones:

- Efecto sobre la **biodisponibilidad** de los principios activos de las drogas vegetales.

Diferentes principios activos pueden ser transformados a nivel gastrointestinal, produciendo o inhibiendo su posterior acción terapéutica. En este sentido los fármacos antiulcerosos, podrían disminuir la biodisponibilidad de aquellos principios activos que necesiten una escisión o hidrólisis en medio ácido. En cambio un antiácido podría favorecer la biodisponibilidad de principios activos lábiles en medio ácido.

- Efecto sobre la **excreción** de los principios activos de las drogas vegetales.

En este caso lo producirían aquellos fármacos que potenciaran la excreción urinaria de la cafeína de las semillas del café, la nuez de cola, el guaraná (*Paullinia cupana*), o la parte aérea del mate (*Illex paraguianesis*).

#### 4.1.2. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

La farmacodinámica consiste en la evaluación del efecto farmacológico de una sustancia, ya sea un medicamento como un principio activo vegetal, sobre los órganos y sistemas corporales.

Las interacciones pueden producir una sinergia o bien un antagonismo.

- **Interacciones farmacodinámicas sinérgicas**

Las interacciones sinérgicas dan lugar a un aumento de la actividad farmacológica de los medicamentos, ya sea con resultados positivos como negativos.

Las **sinergias con resultado terapéutico positivo** se deben a un efecto aditivo, y son ejemplos las que se pueden establecer entre los fármacos hipolipemiantes y las drogas vegetales con la misma acción como el bulbo del ajo (*Allium sativum*). En un mismo plano se situarían las que se pueden producir entre los fármacos hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y las hojas de la gimnema (*Gymnema sylvestre*) o los frutos de la momórdica (*Momordica charantia*), si bien en este caso el efecto hipoglucemiante debe ser perfectamente controlado.

Las **sinergias con resultado terapéutico negativo**, se consideran contraindicaciones de base, ya que supone la aparición de efectos secundarios ya esperados por un uso incorrecto de la droga vegetal y el medicamento.

Otro gran grupo lo representan las drogas vegetales sedantes y antidepresivas, en muchos casos con mecanismos de acción semejante a los fármacos de síntesis, y que como resultado de la sinergia pueden provocar la aparición de efectos secundarios graves.

- **Interacciones farmacodinámicas antagonistas**

Los efectos antagonistas son debidos a la interacción entre fármacos y drogas vegetales con mecanismos de acción opuestos como los fármacos antidiarreicos y los laxantes antracénosidos; los antihipertensivos y las drogas simpaticomiméticas como la nuez moscada (*Myristica fragans*), y entre los fármacos antiácidos y los principios activos de acción picante.

#### 4.1.3. VALORACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA DE LAS INTERACCIONES

Se puede establecer una jerarquía sobre la documentación e información publicada sobre las interacciones entre drogas vegetales y fármacos, que iría desde la teoría hasta la clínicamente constatada:

1. *In vitro*: en cultivos de células o tejidos animales o humanos.
2. *En estudios animales*: varios modelos, con la planta o con los principios activos.
3. *Especulativos*: evidencias indirectas, extrapolaciones de efectos empíricos o in vitro, en estudios animales o informes sobre posibles casos en humanos.

4. *Empíricos*: conocimiento tradicional o basado en el uso extensivo de la planta.
5. *Casos aparecidos en personas*: publicaciones sobre casos individuales.
6. *Estudios en humanos*: investigación en voluntarios sanos.
7. *Estudios clínicos en humanos*: investigación publicada de ensayos terapéuticos en pacientes tratados para una condición determinada.

Es muy importante tener en cuenta, además, la vía de administración.

#### 4.1.4. EJEMPLOS DE INTERACCIONES EN LOS DIFERENTES SISTEMAS FISIOLÓGICOS

##### • Sistema Gastrointestinal

El empleo de fármacos que alteren el pH, como los antiácidos, pueden provocar la pérdida de eficacia de determinados principios activos:

Respecto a las interacciones entre los fármacos y las drogas vegetales utilizadas a nivel gastrointestinal, debemos considerar los siguientes aspectos:

- Interacciones entre fármacos antiulcerosos/antiácidos y principios activos vegetales.
- Interacciones de las drogas vegetales laxantes.

##### **Interacciones entre fármacos antiulcerosos y principios activos vegetales**

Las drogas picantes, como el fruto de la cayena (*Capsicum frutescens*), el rizoma del jengibre (*Zingiber officinalis*), las semillas de mostaza (*Brassica nigra*) o el rábano picante (*Raphanus sativus*), están contraindicadas de forma general con los antiácidos, ya que producen un antagonismo al aumentar la irritación de la mucosa gástrica, y por lo tanto estimular la secreción ácida.

El mentol, principal constituyente del aceite esencial de la menta piperita (*Mentha x piperita*), tiene una acción estimulante de la mucosa gástrica. Por ello, su empleo está contraindicado en pacientes que se traten con fármacos antiulcerosos antihistamínicos bloqueadores del receptor H<sub>2</sub> de la mucosa gástrica, como la *ranitidina*, *cimetidina* y *famotidina* que producen aclorhidria. Una opción es suministrar el aceite esencial en cápsulas de liberación entérica.

Los antiácidos, como los bloqueadores histamínicos H<sub>2</sub>, podrían disminuir la eficacia de drogas como la corteza de la uña de gato (*Uncaria tomentosa*), cuando se ingiere micronizada o en extracto, ya que la acidez gástrica permite la liberación de los alcaloides. De la misma forma se ha verificado que la acción gástrica sobre los valepotriatos de la raíz de valeriana (*Valeriana officinalis*) produce la aparición de otras moléculas también con actividad sedante. También se necesita un medio ácido para extraer los fucanos presentes en las paredes celulares del alga parda *Ascophyllum nodosum*.

Se sabe que algunos ginsenósidos de la raíz del ginseng (*Panax ginseng*) son descompuestos por el medio ácido gástrico, mientras que otros son modificados por la flora bacteriana intestinal.

Al contrario, la *cimetidina* puede producir un aumento de la concentración plasmática de la quinina, alcaloide de la corteza de la quina (*Cinchona sp.*), de los alcaloides de acción opiácea de las partes aéreas de la amapola de california (*Eschscholzia californica*), y de los principios activos de las drogas, como la cayena, el jengibre, la mostaza o el rábano picante, al disminuir su degradación gástrica.

### Interacciones de las drogas vegetales laxantes

Las interacciones entre las drogas laxantes y los fármacos pueden ser separadas según la categoría del laxante utilizado. Así por ejemplo los antracénosidos podrían potenciar la acción de los heterósidos cardiotónicos, como la digoxina de las hojas del digital (*Digitalis purpurea*), y de los fármacos antiarrítmicos como el *nifedipino* y la *nitroglicerina*.

De forma contraria, los principios activos vegetales cuya acción es la de aumentar el volumen fecal, como los mucílagos de las semillas de la zaragatona, o las de lino (*Linum ussitatissimum*), o la goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*), podrían interferir en la absorción intestinal de otros fármacos, como algunos antibióticos, heterósidos cardiotónicos, derivados cumarínicos y algún ansiolítico cuando ambos se consumen al mismo tiempo.

### • Sistema Cardiovascular

Lo más frecuente es que las patologías severas del sistema circulatorio se encuentren bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos, hipotensores, hipolipemiantes o anticoagulantes.

En el caso que se pretenda incorporar plantas medicinales para el tratamiento de estas patologías, en sus estadios moderados, o si la persona ya utiliza un preparado vegetal y se hace necesaria la intervención farmacológica, se deben tener en consideración las siguientes posibles interacciones:

- Interacciones debidas a drogas vegetales de acción directa sobre el aparato circulatorio.
- Interacciones indirectas por el uso de drogas vegetales coadyuvantes o para el tratamiento de otras patologías.

### Interacciones directas de las drogas vegetales

Los dos campos en los que se han descrito más interacciones entre plantas medicinales y medicamentos son los que se refieren a la hipertensión y a la agregación plaquetaria, y las interacciones a nivel cardíaco de determinadas plantas.

#### • *Interacción en los tratamientos de la hipertensión*

Normalmente en el tratamiento de la hipertensión se limita el consumo de alimentos que contienen tiramina, una amina capaz de aumentar la liberación de noradrenalina produciendo un efecto vasopresor. Existen drogas vegetales, como las partes aéreas de la bolsa de pastor (*Capsella bursa-pastoris*) y las hojas y flores del espino blanco (*Crataegus ssp.*), que contienen aminas biológicas que pueden presentar interacciones sinérgicas con fármacos utilizados con la misma finalidad como la efedrina o la *isoprenalina*.

No obstante, y dado que el contenido en tiramina de estas drogas es bajo, tan sólo sería importante controlar su uso cuando se emplean fármacos inhibidores de las monoaminooxidasas (IMAO's), ya que entonces la tiramina no sería degradada por las monoaminooxidasas intestinales y hepáticas.

La raíz de ginseng (*Panax ginseng*) no debe utilizarse junto con fármacos hipotensores, ya que puede alterar la terapia antihipertensiva.

#### • *Interacciones relacionadas con la agregación plaquetaria*

Se ha informado un caso en el que un preparado con ginseng ocasionó un descenso de los niveles de *warfarina*, por lo que su uso con antiagregantes debe ser sumamente controlado.

Respecto al aumento del riesgo de sangrado, el extracto 50:1 de ginkgo puede presentar un efecto aditivo con otros agentes hipoviscosizantes de la sangre, como la aspirina y la warfarina, cuando se combina a largo plazo, pudiendo ocasionar hemorragias. También se ha descrito hipertensión cuando se utiliza este extracto junto a las *tiazidas*.

Por su parte el consumo de preparados con ajo, o la ingesta diaria continua de al menos un diente de ajo crudo, también puede aumentar el tiempo de sangrado en pacientes que toman *warfarina*. También se ha descrito una potenciación de la *warfarina* con el uso concomitante de papaína, principio activo del látex de la papaya, que posee una actividad fibrinolítica.

De hecho en lo que se refiere al bulbo del ajo y a las hojas de ginkgo se recomienda la suspensión del consumo de sus preparados al menos de dos semanas a un mes en situaciones perioperatorias, antes y/o después de la intervención quirúrgica, ya que los principios activos de estas drogas pueden aumentar los tiempos de coagulación sanguínea, retrasando los procesos de recuperación postoperatorios.

- *Interacción en los tratamientos de la insuficiencia cardíaca*

En los tratamientos con antiarrítmicos debe considerarse la posibilidad de interacción de dichos fármacos con preparaciones de espino blanco, ya que pueden aumentar los efectos de los heterósidos digitálicos. En este caso se recomienda su empleo de forma intermitentemente con la digoxina. Las procianidinas de las hojas y flores del espino blanco aumentan además el efecto dilatador arterial coronario de la *teofilina*, *cafeína*, *papaverina*, el *nitrato sódico*, la *adenosina* y la *epinefrina*.

La quinina, al igual que la quinidina, de la corteza de la quina (*Cinchona sp.*) puede producir el aumento de los digitálicos y de la *flecainida*, otro antiarrítmico estabilizador de la membrana, además de potenciar la acción de los anticoagulantes.

### Interacciones indirectas de drogas vegetales no cardiocirculatorias

Esta situación hace referencia a aquellas interacciones de drogas que, si bien no tienen una acción directa sobre el sistema circulatorio, pueden interferir con los fármacos empleados en el tratamiento de patologías cardiovasculares, y por lo tanto aumentar o disminuir la efectividad, así como agravar los efectos secundarios de dichos fármacos.

Cuando se utilizan diuréticos *tiazídicos*, hipokalemiantes, debe considerarse la interacción con los principios activos de las raíces de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), que a dosis elevadas puede producir efectos mineralocorticoides, como la reducción de agua y sodio y la pérdida de potasio, ocasionando hipertensión y edema. Los ácidos glicirrónico y glicirretínico impiden la conversión de la desoxicorticosterona en cortisol y corticosterona, que son los glucocorticoides activos, mediante el bloqueo de la 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, lo que comporta la retención de sodio, con posibilidad de desarrollar hipertensión, hiperkalemia y reducción del efecto de la *espironolactona* (Miller LG., 1998).

Por su parte las drogas saluréticas como la raíz del diente de león (*Taraxacum officinale*), la raíz de gatuña (*Ononis spinosa*) o los estilos de maíz (*Zea mays*), que contienen potasio y cuyo mecanismo de acción consiste en disminuir la reabsorción tubular de sodio mediante acción osmótica, podrían sinergizar la acción de los fármacos ahorradores de potasio como la *espironolactona*, un diurético eliminador de sodio a nivel distal.

Existen un grupo de plantas que interaccionan directamente sobre las isoformas del citocromo P450, pudiendo producir una interacción indirecta con la *warfarina*, o con los diuréticos tiazídicos o con los agentes antiarrítmicos, u otros fármacos en general, modificando su farmacocinética y por lo tanto afectando a su acción.

En el caso del zumo de pomelo se especula que la modificación de la biodisponibilidad de muchos fármacos, puede venir dada por el efecto inhibitor de alguno de los componentes del zumo sobre la isoforma CYP 3A4 a nivel de la pared intestinal, que conduciría a una mayor absorción del fármaco, como ha sido descrito con antagonistas del calcio como la *felodipina*. Dado que se trata de una inhibición sostenida no se trataría tan solo de separar la ingesta de fármaco y zumo, sino de suprimir en caso necesario la toma de este alimento.

Por último, es importante aclarar ciertas consideraciones erróneas referentes a la actividad anticoagulante de determinados principios activos. El ácido salicílico que posee una acción antipirética y levemente analgésica, al igual que el ácido acetilsalicílico, carece de actividad antiagregante al contrario que su sintético químico.

Otro ejemplo lo representan las cumarinas de las sumidades floridas del meliloto (*Melilotus officinalis*), que carecen de actividad anticoagulante, no así los dicumaroles que aparecen en la droga en situaciones de mala conservación.

## • Sistema Nervioso

### Interacciones directas de las drogas vegetales sobre el SNC

Las drogas con acción sedante como las partes aéreas de la pasiflora, la raíz de la valeriana o la raíz de kawa-kawa pueden crear sinergias con la acción de fármacos ansiolíticos como el *alprazolam*. Del mismo modo la raíz de valeriana (*Valeriana officinalis*), el rizoma de kawa-kawa (*Piper methysticum*), o los estróbilos del lúpulo (*Humulus lupulus*), pueden aumentar los efectos de los fármacos alfa-bloqueantes, anestésicos, analgésicos y antidepresivos tricíclicos, con resultados de sedación y en casos graves estado semicomatoso.

A su vez la acción antidepresiva de la sumidad florida del hipérico puede potenciar los efectos antidepresivos de la sertralina. La interacción de la sumidad florida de hipérico (*Hypericum perforatum*) con los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, puede conducir a la aparición de cefaleas y crisis hipertensivas.

Se ha descrito un caso clínico de interacción directa entre el ginkgo y la *trazodona*, en una paciente tratada de Alzheimer. Los bioflavonoides del preparado fitoterápico produjeron el aumento de la estimulación de todo el proceso dependiente del GABA, produciendo en conjunto una sobreesaturación del sistema ansiolítico, cuyo resultado final fue el coma. La administración de *flumazenilo* a la paciente resolvió la situación al bloquear los receptores gabaérgicos.

El uso concomitante de las partes aéreas de la efedra (*Ephedra sinica*) con fármacos IMAO's como el *trifusal* o el *dipridamol* puede producir un aumento de la acción simpaticomimética de la efedrina, conduciendo a un aumento drástico de la presión sanguínea y a la aparición de arritmia cardiaca (Comisión E).

En el caso de las metil-xantinas, como la cafeína y la teofilina, utilizadas como termogénicos en el tratamiento del sobrepeso, se ha descrito un efecto sinérgico con los alcaloides de la efedra sobre el consumo de oxígeno en adipocitos del tejido adiposo marrón. Las catequinas del té verde inhiben la catecol-O-metil transferasa, enzima responsable de la degradación de la norepinefrina.

## • Metabolismo y Sistema Endocrino

### Interacciones de las drogas vegetales hipolipemiantes

No se han descrito situaciones de uso conjunto de fitofármacos y medicamentos en los que la reducción del colesterol, produjese alteraciones metabólicas de algún tipo, sino todo lo contrario, podría obtenerse una mayor reducción del colesterol LDL y un aumento del colesterol HDL.

- *Interacciones de drogas vegetales hipoglucemiantes*

El efecto hipoglucemiante de la droga cuando se asocia a fármacos de idéntica actividad debe ser evaluado, ya que la potenciación de tratamientos farmacológicos de la hiperglucemia o de la diabetes tipo 2, puede comportar serios riesgos para la salud de la persona.

Por ello, drogas como las semillas de fenogreco (*Trigonella foenum-graecum*), las hojas de gimnema (*Gymnema sylvestre*), o los frutos de la momórdica (*Momordica charantia*), podrían interferir con la medicación hipoglucemiante, con riesgo de producir hipoglucemia.

- *Interacciones de drogas vegetales con fármacos de acción hormonal*

A pesar de no haberse registrado casos clínicos de interacciones de drogas vegetales utilizadas en el tratamiento de desórdenes hormonales, es importante proceder a un seguimiento y en algunos casos a una monitorización de los niveles hormonales a los que los principios activos de estas drogas pueden afectar. Dado que estas drogas podrían sinergizar el efecto hormonal de algunos tratamientos farmacológicos, se recomienda precaución en su manejo junto con dichos fármacos.

Los frutos del sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*) poseen una acción hipoprolactinémica pudiendo interactuar con fármacos que alteran los niveles de prolactina como la *bromocriptina*.

Respecto a las isoflavonas del haba de soja (*Glycine soja*) o del trébol rojo (*Trifolium pratensis*), si bien no se han descrito interacciones con estrógenos, se recomienda no utilizarlos de forma conjunta por las alteraciones que dicha combinación podría ejercer.

Esto queda patente en el caso de la raíz del ginseng, en el que se ha descrito un caso clínico de acción estrogénica en una paciente, por lo que se discute su posible potenciación de los fármacos estrogénicos.

La raíz de cimicífuga (*Cimicifuga racemosa*) ha demostrado en los estudios clínicos realizados poseer un margen de seguridad amplio, con una incidencia muy baja de efectos secundarios. No obstante, en algún ensayo clínico se ha descrito una posible interacción con medicación hipertensiva.

## 4.2. EL SISTEMA DEL CITOCROMO P450

La investigación científica se ha volcado en descubrir las funciones de una estructura fundamental, implicada en las interacciones farmacológicas, la toxicidad de los fármacos y la formación de metabolitos carcinogénicos. Se trata del citocromo P450 (CYP450).

Muchos efectos secundarios poseen su causa primaria en alteraciones de procesos metabólicos a nivel hepático, cuya finalidad es la de transformar las moléculas cambiando sus propiedades físico-químicas para facilitar su excreción. El principal responsable de las reacciones de Fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) de los grupos funcionales de los principios activos, y de otros compuestos exógenos y endógenos, es el sistema hepático del citocromo P450.

Todas las isoformas del CYP450 son proteínas que contienen un grupo hemo y se subdividen en familias y subfamilias, según la semejanza estructural y la secuencia de aminoácidos. En los últimos años se han identificado cerca de 30 CYP's, siete de los cuales presenta un papel determinante en el metabolismo de los fármacos: CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 y 2E1 (González, 1992)



#### 4.2.1. POLIMORFISMO GENÉTICO

Existe una marcada variabilidad entre individuos y entre razas en la capacidad de metabolizar los principios activos farmacológicos. Este hecho provoca que para el mismo principio activo, a la misma posología y en las mismas condiciones, dos individuos presenten una eficacia clínica diferente, incluso la aparición o no de efectos secundarios tóxicos, según la fisiología propia de cada persona.

Esta variabilidad depende de factores fisiológicos como la edad y el sexo, patológicos, como enfermedad hepática o renal, ambientales internas como la presencia de otros fármacos o principios activos vegetales, e incluso factores genéticos. Por ejemplo, del 7 al 9% de la población caucásica es deficiente para la isoforma CYP2D6, responsable de la degradación de antidepresivos, antipsicóticos,  $\beta$ -bloqueantes, ansiolíticos, y de las kawapironas de la raíz de kawa-kawa.

Respecto al factor genético, y teniendo en cuenta la degradación de los principios activos farmacológicos, es interesante señalar que en la población humana existen dos grupos con una predisposición genética diferente respecto a la velocidad de los procesos metabólicos que se dan en el organismo:

- Los individuos denominados **metabolizadores lentos**, que presentan una velocidad metabólica reducida, que puede provocar una acumulación del principio activo en el organismo, con el consiguiente riesgo de la aparición de efectos secundarios
- Los individuos **metabolizadores rápidos**, cuya velocidad metabólica general es elevada, pudiéndose producir una eliminación acelerada de los principios activos con la consecuencia del descenso de eficacia terapéutica.

Este factor determinante de la variabilidad individual de la velocidad metabólica se ha observado en diferentes isoformas del CYP450.

#### 4.2.2. RESULTADO DE LA INTERACCIÓN CON EL CITOCROMO P450

Desde hace tiempo se sabe que el consumo de varios fármacos de forma contemporánea puede producir alteraciones en el metabolismo degradativo de los mismos, como consecuencia de sus interacciones con el sistema del citocromo.

La primera eventualidad se verifica cuando dos o más fármacos son metabolizados por la misma isoforma. En tal caso, se establece una competición por la unión al centro activo del enzima, con la consiguiente disminución de la degradación metabólica del fármaco de menor afinidad.

El mecanismo de inhibición de las isoformas del CYP450 pueden clasificarse en tres categorías: reversible, casi irreversible e irreversible.

Algunos fármacos y xenobióticos son capaces de inducir diversas isoformas a nivel hepático o extrahepático, por ejemplo intestinal. A diferencia de la inhibición que representa una respuesta inmediata, la inducción es un proceso regulador lento que depende de la concentración plasmática del fármaco. La inducción enzimática proviene de la activación de la transcripción genética, que incrementa la concentración de estas proteínas con el consiguiente aumento de la actividad detoxificante.

Las consecuencias de la inducción de las isoformas del citocromo P450 pueden ser:

- Reducción de los efectos farmacológicos por el aumento del metabolismo del fármaco
- Alteración de la toxicidad del fármaco, que puede traducirse en una disminución o aumento dependiendo, según se trate, de que provoque una mayor detoxificación o un aumento de los metabolitos activos.

A esta complejidad debe añadirse que algunos componentes presentes en los alimentos, así como algunos principios activos vegetales e incluso el humo del cigarrillo pueden presentar los tipos de interacciones descritas para los fármacos, y que por tanto su presencia al mismo tiempo que el fármaco produce las mismas consecuencias descritas.

#### 4.2.3. INTERACCIONES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS FARMACOLÓGICOS A NIVEL DEL CITOCROMO

Como se ha señalado anteriormente, el pomelo es uno de los alimentos sobre el que se conoce en concreto su interacción sobre el CYP450. En algunos estudios se sugiere que el zumo de pomelo ejerce su acción sobre el intestino, reduciendo directamente el metabolismo del primer paso y causando una fuerte disminución de la expresión proteica de la isoforma CYP3A4. A las cuatro horas de su ingesta, se produce una reducción de la concentración efectiva del CYP3A4, y cuyo efecto dura hasta 24 horas. El resultado de esta interacción es la inhibición del metabolismo de los principios activos farmacológicos en el intestino, por lo que se produce un aumento de su biodisponibilidad, y dado que el efecto es prolongado, dicha interferencia no se evita separando la ingesta del fármaco y del zumo de pomelo.

Planta	Observación	Mecanismo	Fármacos de especial atención
Hipérico, sumidad florida ( <i>H. perforatum</i> )	Descenso nivel de <i>indinavir</i> y ciclosporina  Descenso nivel de <i>digoxina</i> Descenso nivel <i>amitriptilina</i>	Inducción del CYP3A4  Inducción glicoprot. P Inducción CYP2C9 y CYP2D6	Anticonceptivos orales, <i>benzodiazepinas</i> , y otros sustratos del CYP3A4  Sustratos CYP2C9 y CYP2D6
Ginkgo, hojas ( <i>G. biloba</i> )	Aumento INR combinado con <i>warfarina</i>  Sangrado combinado con <i>aspirina</i>	Inhibición adhesión plaquetaria y CYP2C9	<i>Tolbutamida</i> , <i>fenitoína</i> y otros sustratos CYP2C9 y fármacos antiagregantes
Ginseng, raíz ( <i>P. ginseng</i> )	Descenso INR combinado con <i>warfarina</i>	Inducción CYP2C9	<i>Tolbutamida</i> , <i>fenitoína</i> y otros sustratos CYP2C9
Ajo, bulbo ( <i>A. sativum</i> )	Descenso nivel <i>saquinavir</i>	Inducción CYP	Fármacos retrovirales

CYP: citocromo P450; ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

Figura 7. Casos clínicos documentados de Interacciones entre drogas vegetales y fármacos con relación a las isoformas del citocromo P450.

La polimedición se ha convertido en una práctica habitual en diversas patologías. Por tanto, resulta totalmente factible que se puedan producir interacciones de diversa naturaleza entre diferentes fármacos y principios activos vegetales cuando se consumen contemporáneamente. En el caso de las interacciones a nivel hepático, son las isoformas del CYP450 las que producen fenómenos de inhibición e inducción enzimática (Scott y Elmer, 2002) Figura 7.

Existen fármacos, como el *fenobarbital*, la *carbamazepina* y la *fenitoína*; algunos principios activos de drogas vegetales como la sumidad florida del hipérico, la raíz de ginseng o la raíz de kawa-kawa, alimentos como el pomelo, o sustancias como el etanol y el humo de los cigarrillos, que poseen la capacidad de inducir, a nivel hepático o extrahepático, diversas isoformas del CYP.

#### Actividad de aprendizaje

- Entre en la siguiente página web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, y utilice el buscador PubMed (en search) para localizar artículos publicados en revistas científicas especializadas. Introduzca nombres científicos de plantas junto con términos como: *contraindications*, *drug interactions*, *toxicity* o *adverse effects*, para obtener información actualizada en las publicaciones más importantes.
- Lea revistas de ámbito farmacéutico y médico, y seleccione los artículos y referencias que traten sobre la seguridad en el empleo de las plantas medicinales. Clasifíquelos en las siguientes categorías: efectos secundarios, contraindicaciones, toxicidad e interacciones con fármacos o con otras sustancias.
- Consultar la página web <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/exolise.asp> para localizar los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, ya que los profesionales sanitarios deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas aparecidas con la utilización tanto de fármacos como de plantas medicinales.

**PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES**

**Pregunta:** ¿qué debo hacer en caso de querer suministrar un fitofármaco a un paciente con otro tratamiento farmacológico?

**Respuesta:** en primer lugar asegurarse de las acciones farmacológicas de la planta. En segundo lugar descartar una interacción descrita entre dicha planta medicinal y el fármaco o fármacos que esté tomando. En tercer lugar evaluar la seguridad de la planta medicinal en relación al estado fisiológico de la persona. Finalmente, considerar la forma galénica más adecuada, sabiendo que las formas más concentradas en principios activos aportan una mayor efectividad, pero también un aumento del riesgo de efectos secundarios y toxicidad.

Por último, debe de procederse a un seguimiento de la evolución del paciente.

**Pregunta:** si un paciente presenta una serie de efectos secundarios justo después de haber tomado un preparado fitoterápico, tanto si hay fármacos como si no ¿debo suponer que son causados por la planta medicinal?

**Respuesta:** ante todo se debe conocer cuáles son los efectos secundarios descritos para la droga vegetal. Descartar que no se haya producido al mismo tiempo otras variaciones en la actividad de la persona: cambios dietéticos, actividad física, relaciones sociales o familiares. Si los efectos secundarios se han descrito para la droga vegetal, se actuará según la intensidad y manifestación de los mismos: suspendiendo el tratamiento si la intensidad es grave, o bien disminuyendo la posología. Si los efectos secundarios que presenta el paciente no se han descrito para la droga, dejar unos días de reposo del organismo y retomar de nuevo el tratamiento con una posología menor.

**Pregunta:** ¿puede decirse que durante el embarazo y la lactancia, por ser periodos fisiológicos muy especiales, es mejor no utilizar plantas medicinales?

**Respuesta:** existen muy pocos ensayos clínicos realizados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia con la finalidad de evaluar la inocuidad de un tratamiento fitoterápico determinado. Muchas plantas medicinales están claramente contraindicadas en estos periodos, pero también es cierto que muchas otras pueden utilizarse bajo supervisión médica, dado que no se tiene conocimiento de efectos negativos sobre el feto o el lactante. Por tanto se recomienda cautela y responsabilidad en su utilización.

**Pregunta:** ¿debo esperar siempre la aparición de efectos secundarios con la utilización de las plantas medicinales?

**Respuesta:** los efectos secundarios que aparecen con el uso de las plantas medicinales son debidos en muchos casos al uso incorrecto que se hace de ellas.

El empleo de los fitofármacos debe ir acompañado por un conocimiento lo más exacto posible de su efectividad y su seguridad, siendo este último factor el más importante en su utilización, ya que las alteraciones fisiológicas resultantes de un uso incorrecto pueden ocasionar trastornos más graves que los que se quieren corregir.

IDEAS  
CLAVE

- Las plantas poseen un perfil de seguridad variable. Este perfil viene dado por la dosis, además de por las propias acciones de la droga vegetal, por el estado fisiológico de la persona y la presencia simultánea de otras sustancias o fármacos.
- Las drogas vegetales presentan interacciones con los fármacos de síntesis. Dichas interacciones pueden incrementar o reducir la efectividad tanto del fármaco como de la droga.
- El margen de seguridad de los principios activos de las drogas vegetales puede limitar su empleo o incluso ser contraindicadas en determinados estados fisiológicos y/o patológicos de la persona.
- El uso incorrecto de las plantas medicinales puede ocasionar la aparición de efectos tóxicos, que en algunos casos pueden ser irreversibles para el paciente.

  
BIBLIOGRAFÍA  
DE REFERENCIA

ANG-LEE, M.K.; MOSS, J. and YUAN, C.S. (2001) "Herbal medicines and perioperative care", *JAMA*, 11, 286(2), 208-216.

DE SMET, P. A.G.M. (1996) "Towards safer herbal medicines", *The European Phytojournal*, 2, 1-9.

FARAH, M.H.; EDWARDS, R.; LINDQUIST, M.; LEO, C.; SHAW, D. (2000) "International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 9, 105-112.

GÓNZÁLEZ, F.J. (1992) "Human cytochromes P450: problems and prospects", *Trends Pharmacol. Sci.*, 13, 346-352.

IZZO, A.A. and ERNST, E. (2001) "Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review", *Drugs*, 61(15), 2163-2175.

MILLER, L.G. (1998) "Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions", *Arch. Intern. Med.*, 158, 2200-2211.

MILLS, S. and BONE K. (2000) *Principles and Practice of Phytotherapy. Modern Herbal Medicine*. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto.

SARDI, A.; GEDA, C.; NERICI, L. and BERTELLO, P. (2002) "Rhabdomyolysis and arterial hipertensión caused by apparent excess of mineralocorticoids: a case report", *Ann. Ital. Med. Int.*, 17(2), 126-129.

SCOTT, G.N.; ELMER G.W. (2002) "Update on natural product-drug interactions", *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 59(4), 339-347.

  
BIBLIOGRAFÍA  
DE REFERENCIA

ANG-LEE, M.K.; MOSS, J. and YUAN, C.S. (2001) "Herbal medicines and perioperative care", *JAMA*, 11, 286(2), 208-216.

DE SMET, P. A.G.M. (1996) "Towards safer herbal medicines", *The European Phytojournal*, 2, 1-9.

FARAH, M.H.; EDWARDS, R.; LINDQUIST, M.; LEO, C.; SHAW, D. (2000) "International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines", *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 9, 105-112.

GONZÁLEZ, F.J. (1992) "Human cytochromes P450: problems and prospects", *Trends Pharmacol. Sci.*, 13, 346-352.

IZZO, A.A. and ERNST, E. (2001) "Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review", *Drugs*, 61(15), 2163-2175.

MILLER, L.G. (1998) "Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions", *Arch. Intern. Med.*, 158, 2200-2211.

MILLS, S. and BONE K. (2000) *Principles and Practice of Phytotherapy. Modern Herbal Medicine*. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto.

SARDI, A.; GEDA, C.; NERICI, L. and BERTELLO, P. (2002) "Rhabdomyolysis and arterial hipertensión caused by apparent excess of mineralocorticoids: a case report", *Ann. Ital. Med. Int.*, 17(2), 126-129.

SCOTT, G.N.; ELMER G.W. (2002) "Update on natural product-drug interactions", *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 59(4), 339-347.

IDEAS  
CLAVE

- Las plantas poseen un perfil de seguridad variable. Este perfil viene dado por la dosis, además de por las propias acciones de la droga vegetal, por el estado fisiológico de la persona y la presencia simultánea de otras sustancias o fármacos.
- Las drogas vegetales presentan interacciones con los fármacos de síntesis. Dichas interacciones pueden incrementar o reducir la efectividad tanto del fármaco como de la droga.
- El margen de seguridad de los principios activos de las drogas vegetales puede limitar su empleo o incluso ser contraindicadas en determinados estados fisiológicos y/o patológicos de la persona.
- El uso incorrecto de las plantas medicinales puede ocasionar la aparición de efectos tóxicos, que en algunos casos pueden ser irreversibles para el paciente.



PREGUNTAS  
MÁS FRECUENTES

**Pregunta:** ¿qué debo hacer en caso de querer suministrar un fitofármaco a un paciente con otro tratamiento farmacológico?

**Respuesta:** en primer lugar asegurarse de las acciones farmacológicas de la planta. En segundo lugar descartar una interacción descrita entre dicha planta medicinal y el fármaco o fármacos que esté tomando. En tercer lugar evaluar la seguridad de la planta medicinal en relación al estado fisiológico de la persona. Finalmente, considerar la forma galénica más adecuada, sabiendo que las formas más concentradas en principios activos aportan una mayor efectividad, pero también un aumento del riesgo de efectos secundarios y toxicidad.

Por último, debe de procederse a un seguimiento de la evolución del paciente.

**Pregunta:** si un paciente presenta una serie de efectos secundarios justo después de haber tomado un preparado fitoterápico, tanto si hay fármacos como si no ¿debo suponer que son causados por la planta medicinal?

**Respuesta:** ante todo se debe conocer cuáles son los efectos secundarios descritos para la droga vegetal. Descartar que no se haya producido al mismo tiempo otras variaciones en la actividad de la persona: cambios dietéticos, actividad física, relaciones sociales o familiares. Si los efectos secundarios se han descrito para la droga vegetal, se actuará según la intensidad y manifestación de los mismos: suspendiendo el tratamiento si la intensidad es grave, o bien disminuyendo la posología. Si los efectos secundarios que presenta el paciente no se han descrito para la droga, dejar unos días de reposo del organismo y retomar de nuevo el tratamiento con una posología menor.

**Pregunta:** ¿puede decirse que durante el embarazo y la lactancia, por ser periodos fisiológicos muy especiales, es mejor no utilizar plantas medicinales?

**Respuesta:** existen muy pocos ensayos clínicos realizados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia con la finalidad de evaluar la inocuidad de un tratamiento fitoterápico determinado. Muchas plantas medicinales están claramente contraindicadas en estos periodos, pero también es cierto que muchas otras pueden utilizarse bajo supervisión médica, dado que no se tiene conocimiento de efectos negativos sobre el feto o el lactante. Por tanto se recomienda cautela y responsabilidad en su utilización.

**Pregunta:** ¿debo esperar siempre la aparición de efectos secundarios con la utilización de las plantas medicinales?

**Respuesta:** los efectos secundarios que aparecen con el uso de las plantas medicinales son debidos en muchos casos al uso incorrecto que se hace de ellas.

El empleo de los fitofármacos debe ir acompañado por un conocimiento lo más exacto posible de su efectividad y su seguridad, siendo este último factor el más importante en su utilización, ya que las alteraciones fisiológicas resultantes de un uso incorrecto pueden ocasionar trastornos más graves que los que se quieren corregir.

La polimedición se ha convertido en una práctica habitual en diversas patologías. Por tanto, resulta totalmente factible que se puedan producir interacciones de diversa naturaleza entre diferentes fármacos y principios activos vegetales cuando se consumen contemporáneamente. En el caso de las interacciones a nivel hepático, son las isoformas del CYP450 las que producen fenómenos de inhibición e inducción enzimática (Scott y Elmer, 2002) Figura 7.

Existen fármacos, como el *fenobarbital*, la *carbamazepina* y la *fenitoína*; algunos principios activos de drogas vegetales como la sumidad florida del hipérico, la raíz de ginseng o la raíz de kawa-kawa, alimentos como el pomelo, o sustancias como el etanol y el humo de los cigarrillos, que poseen la capacidad de inducir, a nivel hepático o extrahepático, diversas isoformas del CYP.

#### Actividad de aprendizaje

- Entre en la siguiente página web <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, y utilice el buscador PubMed (en search) para localizar artículos publicados en revistas científicas especializadas. Introduzca nombres científicos de plantas junto con términos como: *contraindications*, *drug interactions*, *toxicity* o *adverse effects*, para obtener información actualizada en las publicaciones más importantes.
- Lea revistas de ámbito farmacéutico y médico, y seleccione los artículos y referencias que traten sobre la seguridad en el empleo de las plantas medicinales. Clasifíquelos en las siguientes categorías: efectos secundarios, contraindicaciones, toxicidad e interacciones con fármacos o con otras sustancias.
- Consultar la página web <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/exolise.asp> para localizar los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, ya que los profesionales sanitarios deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas aparecidas con la utilización tanto de fármacos como de plantas medicinales.

Las consecuencias de la inducción de las isoformas del citocromo P450 pueden ser:

- Reducción de los efectos farmacológicos por el aumento del metabolismo del fármaco
- Alteración de la toxicidad del fármaco, que puede traducirse en una disminución o aumento dependiendo, según se trate, de que provoque una mayor detoxificación o un aumento de los metabolitos activos.

A esta complejidad debe añadirse que algunos componentes presentes en los alimentos, así como algunos principios activos vegetales e incluso el humo del cigarrillo pueden presentar los tipos de interacciones descritas para los fármacos, y que por tanto su presencia al mismo tiempo que el fármaco produce las mismas consecuencias descritas.

#### 4.2.3. INTERACCIONES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS FARMACOLÓGICOS A NIVEL DEL CITOCROMO

Como se ha señalado anteriormente, el pomelo es uno de los alimentos sobre el que se conoce en concreto su interacción sobre el CYP450. En algunos estudios se sugiere que el zumo de pomelo ejerce su acción sobre el intestino, reduciendo directamente el metabolismo del primer paso y causando una fuerte disminución de la expresión proteica de la isoforma CYP3A4. A las cuatro horas de su ingesta, se produce una reducción de la concentración efectiva del CYP3A4, y cuyo efecto dura hasta 24 horas. El resultado de esta interacción es la inhibición del metabolismo de los principios activos farmacológicos en el intestino, por lo que se produce un aumento de su biodisponibilidad, y dado que el efecto es prolongado, dicha interferencia no se evita separando la ingesta del fármaco y del zumo de pomelo.

Planta	Observación	Mecanismo	Fármacos de especial atención
Hipérico, sumidad florida ( <i>H. perforatum</i> )	Descenso nivel de <i>indinavir</i> y ciclosporina  Descenso nivel de <i>digoxina</i> Descenso nivel <i>amitriptilina</i>	Inducción del CYP3A4  Inducción glicoprot. P Inducción CYP2C9 y CYP2D6	Anticonceptivos orales, <i>benzodiazepinas</i> , y otros sustratos del CYP3A4  Sustratos CYP2C9 y CYP2D6
Ginkgo, hojas ( <i>G. biloba</i> )	Aumento INR combinado con <i>warfarina</i>  Sangrado combinado con <i>aspirina</i>	Inhibición adhesión plaquetaria y CYP2C9	<i>Tolbutamida</i> , <i>fenitoína</i> y otros sustratos CYP2C9 y fármacos antiagregantes
Ginseng, raíz ( <i>P. ginseng</i> )	Descenso INR combinado con <i>warfarina</i>	Inducción CYP2C9	<i>Tolbutamida</i> , <i>fenitoína</i> y otros sustratos CYP2C9
Ajo, bulbo ( <i>A. sativum</i> )	Descenso nivel <i>saquinavir</i>	Inducción CYP	Fármacos retrovirales

CYP: citocromo P450; ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

Figura 7. Casos clínicos documentados de Interacciones entre drogas vegetales y fármacos con relación a las isoformas del citocromo P450.

#### 4.2.1. POLIMORFISMO GENÉTICO

Existe una marcada variabilidad entre individuos y entre razas en la capacidad de metabolizar los principios activos farmacológicos. Este hecho provoca que para el mismo principio activo, a la misma posología y en las mismas condiciones, dos individuos presenten una eficacia clínica diferente, incluso la aparición o no de efectos secundarios tóxicos, según la fisiología propia de cada persona.

Esta variabilidad depende de factores fisiológicos como la edad y el sexo, patológicos, como enfermedad hepática o renal, ambientales internas como la presencia de otros fármacos o principios activos vegetales, e incluso factores genéticos. Por ejemplo, del 7 al 9% de la población caucásica es deficiente para la isoforma CYP2D6, responsable de la degradación de antidepresivos, antiscóticos,  $\beta$ -bloqueantes, ansiolíticos, y de las kawapironas de la raíz de kawa-kawa.

Respecto al factor genético, y teniendo en cuenta la degradación de los principios activos farmacológicos, es interesante señalar que en la población humana existen dos grupos con una predisposición genética diferente respecto a la velocidad de los procesos metabólicos que se dan en el organismo:

- Los individuos denominados **metabolizadores lentos**, que presentan una velocidad metabólica reducida, que puede provocar una acumulación del principio activo en el organismo, con el consiguiente riesgo de la aparición de efectos secundarios
- Los individuos **metabolizadores rápidos**, cuya velocidad metabólica general es elevada, pudiéndose producir una eliminación acelerada de los principios activos con la consecuencia del descenso de eficacia terapéutica.

Este factor determinante de la variabilidad individual de la velocidad metabólica se ha observado en diferentes isoformas del CYP450.

#### 4.2.2. RESULTADO DE LA INTERACCIÓN CON EL CITOCROMO P450

Desde hace tiempo se sabe que el consumo de varios fármacos de forma contemporánea puede producir alteraciones en el metabolismo degradativo de los mismos, como consecuencia de sus interacciones con el sistema del citocromo.

La primera eventualidad se verifica cuando dos o más fármacos son metabolizados por la misma isoforma. En tal caso, se establece una competición por la unión al centro activo del enzima, con la consiguiente disminución de la degradación metabólica del fármaco de menor afinidad.

El mecanismo de inhibición de las isoformas del CYP450 pueden clasificarse en tres categorías: reversible, casi irreversible e irreversible.

Algunos fármacos y xenobióticos son capaces de inducir diversas isoformas a nivel hepático o extrahepático, por ejemplo intestinal. A diferencia de la inhibición que representa una respuesta inmediata, la inducción es un proceso regulador lento que depende de la concentración plasmática del fármaco. La inducción enzimática proviene de la activación de la transcripción genética, que incrementa la concentración de estas proteínas con el consiguiente aumento de la actividad detoxificante.

- *Interacciones de drogas vegetales hipoglucemiantes*

El efecto hipoglucemiante de la droga cuando se asocia a fármacos de idéntica actividad debe ser evaluado, ya que la potenciación de tratamientos farmacológicos de la hiperglucemia o de la diabetes tipo 2, puede comportar serios riesgos para la salud de la persona.

Por ello, drogas como las semillas de fenogreco (*Trigonella foenum-graecum*), las hojas de gimnema (*Gymnema sylvestre*), o los frutos de la momórdica (*Momordica charantia*), podrían interferir con la medicación hipoglucemiante, con riesgo de producir hipoglucemia.

- *Interacciones de drogas vegetales con fármacos de acción hormonal*

A pesar de no haberse registrado casos clínicos de interacciones de drogas vegetales utilizadas en el tratamiento de desórdenes hormonales, es importante proceder a un seguimiento y en algunos casos a una monitorización de los niveles hormonales a los que los principios activos de estas drogas pueden afectar. Dado que estas drogas podrían sinergizar el efecto hormonal de algunos tratamientos farmacológicos, se recomienda precaución en su manejo junto con dichos fármacos.

Los frutos del sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*) poseen una acción hipoprolactinémica pudiendo interactuar con fármacos que alteran los niveles de prolactina como la *bromocriptina*.

Respecto a las isoflavonas del haba de soja (*Glycine soja*) o del trébol rojo (*Trifolium pratensis*), si bien no se han descrito interacciones con estrógenos, se recomienda no utilizarlos de forma conjunta por las alteraciones que dicha combinación podría ejercer.

Esto queda patente en el caso de la raíz del ginseng, en el que se ha descrito un caso clínico de acción estrogénica en una paciente, por lo que se discute su posible potenciación de los fármacos estrogénicos.

La raíz de cimicífuga (*Cimicifuga racemosa*) ha demostrado en los estudios clínicos realizados poseer un margen de seguridad amplio, con una incidencia muy baja de efectos secundarios. No obstante, en algún ensayo clínico se ha descrito una posible interacción con medicación hipertensiva.

## 4.2. EL SISTEMA DEL CITOCROMO P450

La investigación científica se ha volcado en descubrir las funciones de una estructura fundamental, implicada en las interacciones farmacológicas, la toxicidad de los fármacos y la formación de metabolitos carcinogénicos. Se trata del citocromo P450 (CYP450).

Muchos efectos secundarios poseen su causa primaria en alteraciones de procesos metabólicos a nivel hepático, cuya finalidad es la de transformar las moléculas cambiando sus propiedades físico-químicas para facilitar su excreción. El principal responsable de las reacciones de Fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) de los grupos funcionales de los principios activos, y de otros compuestos exógenos y endógenos, es el sistema hepático del citocromo P450.

Todas las isoformas del CYP450 son proteínas que contienen un grupo hemo y se subdividen en familias y subfamilias, según la semejanza estructural y la secuencia de aminoácidos. En los últimos años se han identificado cerca de 30 CYP's, siete de los cuales presenta un papel determinante en el metabolismo de los fármacos: CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 y 2E1 (González, 1992)

En el caso del zumo de pomelo se especula que la modificación de la biodisponibilidad de muchos fármacos, puede venir dada por el efecto inhibitor de alguno de los componentes del zumo sobre la isoforma CYP 3A4 a nivel de la pared intestinal, que conduciría a una mayor absorción del fármaco, como ha sido descrito con antagonistas del calcio como la *felodipina*. Dado que se trata de una inhibición sostenida no se trataría tan solo de separar la ingesta de fármaco y zumo, sino de suprimir en caso necesario la toma de este alimento.

Por último, es importante aclarar ciertas consideraciones erróneas referentes a la actividad anticoagulante de determinados principios activos. El ácido salicílico que posee una acción antipirética y levemente analgésica, al igual que el ácido acetilsalicílico, carece de actividad antiagregante al contrario que su sintético químico.

Otro ejemplo lo representan las cumarinas de las sumidades floridas del meliloto (*Melilotus officinalis*), que carecen de actividad anticoagulante, no así los dicumaroles que aparecen en la droga en situaciones de mala conservación.

- **Sistema Nervioso**

#### **Interacciones directas de las drogas vegetales sobre el SNC**

Las drogas con acción sedante como las partes aéreas de la pasiflora, la raíz de la valeriana o la raíz de kawa-kawa pueden crear sinergias con la acción de fármacos ansiolíticos como el *alprazolam*. Del mismo modo la raíz de valeriana (*Valeriana officinalis*), el rizoma de kawa-kawa (*Piper methysticum*), o los estróbilos del lúpulo (*Humulus lupulus*), pueden aumentar los efectos de los fármacos alfa-bloqueantes, anestésicos, analgésicos y antidepresivos tricíclicos, con resultados de sedación y en casos graves estado semicomatoso.

A su vez la acción antidepresiva de la sumidad florida del hipérico puede potenciar los efectos antidepresivos de la sertralina. La interacción de la sumidad florida de hipérico (*Hypericum perforatum*) con los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, puede conducir a la aparición de cefaleas y crisis hipertensivas.

Se ha descrito un caso clínico de interacción directa entre el ginkgo y la *trazodona*, en una paciente tratada de Alzheimer. Los bioflavonoides del preparado fitoterápico produjeron el aumento de la estimulación de todo el proceso dependiente del GABA, produciendo en conjunto una sobrecarga del sistema ansiolítico, cuyo resultado final fue el coma. La administración de *flumazenilo* a la paciente resolvió la situación al bloquear los receptores gabaérgicos.

El uso concomitante de las partes aéreas de la efedra (*Ephedra sinica*) con fármacos IMAO's como el *trifusal* o el *dipridamol* puede producir un aumento de la acción simpaticomimética de la efedrina, conduciendo a un aumento drástico de la presión sanguínea y a la aparición de arritmia cardíaca (Comisión E).

En el caso de las metil-xantinas, como la cafeína y la teofilina, utilizadas como termogénicos en el tratamiento del sobrepeso, se ha descrito un efecto sinérgico con los alcaloides de la efedra sobre el consumo de oxígeno en adipocitos del tejido adiposo marrón. Las catequinas del té verde inhiben la catecol-O-metil transferasa, enzima responsable de la degradación de la norepinefrina.

- **Metabolismo y Sistema Endocrino**

#### **Interacciones de las drogas vegetales hipolipemiantes**

No se han descrito situaciones de uso conjunto de fitofármacos y medicamentos en los que la reducción del colesterol, produjese alteraciones metabólicas de algún tipo, sino todo lo contrario, podría obtenerse una mayor reducción del colesterol LDL y un aumento del colesterol HDL.

Respecto al aumento del riesgo de sangrado, el extracto 50:1 de ginkgo puede presentar un efecto aditivo con otros agentes hipoviscosizantes de la sangre, como la aspirina y la warfarina, cuando se combina a largo plazo, pudiendo ocasionar hemorragias. También se ha descrito hipertensión cuando se utiliza este extracto junto a las *tiazidas*.

Por su parte el consumo de preparados con ajo, o la ingesta diaria continua de al menos un diente de ajo crudo, también puede aumentar el tiempo de sangrado en pacientes que toman *warfarina*. También se ha descrito una potenciación de la warfarina con el uso concomitante de papaína, principio activo del látex de la papaya, que posee una actividad fibrinolítica.

De hecho en lo que se refiere al bulbo del ajo y a las hojas de ginkgo se recomienda la suspensión del consumo de sus preparados al menos de dos semanas a un mes en situaciones perioperatorias, antes y/o después de la intervención quirúrgica, ya que los principios activos de estas drogas pueden aumentar los tiempos de coagulación sanguínea, retrasando los procesos de recuperación postoperatorios.

- *Interacción en los tratamientos de la insuficiencia cardíaca*

En los tratamientos con antiarrítmicos debe considerarse la posibilidad de interacción de dichos fármacos con preparaciones de espino blanco, ya que pueden aumentar los efectos de los heterósidos digitálicos. En este caso se recomienda su empleo de forma intermitentemente con la digoxina. Las procianidinas de las hojas y flores del espino blanco aumentan además el efecto dilatador arterial coronario de la *teofilina*, *cafeína*, *papaverina*, el *nitrito sódico*, la *adenosina* y la *epinefrina*.

La quinina, al igual que la quinidina, de la corteza de la quina (*Cinchona sp.*) puede producir el aumento de los digitálicos y de la *flecainida*, otro antiarrítmico estabilizador de la membrana, además de potenciar la acción de los anticoagulantes.

### Interacciones indirectas de drogas vegetales no cardiocirculatorias

Esta situación hace referencia a aquellas interacciones de drogas que, si bien no tienen una acción directa sobre el sistema circulatorio, pueden interferir con los fármacos empleados en el tratamiento de patologías cardiovasculares, y por lo tanto aumentar o disminuir la efectividad, así como agravar los efectos secundarios de dichos fármacos.

Cuando se utilizan diuréticos *tiazídicos*, hipokalemiantes, debe considerarse la interacción con los principios activos de las raíces de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), que a dosis elevadas puede producir efectos mineralocorticoides, como la reducción de agua y sodio y la pérdida de potasio, ocasionando hipertensión y edema. Los ácidos glicirrónico y glicirretínico impiden la conversión de la desoxicorticosterona en cortisol y corticosterona, que son los glucocorticoides activos, mediante el bloqueo de la 11- $\beta$ -hidroxiesteroideshidrogenasa, lo que comporta la retención de sodio, con posibilidad de desarrollar hipertensión, hiperkalemia y reducción del efecto de la *espironolactona* (Miller LG., 1998).

Por su parte las drogas saluréticas como la raíz del diente de león (*Taraxacum officinale*), la raíz de gatuña (*Ononis spinosa*) o los estilos de maíz (*Zea mays*), que contienen potasio y cuyo mecanismo de acción consiste en disminuir la reabsorción tubular de sodio mediante acción osmótica, podrían synergizar la acción de los fármacos ahorradores de potasio como la *espironolactona*, un diurético eliminador de sodio a nivel distal.

Existen un grupo de plantas que interaccionan directamente sobre las isoformas del citocromo P450, pudiendo producir una interacción indirecta con la *warfarina*, o con los diuréticos tiazídicos o con los agentes antiarrítmicos, u otros fármacos en general, modificando su farmacocinética y por lo tanto afectando a su acción.

### Interacciones de las drogas vegetales laxantes

Las interacciones entre las drogas laxantes y los fármacos pueden ser separadas según la categoría del laxante utilizado. Así por ejemplo los antracénosidos podrían potenciar la acción de los heterósidos cardiotónicos, como la digoxina de las hojas del digital (*Digitalis purpurea*), y de los fármacos antiarrítmicos como el *nifedipino* y la *nitroglicerina*.

De forma contraria, los principios activos vegetales cuya acción es la de aumentar el volumen fecal, como los mucílagos de las semillas de la zaragatona, o las de lino (*Linum ussitatissimum*), o la goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*), podrían interferir en la absorción intestinal de otros fármacos, como algunos antibióticos, heterósidos cardiotónicos, derivados cumarínicos y algún ansiolítico cuando ambos se consumen al mismo tiempo.

### • Sistema Cardiovascular

Lo más frecuente es que las patologías severas del sistema circulatorio se encuentren bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos, hipotensores, hipolipemiantes o anticoagulantes.

En el caso que se pretenda incorporar plantas medicinales para el tratamiento de estas patologías, en sus estadios moderados, o si la persona ya utiliza un preparado vegetal y se hace necesaria la intervención farmacológica, se deben tener en consideración las siguientes posibles interacciones:

- Interacciones debidas a drogas vegetales de acción directa sobre el aparato circulatorio.
- Interacciones indirectas por el uso de drogas vegetales coadyuvantes o para el tratamiento de otras patologías.

### Interacciones directas de las drogas vegetales

Los dos campos en los que se han descrito más interacciones entre plantas medicinales y medicamentos son los que se refieren a la hipertensión y a la agregación plaquetaria, y las interacciones a nivel cardíaco de determinadas plantas.

#### • *Interacción en los tratamientos de la hipertensión*

Normalmente en el tratamiento de la hipertensión se limita el consumo de alimentos que contienen tiramina, una amina capaz de aumentar la liberación de noradrenalina produciendo un efecto vasopresor. Existen drogas vegetales, como las partes aéreas de la bolsa de pastor (*Capsella bursa-pastoris*) y las hojas y flores del espino blanco (*Crataegus ssp.*), que contienen aminas biológicas que pueden presentar interacciones sinérgicas con fármacos utilizados con la misma finalidad como la efedrina o la *isoprenalina*.

No obstante, y dado que el contenido en tiramina de estas drogas es bajo, tan sólo sería importante controlar su uso cuando se emplean fármacos inhibidores de las monoaminooxidasas (IMAO's), ya que entonces la tiramina no sería degradada por las monoaminooxidasas intestinales y hepáticas.

La raíz de ginseng (*Panax ginseng*) no debe utilizarse junto con fármacos hipotensores, ya que puede alterar la terapia antihipertensiva.

#### • *Interacciones relacionadas con la agregación plaquetaria*

Se ha informado un caso en el que un preparado con ginseng ocasionó un descenso de los niveles de *warfarina*, por lo que su uso con antiagregantes debe ser sumamente controlado.



4. *Empíricos*: conocimiento tradicional o basado en el uso extensivo de la planta.
5. *Casos aparecidos en personas*: publicaciones sobre casos individuales.
6. *Estudios en humanos*: investigación en voluntarios sanos.
7. *Estudios clínicos en humanos*: investigación publicada de ensayos terapéuticos en pacientes tratados para una condición determinada.

Es muy importante tener en cuenta, además, la vía de administración.

#### 4.1.4. EJEMPLOS DE INTERACCIONES EN LOS DIFERENTES SISTEMAS FISIOLÓGICOS

- **Sistema Gastrointestinal**

El empleo de fármacos que alteren el pH, como los antiácidos, pueden provocar la pérdida de eficacia de determinados principios activos:

Respecto a las interacciones entre los fármacos y las drogas vegetales utilizadas a nivel gastrointestinal, debemos considerar los siguientes aspectos:

- Interacciones entre fármacos antiulcerosos/antiácidos y principios activos vegetales.
- Interacciones de las drogas vegetales laxantes.

##### **Interacciones entre fármacos antiulcerosos y principios activos vegetales**

Las drogas picantes, como el fruto de la cayena (*Capsicum frutescens*), el rizoma del jengibre (*Zingiber officinalis*), las semillas de mostaza (*Brassica nigra*) o el rábano picante (*Raphanus sativus*), están contraindicadas de forma general con los antiácidos, ya que producen un antagonismo al aumentar la irritación de la mucosa gástrica, y por lo tanto estimular la secreción ácida.

El mentol, principal constituyente del aceite esencial de la menta piperita (*Mentha x piperita*), tiene una acción estimulante de la mucosa gástrica. Por ello, su empleo está contraindicado en pacientes que se traten con fármacos antiulcerosos antihistamínicos bloqueadores del receptor H<sub>2</sub> de la mucosa gástrica, como la *ranitidina*, *cimetidina* y *famotidina* que producen aclorhidria. Una opción es suministrar el aceite esencial en cápsulas de liberación entérica.

Los antiácidos, como los bloqueadores histamínicos H<sub>2</sub>, podrían disminuir la eficacia de drogas como la corteza de la uña de gato (*Uncaria tomentosa*), cuando se ingiere micronizada o en extracto, ya que la acidez gástrica permite la liberación de los alcaloides. De la misma forma se ha verificado que la acción gástrica sobre los valepotriatos de la raíz de valeriana (*Valeriana officinalis*) produce la aparición de otras moléculas también con actividad sedante. También se necesita un medio ácido para extraer los fucanos presentes en las paredes celulares del alga parda *Ascophyllum nodosum*.

Se sabe que algunos ginsenósidos de la raíz del ginseng (*Panax ginseng*) son descompuestos por el medio ácido gástrico, mientras que otros son modificados por la flora bacteriana intestinal.

Al contrario, la *cimetidina* puede producir un aumento de la concentración plasmática de la quinina, alcaloide de la corteza de la quina (*Cinchona sp.*), de los alcaloides de acción opiácea de las partes aéreas de la amapola de california (*Eschscholzia californica*), y de los principios activos de las drogas, como la cayena, el jengibre, la mostaza o el rábano picante, al disminuir su degradación gástrica.

- Efecto sobre la **excreción** de los principios activos de las drogas vegetales.

En este caso lo producirían aquellos fármacos que potenciaran la excreción urinaria de la cafeína de las semillas del café, la nuez de cola, el guaraná (*Paullinia cupana*), o la parte aérea del mate (*Illex paraguayensis*).

#### 4.1.2. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

La farmacodinámica consiste en la evaluación del efecto farmacológico de una sustancia, ya sea un medicamento como un principio activo vegetal, sobre los órganos y sistemas corporales.

Las interacciones pueden producir una sinergia o bien un antagonismo.

- **Interacciones farmacodinámicas sinérgicas**

Las interacciones sinérgicas dan lugar a un aumento de la actividad farmacológica de los medicamentos, ya sea con resultados positivos como negativos.

Las **sinergias con resultado terapéutico positivo** se deben a un efecto aditivo, y son ejemplos las que se pueden establecer entre los fármacos hipolipemiantes y las drogas vegetales con la misma acción como el bulbo del ajo (*Allium sativum*). En un mismo plano se situarían las que se pueden producir entre los fármacos hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y las hojas de la gimnema (*Gymnema sylvestre*) o los frutos de la momórdica (*Momordica charantia*), si bien en este caso el efecto hipoglucemiante debe ser perfectamente controlado.

Las **sinergias con resultado terapéutico negativo**, se consideran contraindicaciones de base, ya que supone la aparición de efectos secundarios ya esperados por un uso incorrecto de la droga vegetal y el medicamento.

Otro gran grupo lo representan las drogas vegetales sedantes y antidepresivas, en muchos casos con mecanismos de acción semejante a los fármacos de síntesis, y que como resultado de la sinergia pueden provocar la aparición de efectos secundarios graves.

- **Interacciones farmacodinámicas antagonistas**

Los efectos antagonistas son debidos a la interacción entre fármacos y drogas vegetales con mecanismos de acción opuestos como los fármacos antidiarreicos y los laxantes antracenósidos; los antihipertensivos y las drogas simpaticomiméticas como la nuez moscada (*Myristica fragans*), y entre los fármacos antiácidos y los principios activos de acción picante.

#### 4.1.3. VALORACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA DE LAS INTERACCIONES

Se puede establecer una jerarquía sobre la documentación e información publicada sobre las interacciones entre drogas vegetales y fármacos, que iría desde la teoría hasta la clínicamente constatada:

1. *In vitro*: en cultivos de células o tejidos animales o humanos.
2. *En estudios animales*: varios modelos, con la planta o con los principios activos.
3. *Especulativos*: evidencias indirectas, extrapolaciones de efectos empíricos o in vitro, en estudios animales o informes sobre posibles casos en humanos.

Las interacciones de los principios activos de las drogas vegetales con los fármacos, pueden analizarse desde dos puntos de vista: interacciones farmacocinéticas e interacciones farmacodinámicas.

#### 4.1.1. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética consiste en la evaluación de los parámetros de absorción, metabolismo y excreción de una sustancia determinada. En los fármacos la farmacocinética tiene como función la biotransformación de estas moléculas xenobióticas en metabolitos altamente polares, y por lo tanto fácilmente solubles con lo que se consigue su eliminación.

- **Interacciones sobre la farmacocinética del medicamento**

Las drogas vegetales pueden interferir sobre la farmacocinética de un medicamento afectando a la absorción, la metabolización y/o la excreción:

- Efecto sobre la **absorción** de los fármacos.

Las drogas vegetales cuando son suministradas vía oral, igual que los fármacos, pueden modificar la biodisponibilidad de éstos reduciendo o aumentando su absorción.

Las drogas que contienen fibra dietética y mucílago, pueden retardar o evitar su absorción por una reducción de la permeabilidad intestinal o una retención del fármaco. Se recomienda separar convenientemente la ingesta de ambas sustancias.

En cambio, las drogas vegetales picantes pueden aumentar la absorción del fármaco. Ello podría explicarse por el efecto reductor de la motilidad y actividad secretora intestinal, que incrementaría la capacidad absorptiva en general.

- Efecto sobre el **metabolismo** de los fármacos.

En algunos casos las drogas vegetales pueden aumentar el metabolismo de degradación de los fármacos al interactuar con el citocromo P450, como lo hacen las semillas de mostaza (*Brassica nigra*), el zumo de pomelo (*Citrus x paradisi*) y la sumidad florida del hipérico (*Hypericum perforatum*). Este efecto sobre las isoformas del citocromo, lleva como consecuencia la alteración de la farmacocinética de todos aquellos fármacos que se metabolizan a través de este sistema.

- Efecto sobre la **excreción** de los fármacos.

Se ha observado que el consumo de cafeína, o aceite esencial de eucalipto (*Eucalyptus globulus*), pueden incrementar la excreción urinaria de algunos fármacos.

- **Interacciones sobre la farmacocinética de los principios activos vegetales**

Sobre este aspecto no se poseen tantos datos como en el caso anterior, aún así podríamos considerar las siguientes situaciones:

- Efecto sobre la **biodisponibilidad** de los principios activos de las drogas vegetales.

Diferentes principios activos pueden ser transformados a nivel gastrointestinal, produciendo o inhibiendo su posterior acción terapéutica. En este sentido los fármacos antiulcerosos, podrían disminuir la biodisponibilidad de aquellos principios activos que necesiten una escisión o hidrólisis en medio ácido. En cambio un antiácido podría favorecer la biodisponibilidad de principios activos lábiles en medio ácido.

## 4. INTERACCIONES

### 4.1. INTERACCIONES ENTRE DROGAS VEGETALES Y FÁRMACOS

Las consecuencias realmente relevantes de las interacciones, aumento o inhibición, que pueden producirse entre los principios activos de las plantas medicinales y los fármacos son los efectos fisiológicos que pueden ocasionar sobre los diferentes sistemas del organismo. En este sentido tan importante es conocer los efectos secundarios, toxicidad y contraindicaciones del fármaco, como los de la droga vegetal, siempre y cuando estén descritos clínicamente. La señal de evidencia de interacción es la manifestación clínica de efectos secundarios que sólo se han presentado cuando se ha introducido el fármaco o el preparado vegetal a un tratamiento ya establecido. Normalmente se trata de un agravamiento de los síntomas negativos ya descritos.

Se debe tener presente que existen muchos fármacos con márgenes terapéuticos muy estrechos, lo cual requiere un manejo adecuado de las dosificaciones. Tal es el caso de los anticoagulantes, los hipoglucemiantes, los antihipertensivos y algunos antiepilépticos. Por lo tanto, cualquier tratamiento fitoterapéutico que pueda modificar la concentración plasmática de dichos fármacos, ya sea aumentándola o disminuyéndola, debe ser valorado con suma precaución.

Existen diferentes revisiones que recogen los casos clínicos que se han presentado entre las plantas medicinales más utilizadas y algunos fármacos (Izzo, 2001).

También merece una consideración especial los **estados preoperatorios y postoperatorios**, en los cuales y debido al uso múltiple de fármacos anestésicos, sedantes, calmantes, antiinflamatorios, inmunosupresores, etc., se debe evitar cualquier tratamiento fitoterapéutico que pueda producir una interacción farmacológica con consecuencias graves. Sobre todo, drogas con acción antiagregante como el bulbo del ajo, y la hoja de ginkgo, o bien otras que sin presentar una acción semejante al fármaco podría interferir en su farmacocinética como la raíz de ginseng o la sumidad florida de hipérico (Ang-Lee et al., 2001) (Figura 6).

Planta	Problema perioperatorio	Recomendación
Ajo, bulbo ( <i>A. sativum</i> )	Posible aumento antiagregante con hemorragias	Suspender 7 días antes intervención
Efedra, partes aéreas ( <i>E. sinica</i> )	Alonato, posible riesgo de arritmia ventricular	Suspender 24 h antes intervención
Ginkgo, hoja ( <i>G. ginkgo</i> )	Antiagregantes, posibilidad de hemorragias	Suspender 36 h antes intervención
Ginseng, raíz ( <i>P. ginseng</i> )	Reducción efecto anticoagulante warfarina	Suspender 7 días antes intervención
Hipérico, sumidad florida ( <i>H. perforatum</i> )	Interacciones múltiples fármacos	Suspender 5 días antes intervención

Figura 6. Posibles interacciones de plantas con fármacos y problemas perioperatorios.

Los síntomas principales son la sensibilidad muscular, rigidez y calambres, acompañado por debilidad y pérdida de la función. También se puede revelar un edema muscular duro, que cuando es severo puede resultar en la ausencia de pulsos. La orina oscura es también una manifestación clásica de rabdomiólisis.

#### Ejemplo

Un caso se produjo por el consumo prolongado de regaliz y pomelo (*Citrus paradisi*). Posiblemente los ácidos glicirrónico y glicirretínico de las raíces del regaliz, y los polifenoles del zumo de pomelo, produjeron la inhibición de la 11 meta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2, ocasionando un exceso de mineralocorticoides. El aumento de la concentración de cortisol condujo a un descenso de los niveles plasmáticos de potasio por la supresión de la actividad del sistema renina-aldosterona. (Sardi et al., 2002)

La **hepatotoxicidad** puede ser clasificada para su estudio bajo dos formas: la hepatitis fulminante y la insuficiencia hepática grave. Ambos casos se han producido con la utilización de diferentes drogas cuyos principios activos han causado estos trastornos. Así por ejemplo se sabe que algunos alcaloides pirrolizidínicos causan trastornos veno-oclusivos de pequeñas venas hepáticas mediante el desarrollo de tejido conectivo y colágeno.

**Ejemplo:**

Se han descrito casos de **insuficiencia hepática** con el uso de plantas medicinales como el kawa-kawa, el sen, la celidonia, la menta poleo (*Mentha pulegium*) y el aceite esencial de clavo. En muchos de ellos se produce la recuperación hepática del paciente varios meses después del cese de la ingesta de estas plantas.

En la **hepatitis fulminante** se han descrito casos con el kawa-kawa, con el chaparral (*Larrea tridentata*) y con la encinilla o carrasquilla (*Teucrium chamaedrys*).

### 3.4.5. SHOCK ANAFILÁCTICO

En la literatura internacional pueden hallarse numerosos casos clínicos de plantas medicinales que han causado reacciones alérgicas a personas que han entrado en contacto con ellas, sea a nivel tópico, o bien a nivel interno. La mayoría de las reacciones alérgicas descritas pertenecen a la categoría de efectos secundarios, y permiten establecer contraindicaciones para las plantas medicinales que pertenecen a la familia causante de la aparición de dichos síntomas.

No obstante, cuando la respuesta alérgica alcanza el nivel de shock anafiláctico, debemos considerar este efecto como un posible efecto tóxico de los principios vegetales responsables del shock.

### 3.4.6. INSUFICIENCIA RENAL

En algunos casos la insuficiencia renal puede ser causada por una acción directa tóxica de los principios vegetales, mientras que en otras situaciones es un efecto tóxico secundario a uno principal como en el caso de la rabdomiólisis, que en situaciones graves conlleva a un fallo renal agudo.

La nefrotoxicidad directa puede llegar a ser irreversible causando carcinoma urotelial o fibrosis renal intersticial. Existen varios casos descritos con el uso de plantas del género *Aristolochia*, sea por error de confusión o por su presencia en preparaciones herborísticas chinas. El ácido aristolóquico causa nefropatía grave y severa con enfermedad renal terminal.

### 3.4.7. RABDOMIÓLISIS

La rabdomiólisis es un síndrome causado por daño directo al músculo esquelético y que resulta en la liberación del contenido de las células musculares (mioglobina, potasio, fosfato, etc.) al plasma sanguíneo. La rabdomiólisis está asociada a los efectos secundarios o tóxicos que presentan algunos fármacos como las estatinas, sobre todo cuando se asocian a los fibratos.

**Ejemplo**

Por ejemplo, la pulegona del aceite esencial de la sumidad de poleo-menta (*Mentha pulegium*), induce un efecto oxiótico sobre la musculatura uterina, estimulando las contracciones del útero, si bien estos efectos tóxicos no se han descrito para la infusión.

Un ejemplo de estimulantes uterinos de acción indirecta lo constituyen el fruto y la flor de cártamo (*Carthamus tinctorius*) y la hoja de agripalma (*Leonorus cardiaca*). El mecanismo de acción se basaría en la estimulación de los receptores histamínicos H1 o alfa-adrenérgicos del útero.

### 3.4.2. ESTIMULACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

Las drogas vegetales que estimulan el sistema nervioso central contienen principios que potencian la actividad de algunos centros neuronales, consiguiendo aumentar la capacidad de concentración e incrementando el estado de vigilia. Entre dichos principios activos se hallan los alcaloides de la sumidad de efedra (*Ephedra sinica*) y la cafeína.

Si bien el grado de toxicidad de la cafeína es muy pequeño, no debe olvidarse que su presencia continúa en las personas que la consumen en las bebidas tradicionales: café, té, hierba mate, cola..., puede ocasionar la elevación de la concentración sérica de homocisteína, actualmente reconocida como un factor etiogénico de los trastornos cardiovasculares.

### 3.4.3. FOTOSENSIBILIZACIÓN

Se trata de situaciones en las que la persona puede presentar hiperpigmentación, incremento de la sudoración e incluso irritación cutánea, cuando consume ciertas drogas que contienen sustancias capaces de reaccionar frente a la exposición de la luz ultravioleta, tanto solar como artificial (cabinas de rayos UVA).

La fotosensibilización puede agravarse ocasionando reacciones de **fototoxicidad**, que en muchos casos son dosis dependientes, y en otros para que se produzcan la concentración de dichos principios a nivel cutáneo debe venir precedida de una ingesta muy elevada. La fototoxicidad se produce por una activación de la luz ultravioleta sobre determinados compuestos como las furanocumarinas o los psoralenos, dando lugar a la formación de radicales libres que pueden ocasionar la aparición de quemaduras de aspecto solar o de segundo grado.

Entre las drogas vegetales que pueden ser responsables de fenómenos de fototoxicidad destacan la raíz de la angélica (*Angelica arcangelica*), la semilla del apio (*Apium graveolans*), el pericarpio del naranja amarga (*Citrus aurantium*), la sumidad florida del hipérico (*Hypericum perforatum*) y las hojas y sumidades floridas de la ruda (*Ruta graveolans*).

### 3.4.4. HEPATOTOXICIDAD

El riesgo de hepatotoxicidad de las plantas medicinales representa cada vez una de las áreas más descritas en la literatura médica. Si bien es cierto que se han citado sospechas de hepatotoxicidad asociada al consumo de las drogas vegetales desde hace bastante tiempo, han sido casos recientes los que han destapado claramente este riesgo tóxico de las plantas medicinales. En particular, plantas medicinales chinas responsables de hepatitis agudas, y el incremento del uso del rizoma de kawa-kawa (*Piper methysticum*).

- **Tuyona**

La tuyona es un componente que se localiza en numerosos aceites esenciales. En animales de experimentación ha demostrado una **acción neurotóxica de efecto convulsivante**. El potencial tóxico de la tuyona se manifiesta con su empleo aislado o con la utilización del aceite esencial.

Entre las plantas medicinales a considerar por la presencia de tuyona en su aceite esencial destacan la sumidad de ajeno (*Artemisia absinthium*), la sumidad de tanaceto (*Tanacetum vulgare*) y la hoja de salvia (*Salvia officinalis*). La sobredosis de aceite esencial de artemisa, rico en  $\beta$ -tuyona y en menor proporción  $\alpha$ -tuyona, puede producir trastornos del SNC, mediante la aparición de convulsiones y parálisis, que pueden terminar en la pérdida de conciencia e incluso la muerte del individuo. Los extractos acuosos diluidos de la artemisa prácticamente carecen de tuyona.

- **Laxantes con antracénosidos**

El mecanismo de acción de los laxantes sobre la mucosa intestinal hace que exista una toxicidad potencial derivada de su utilización incorrecta. Se ha descrito la posibilidad que los laxantes antracénosidos incrementen el riesgo de cáncer colorrectal, por una inhibición de la actividad de la topoisomerasa II, causando un efecto **genotóxico y mutagénico**. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha observado la inducción de mutaciones por parte de la emodina, la aloe-emodina y la dantrona.

Estos compuestos se encuentran distribuidos entre las principales drogas vegetales utilizadas en el tratamiento del estreñimiento ocasional, como el acíbar (*Aloe sp.*), la cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*), la corteza de frángula (*Rhamnus frangula*), la raíz del ruibarbo (*Rheum palmatum*) y la hojas y el fruto del sen (*Cassia sp.*).

### 3.4. EFECTOS TÓXICOS OCASIONALES POR LA UTILIZACIÓN DE LAS DROGAS VEGETALES

Se describen a continuación diferentes tipos de efectos tóxicos conocidos para algunas drogas vegetales. Quedan excluidos aquellos casos en los que se ha producido fraude, equivocación o contaminación de la planta.

#### 3.4.1. ACCIÓN EMENAGOGA Y ESTIMULACIÓN UTERINA

Las utilización de drogas emenagogas y estimulantes uterinas tienen su origen en el empleo de las plantas abortivas, ya que este efecto tóxico en muchos casos también es dependiente de la dosis, presentándose con frecuencia a dosis muy elevadas. Muchas plantas que pueden inducir el aborto son citotóxicas y teratógenas, ya que su ingesta prolongada puede causar anormalidades o daños al sistema nervioso del feto.

El mecanismo de acción no es único, ya que pueden actuar a nivel endocrino, del sistema nervioso periférico, cardiovascular o gastrointestinal. En este último caso el mecanismo se produciría por una inducción del reflejo de contracción uterina debido a la acción irritante de la mucosa gastrointestinal.

En algunos casos se conoce de manera muy concisa el mecanismo de acción abortivo del principio activo.



Un tipo de ensayo es el que trata de evaluar la *toxicidad potencial sobre la fertilidad* del animal, por ejemplo sobre la espermatogénesis en ratas y ratones machos, en los que se evalúa la acción de los principios activos de la droga o de extractos hidroalcohólicos, sobre las características morfológicas de las células del epitelio germinal. Algunos de los efectos tóxicos que pueden presentarse son exfoliaciones necróticas de las células inmaduras o incremento del número de metafases del epitelio germinal, como el presentado por los extractos etanólico e hidroalcohólico de la sumidad de aquilea (*Achillea millefolium*) en ratones.

También a nivel de reproductividad se puede estudiar el efecto sobre la **actividad de los espermatozoides**, la incidencia de embarazos y la aparición de teratogenicidad sobre el embrión o el feto.

Otros ensayos preclínicos de seguridad empleados tratan de evaluar la carcinogenicidad sobre diferentes órganos en animales, sobre todo a nivel hepático.

### 3.3. TOXICIDAD DEBIDA A LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LAS DROGAS VEGETALES

Se trata de ofrecer una visión general sobre la toxicidad que presentan determinados principios activos vegetales, y las especies en las que se encuentran, teniendo en cuenta que en algunos casos no se han detectado casos clínicos en humanos con el grado de toxicidad descritos.

- **Ácido aristolóquico**

El ácido aristolóquico es un principio activo que se encuentra principalmente en la familia de las Aristolochiaceas, que posee una elevada toxicidad. En diferentes modelos animales se ha evidenciado su **carcinogenicidad, mutagenicidad, genotoxicidad y nefrotoxicidad**, hallada este último efecto en humanos. Se ha demostrado en estudios *in vitro* con células humanas la inducción de aberraciones cromosómicas a nivel linfocitario. Las plantas que contienen este ácido pertenecen principalmente al género *Aristolochia*.

- **$\beta$ -asarona**

La  $\beta$ -asarona es un constituyente **hepatocarcinogénico** que se encuentra en el aceite esencial de las plantas del género *Asarum* y algunos quimiotipos de *Acorus calamus*. En animales de experimentación se ha evidenciado una acción tumorigénica cuando se ha suministrado dicho principio activo durante largo tiempo. Si bien no se describe como tóxico en humanos cuando se consumen pequeñas cantidades de planta, sí podrían aparecer metabolitos genotóxicos cuando se cronifica su empleo a largo plazo.

- **Alcaloides pirrolizidínicos**

No todos los alcaloides pirrolizidínicos son tóxicos, solamente aquellos que presentan determinados enlaces insaturados en ciertas partes de su estructura molecular. Las propiedades tóxicas descritas para estas moléculas son las de **carcinogenicidad y mutagenicidad a nivel renal y hepático**, donde pueden ocasionar un trastorno oclusivo venoso.

Entre las drogas más conocidas y usadas están la raíz de consuelda o sínfito (*Symphytum officinale*), que la Comisión E recomienda sólo su empleo a nivel tópico, y la hoja de tusílago (*Tussilago farfara*), cuyo contenido en alcaloides es mucho menor que en los capítulos.

La bacteria utilizada *Salmonella typhimurium* (cepas TA 97a, TA 98, TA 100 y TA 104), es portadora de un gen deficiente, que incapacita para la síntesis del aminoácido histidina, y por lo tanto es incapaz de crecer en medios carentes de este aminoácido. Esta mutación es reversible y es la base de la utilización del test.

Muchas sustancias no son mutágenas por sí mismas, pero pueden devenirlo cuando se metabolizan a nivel orgánico. Por ello en muchas ocasiones se incluye en el test una mezcla de enzimas hepáticas como en el caso del aceite esencial de hinojo (*Foeniculum vulgare*), el cual es activado en este sistema y los metabolitos resultantes de la transformación hepática dan un **falso resultado positivo** en el test.

Uno de los principios activos que dan positivo en el test de Ames es la quercitina, sustancia ubicua en el reino vegetal. A esta sustancia se le imputa el resultado positivo en el test del espino blanco (*Crataegus oxyacantha*) y el hipérico (*Hypericum perforatum*).

Otras plantas medicinales que han dado positivo en el test son la cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*), la frángula (*Rhamnus frangula*), el sen (*Cassia senna*) y el ruibarbo (*Rheum palmatum*).

En diversas especies bacterianas se ha observado **fototoxicidad** en condiciones de crecimiento aeróbico. La curcumina, principio activo del rizoma de la cúrcuma (*Curcuma longa*), es una de las sustancias con la que se ha obtenido este tipo de toxicidad. Este efecto de la curcumina también se ha demostrado en modelos celulares *in vitro*.

*Salmonella typhimurium* es una célula procariota y por tanto no es un modelo perfecto para comparar con el organismo humano, por lo que se ha adaptado el test a algunos modelos con células eucariotas, como las levaduras o células de mamífero creciendo en cultivos *in vitro*. De los diferentes test utilizados a nivel de estos cultivos celulares para determinar la **mutagenicidad** destacan:

- Test de linfoma de ratón.
- Análisis citogénico en cultivo de linfocitos humanos.
- Test de micronúcleos de ratón.

Uno de los más utilizados es el **test de micronúcleos** de células de médula ósea de ratón. Este modelo permite evaluar la toxicidad a nivel de modificaciones genómicas celulares. Algunos principios activos pueden presentar fenómenos de carcinogenicidad, mediante el incremento de la inducción de micronúcleos como es el caso de los antracenósidos.

Existen también estudios realizados en diferentes **tipos celulares** en los que se ha observado que la mutagenicidad puede inducir apoptosis con presencia de cromatina condensada y fragmentación del ADN nuclear, como la ocasionada por los ácidos ginkgólicos de la hoja de *Ginkgo biloba* en neuronas embrionales de pollo.

Todos estos modelos celulares sirven de base para establecer las dosis toxicológicas a utilizar en la experimentación preclínica posterior *in vivo* en animales de laboratorio.

### 3.2.2. ESTUDIOS *IN VIVO*

El modelo animal supone un paso superior en la evaluación de la toxicidad, ensayada previamente en los modelos anteriores. La especie animal más utilizada en estudios de toxicidad aguda, subcrónica y crónica es la rata Wistar, si bien se realizan también estudios preclínicos de seguridad en ratones, hámsters, conejos, ovejas, perros y gatos.

### 3.2. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LAS PLANTAS MEDICINALES

Para determinar el grado de toxicidad de los principios activos de una droga o preparado vegetal, se utilizan diferentes **modelos experimentales**, que pertenecen a dos categorías: los estudios *in vitro* y los estudios *in vivo*.

En dichos modelos se pretende describir el tipo de toxicidad causada a células, órganos, sistemas o al organismo completo. **En el ámbito celular**, algunos principios activos pueden causar los siguientes efectos deletéreos:

- **Carcinogénico**: capaz de inducir la transformación en célula cancerígena.
- **Teratogénico**: capaz de producir malformaciones.
- **Mutagénico**: capaz de inducir cambios a nivel de los ácidos nucleicos, por ejemplo al inhibir la acción correctora de la topoisomerasa II. Cuando estos cambios producen un daño sobre los ácidos nucleicos se habla entonces de efectos **genotóxicos**.

En humanos existen solamente algunas publicaciones que describen ensayos efectuados en voluntarios sanos con la idea de evaluar la seguridad a las dosis recomendadas. Tan solo cuando los modelos animales aseguran la práctica ausencia de toxicidad, pueden hallarse algunos pocos estudios en los que se apliquen dosis muy superiores a las habituales.

Por último, es importante hacer referencia a los diferentes enfoques en cuanto al grado de toxicidad, es decir: **toxicidad aguda**, **toxicidad subcrónica** y **toxicidad crónica**, así como la determinación de la **LD50** en animales, o dosis letal que ocasiona la muerte de la mitad de la cohorte de animales sujetos al estudio.

#### 3.2.1. ESTUDIOS *IN VITRO*

##### • Ensayos de toxicidad en modelos moleculares

Los estudios *in vitro* realizados sobre sistemas enzimáticos son los ensayos más básicos y pretenden demostrar la inducción o inhibición de estos sistemas. Cuando lo que se pretende es observar la capacidad mutagénica directa o la inducción de aberraciones se emplean genes aislados y cromosomas.

##### • Ensayos de toxicidad en modelos celulares

Este tipo de estudios se puede realizar sobre bacterias como *Salmonella typhimurinum*, *Escherichia coli* o *Bacillus subtilis*, o bien en cultivos celulares eucariotas como la levadura de cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*) o la cándida (*Candida albicans*), o bien en células de origen animal o humano.

Gracias a la tecnología del DNA recombinante podemos evaluar *in vitro* los fenómenos de mutagenicidad, genotoxicidad, y capacidad de reparación de los ácidos nucleicos.

El test más empleado para determinar la **capacidad mutagénica** de un agente químico es el test de Ames. El uso de este test está basado en la asunción de que cualquier sustancia que posee capacidad mutagénica para la bacteria utilizada en este test puede ser también un carcinógeno. No obstante, debe recordarse que no toda sustancia cancerígena es mutagénica y viceversa. Por ejemplo, las dioxinas pese a causar cáncer en animales de laboratorio dan negativo en el test de Ames.

# 3.

## TOXICIDAD DE LAS PLANTAS MEDICINALES

### 3.1. DEFINICIÓN

La **toxicidad** por las plantas medicinales se define como la aparición de reacciones graves que pueden causar estados deletéreos orgánicos si no se suspende el tratamiento, e incluso la presencia de trastornos crónicos, aún suspendido el tratamiento, por la gravedad de la lesión causada.

La toxicidad es un grado superior de efecto secundario que implica un agravamiento fisiológico y que en algunas ocasiones puede acabar en desenlace fatal para la vida del paciente. No siempre debe achacarse la toxicidad de una droga vegetal a la dosificación de sus principios activos, pero sí que es cierto que en la mayoría de situaciones la gravedad toxicológica depende de ella.

La aparición de efectos tóxicos por la utilización de preparados a base de plantas medicinales puede atribuirse a uno o varios de los siguientes **factores**:

1. *La droga vegetal tiene un margen terapéutico estrecho.* Son ejemplos la hoja de digital (*Digitalis purpurea*) o la de belladona (*Atropa belladonna*).
  - *Sobredosificación.* La droga vegetal o los principios activos no son tóxicos mientras se respeta la posología y normas de consumo.
  - *Presencia de sustancias tóxicas.* La droga puede contener principios activos tóxicos, que debido a su baja concentración o a la inhibición por otras sustancias presentes en el fitocomplejo, no causen efectos tóxicos. Sin embargo, la concentración y purificación en determinadas formas galénicas pueden llevar a la aparición de efectos enmascarados hasta ese momento.
  - *Toxicidad por confusión de la especie vegetal.*
  - *El preparado fitoterápico está contaminado.* Por medicamentos sintéticos, metales pesados, microorganismos, etc.
  - *Interacciones con medicamentos.* Esta situación se describirá en el apartado siguiente.
  - *La toxicidad puede deberse al componente galénico.* En algunas situaciones el medio de extracción puede ser el responsable de la toxicidad del preparado vegetal. Tal es el caso del empleo de solventes no adecuados para el consumo humano, que pueden dejar restos en la preparación, y que debido a la repetición de su ingesta implica daño para la salud del paciente.
  - *Edad y estado fisiológico del paciente.* Para un mismo principio activo y a una misma dosis, la toxicidad se presentará con menor o mayor gravedad según la concurrencia de factores como la edad y la salud de la persona. Por ejemplo, los aceites esenciales presentan un grado importante de toxicidad que es más acusado en los niños. Se han descrito varios casos en los que la ingesta accidental de una elevada cantidad de aceite esencial de clavo (*Eugenia caryophyllata*), o de menta poleo (*Mentha pulegium*), han producido neurotoxicidad y hepatotoxicidad en niños, lamentablemente con desenlace fatal por fallo hepático fulminante, edema cerebral y necrosis.

### 2.4.3. ÚLCERA PÉPTICA

Las drogas vegetales que estimulan la secreción gástrica están contraindicadas en casos de úlcera gastrointestinal, por posible agravamiento de dicha patología.

#### Ejemplos

- Quina, corteza (*Cinchona sp.*).
- Café, semilla (*Coffea arabica*).
- Canela, corteza (*Cinnamomum verum*).
- Cayena, fruto (*Capsicum frutescens*).
- Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).
- Genciana, raíz (*Gentiana lutea*).
- Harpagofito, raíz (*Harpagophytum procumbens*).
- Helenio, raíz y rizoma (*Inula helenium*).
- Liquen de Islandia, talo (*Cetraria islandica*).
- Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).
- Nuez de cola (*Cola sp.*).
- Primula, raíz (*Primula officinalis*).

A continuación se presentan los principales estados lesionales para los que se han encontrado contraindicaciones de diferentes drogas vegetales.

### 2.4.1. PATOLOGÍAS INTESTINALES

En este grupo se engloban aquellas drogas vegetales contraindicadas en casos de obstrucción intestinal, estenosis y enfermedades colónicas como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

Destacan las drogas que producen laxación mecánica y las que contienen antracénosidos por su efecto estimulador irritante de la mucosa intestinal.

#### Ejemplo

Aloe, acíbar (*Aloe ferox* y *A. barbadensis*).  
Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*).  
Diente de león, raíz (*Taraxacum officinale*).  
Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).  
Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*).  
Goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*).  
Ispágula, semilla (*Plantago ovata*).  
Lino, semilla (*Linum usitatissimum*).  
Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*).  
Sen, hojas y fruto (*Cassia sp.*).  
Zaragatona, semilla (*Plantago psyllium*).

### 2.4.2. HEPATOPATÍAS

En los casos en los que existe una patología del parénquima hepático, causada por infecciones, estados iatrogénicos o por abuso del alcohol, están contraindicadas las drogas que estimulan la función hepática, o las que presentan principios activos hepatotóxicos que agravarán esta patología.

#### Ejemplo

Boldo, hoja (*Peumus boldus*).  
Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).  
Kawa-kawa, rizoma (*Piper methysticum*).  
Meliloto, sumidad (*Melilotus officinalis*).  
Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).  
Regaliz, raíz (*Glycyrrhiza glabra*).

Esparraguera, raíz y rizoma (*Asparagus officinalis*).  
 Levístico, raíz (*Levisticum officinale*).  
 Mostaza, semilla (*Sinapis nigra*).  
 Perejil, hojas fruto y raíz (*Petroselinum sativum*).  
 Regaliz, raíz (*Glycyrrhiza glabra*).  
 Vara de oro, sumidad (*Solidago virgaurea*).

- **Diabetes insulino-dependiente**

Dada la propiedad farmacológica de determinados principios activos de interferir sobre las concentraciones plasmáticas de glucosa, los pacientes con diabetes tipo 1 deben tener especial precaución con las siguientes drogas vegetales:

**Ejemplo**

Ginseng, raíz (*Panax ginseng*).  
 Ispágula, semilla (*Plantago ovata*).  
 Zaragatona, semilla (*Plantago psyllium*, *P. indica*).

### 2.3.5. DISFUNCIONES NERVIOSAS

- **Epilepsia**

Las Monografías de la OMS señalan precaución en la utilización de aceite de onagra en pacientes con historial de epilepsia, esquizofrenia o bajo tratamiento con fenotiazinas.

**Ejemplo**

Onagra, aceite (*Oenothera biennis*).

## 2.4. PLANTAS MEDICINALES CONTRAINDICADAS EN PATOLOGÍAS LESIONALES

Cuando las disfunciones fisiológicas se cronifican y van acompañadas de una gravedad importante, pueden dar lugar a la aparición de lesiones tisulares u orgánicas.

Desde un punto de vista tisular y orgánico una lesión es un estado irreversible, dado que, a pesar de que pueda ser solucionada, el resultado es la aparición de zonas de cicatrices o regeneradas diferentemente a las originales. Por ejemplo, la dispepsia hipersecretora puede acabar produciendo la aparición de un proceso ulceroso gástrico, el cual puede cicatrizar resultando un tejido cicatricial diferente al tejido original, y pudiendo perder parte de su función orgánica inicial.

- **Enfermedades autoinmunes**

La acción de los principios activos de las drogas vegetales que actúan sobre el sistema inmunitario puede ser clasificada desde dos perspectivas diferentes.

La comisión E del Ministerio de Sanidad alemán, así como la ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), consideran que el principal mecanismo de acción de los principios activos de estas plantas es de tipo estimulatorio, considerándolas por lo tanto inmunoestimulantes, y por ello desde un punto de vista teórico, y más bien preventivo, las contraindican en los desórdenes sistémicos progresivos o enfermedades autoinmunes como la tuberculosis, leucocitosis, colagenosis, esclerosis múltiple, SIDA e infecciones por VIH.

Por su parte, determinados y reputados expertos en Fitoterapia prefieren definir estas plantas medicinales como inmunomoduladoras, definiendo con este término un efecto farmacológico sobre los factores humorales o celulares sin que se produzca un agravamiento de la enfermedad autoinmune, y consideran que tales contraindicaciones no existen (Mills, 2000). Como apoyo a estas consideraciones es importante señalar que existen varios ensayos clínicos en pacientes con enfermedades autoinmunes degenerativas como la artritis reumatoide o el SIDA, a los que se les han suministrado preparados elaborados con extractos de estas plantas y no se ha observado un agravamiento de la patología, ni alteraciones inmunitarias que cuestionasen su empleo.

**Ejemplo**

Equinácea, raíz y parte aérea (*Echinacea sp.*).  
 Uña de gato, corteza (*Uncaria tomentosa*).  
 Shiitake, micelios y carpóforos (*Lentinus edodes*).  
 Muérdago, sumidad (*Viscum album*).

### 2.3.4. DISFUNCIONES ORGÁNICAS

- **Inflamaciones renales**

Los principios activos de las siguientes drogas vegetales pueden aumentar el grado de inflamación de la mucosa urinaria por su acción irritante directa sobre ella, por lo que se contraindican en estados inflamatorios crónicos renales, e insuficiencias renales. Muchas de ellas son plantas medicinales diuréticas empleadas en procesos infecciosos, que fuerzan la diuresis al incrementar la filtración glomerular, pero cuyos principios activos (saponinas, aceites esenciales...), pueden agravar la inflamación de la mucosa.

**Ejemplo**

Apio, semilla (*Apium graveolans*).  
 Buchú, hoja (*Barosma betulina*).  
 Cola de caballo, tallos estériles (*Equisetum arvense*).  
 Enebro, gálbulo (*Juniperus communis*).



### 2.3.3. DISFUNCIONES INMUNITARIAS

#### • Alergias e hipersensibilidad

Se trata de casos en los que la contraindicación se debe a la existencia de alergia conocida a una determinada familia de plantas, o bien a la existencia en la planta medicinal de un compuesto que puede actuar como alérgeno en determinados individuos. Algunas de las plantas señaladas a continuación se corresponden a situaciones preventivas, más que casos descritos en la literatura. En cambio, para otras el resultado alérgico ha llegado a la gravedad de crear un shock anafiláctico.

#### Ejemplo

- Alcachofera, hoja (*Cynara scolymus*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Alcaravea, fruto (*Carum carvi*) - Alergia a las Apiáceas (Umbelíferas).
- Aloe vera, gel (*Aloe barbadensis*) - Alergia a las Liliáceas.
- Ajo, bulbo (*Allium sativum*) - Alergia a la planta.
- Apio, fruto (*Apium graveolans*) - Alergia a la planta.
- Anís, fruto (*Pimpinella anisum*) - Alergia al anetol.
- Árnica, flor (*Arnica montana*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Caléndula, flor (*Calendula officinalis*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Canela, corteza (*Cinnamomum verum*) - Alergia a la planta.
- Cardo mariano, fruto (*Silybum marianum*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Cebolla, bulbo (*Allium cepa*) - Alergia a la planta.
- Centella asiática, parte aérea (*Hydrocotyle asiatica*) - Alergia a las Apiáceas (Umbelíferas).
- Clavo (*Syzygium aromaticum*) - Alergia a las Mirtáceas (Mirtaceae).
- Cúrcuma, rizoma (*Curcuma longa*) - Hipersensibilidad.
- Equinácea, raíz y parte aérea (*Echinacea sp.*) - Alergia a las Compuestas.
- Ginkgo, hojas (*Ginkgo biloba*) - Hipersensibilidad.
- Hinojo, fruto (*Foeniculum vulgare*) - Alergia a las Apiáceas.
- Hipérico, sumidad (*Hypericum perforatum*) - Alergia a las Clusiáceas, Fotosensibilidad.
- Ispágula, semilla (*Plantago ovata*) - Hipersensibilidad.
- Manzanilla, flor (*Matricaria recutita*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Matricaria, hojas (*Tanacetum parthenium*) - Alergia a las Asteráceas (Compuestas).
- Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*) - Hipersensibilidad.
- Pígeum, corteza (*Pygeum africanum*) - Alergia a las Rosáceas.
- Tomillo, sumidad (*Thymus vulgaris* y *T. zygis*) - Alergia a las Lamiáceas.
- Zaragatona, semilla (*Plantago psyllium*, *P. indica*).

- **Cardiopatías**

Los heterósidos cardiotónicos son principios activos que actúan sobre el corazón y están contraindicados en pacientes con taquicardias ventriculares y bloqueos en la transmisión entre el nodo auricular y el sinoauricular.

Otro grupo lo constituyen las drogas cuyos principios activos no tienen una acción cardiotónica directa, pero que pueden agravar la patología cardíaca en aquellos pacientes con insuficiencia coronaria, al aumentar el gasto cardíaco por retención hídrica edematosa como el regaliz.

**Ejemplo**

Regaliz, raíz (*Glycyrrhiza glabra*).

- **Metrorragias y menorragias**

Las situaciones de metrorragia, sangrado durante el ciclo, o menorragia, excesiva duración y volumen durante la menstruación, desaconsejan la utilización de plantas que pueden aumentar la congestión sanguínea a nivel de los vasos pélvicos, como el caso de algunas drogas emenagogas o las que contienen antracénósidos.

**Ejemplo**

Aloe, acíbar (*Aloe ferox* y *A. barbadensis*).  
Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*).  
Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*).  
Ginseng, raíz (*Panax ginseng*).  
Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*).  
Sen, hoja y fruto (*Cassia angustifolia* y *C. senna*).

- **Hemorroides**

Las plantas con antracénósidos pueden agravar la patología hemorroidal, sobre todo cuando las hemorroides son sangrantes, debido a la congestión pélvica que producen.

**Ejemplo**

Aloe, acíbar (*Aloe sp.*).  
Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*).  
Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*).  
Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*).  
Sen, hoja y fruto (*Cassia sp.*).

**Ejemplo**

Alcachofera, hoja (*Cynara scolymus*).  
Boldo, hoja (*Peumus boldus*).  
Cúrcuma, rizoma (*Curcuma longa*).  
Diente de león, raíz (*Taraxacum officinale*).  
Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).  
Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).  
Regaliz, raíces (*Glycyrrhiza glabra*).

**2.3.2. DISFUNCIONES CARDIOVASCULARES Y DEL FLUJO SANGUÍNEO****• Hipertensión**

Los principios activos de estas drogas vegetales están contraindicados en los pacientes con hipertensión esencial o que necesite un control farmacológico.

**Ejemplo**

Bolsa de pastor, parte aérea (*Capsella bursa-pastoris*).  
Cardo mariano, fruto (*Silybum marianum*).  
Eleuterococo, raíz (*Eleutherococcus senticosus*).  
Ginseng, raíz (*Panax ginseng*).  
Naranja amarga, pericarpio (*Citrus aurantium*).  
Nuez de cola (*Cola sp.*).  
Regaliz, raíces (*Glycyrrhiza glabra*).

**• Hipotensión**

Las drogas vegetales con actividad hipotensora están contraindicadas en las personas hipotensas, o en aquellas situaciones que cursen con hipotensión como principal síntoma.

**Ejemplo**

Olivo, hoja (*Olea europaea*).  
Vincapervinca, sumidad (*Vinca minor*).

## 2.3. PLANTAS MEDICINALES CONTRAINDICADAS EN DISFUNCIONES FISIOLÓGICAS

Las disfunciones fisiológicas, cuando no tienen una etiología hereditaria, son alteraciones del terreno del sujeto ocasionadas por desequilibrios hormonales, neuronales y/o inmunitarios.

Estos desequilibrios se manifiestan mediante la aparición de signos y síntomas agudos o crónicos, que pueden ser tratados de forma reversible cuando se elimina la causa de la alteración fisiológica, reconduciendo la situación al equilibrio funcional.

### 2.3.1. DISFUNCIONES DEL APARATO DIGESTIVO

- **Dispepsia hipersecretora**

Las drogas vegetales que estimulan la secreción gástrica están contraindicadas en casos en los que los pacientes presenten de forma crónica episodios de hipersecreción gástrica, por posible potenciación de dicha disfunción. También lo están aquellas drogas cuyos principios activos pueden irritar la mucosa estomacal en las personas que manifiesten sensibilidad gástrica, como las saponinas de la primula.

#### Ejemplo

Quina, corteza (*Cinchona sp.*).  
Café, semillas (*Coffea arabica*).  
Canela, corteza (*Cinnamomum verum*).  
Cayena, fruto (*Capsicum frutescens*).  
Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).  
Genciana, raíz (*Gentiana lutea*).  
Harpagofito, raíz (*Harpagophytum procumbens, H. zeyheri*).  
Helenio, raíz y rizoma (*Inula helenium*).  
Liquen de Islandia, talo (*Cetraria islandica*).  
Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).  
Nuez de cola (*Cola sp.*).  
Primula, raíz (*Primula officinalis*).

- **Obstrucción de las vías biliares**

Las drogas colecistocinéticas promueven la contracción de la musculatura lisa de la vesícula biliar, y están contraindicadas en los casos de obstrucción biliar porque pueden producir cólicos biliares, por impacto de los cálculos en el ámbito de los ductos. Así mismo la movilización de dichos cálculos podría ocasionar la obstrucción del esfínter de Oddi, produciendo la aparición de pancreatitis.

Ortiga, hoja y raíz (*Urtica dioica*, *U. urens*).  
 Pasiflora, sumidad (*Passiflora incarnata*).  
 Pígeum, corteza (*Pygeum africanum*).  
 Prímula, raíz (*Primula officinalis*).  
 Regaliz, raíz (*Glycyrrhiza glabra*).  
 Romero, hoja (*Rosmarinus officinalis*).  
 Salvia, aceite esencial (*Salvia officinalis*).  
 Sauce, corteza (*Salix sp.*).  
 Saúco, flor y fruto (*Sambucus nigra*).  
 Tomillo, sumidad (*Thymus vulgaris* y *T. zygis*).  
 Vara de oro, sumidad florida (*Solidago virgaurea*).  
 Valeriana, raíz (*Valeriana officinalis*).

### 2.2.2. INFANCIA

En términos generales las contraindicaciones en este estadio del desarrollo se aplicarán a todos los niños en edades inferiores a los 6 años. En algunos casos la edad mínima de empleo de la droga vegetal será a partir de los 10 años, como en el caso de las plantas medicinales con antracénosidos, o de los 12 años como algún antiséptico urinario como la gayuba.

#### Ejemplo

- Aloe, acíbar (*Aloe ferox* y *A. barbadensis*) - niños menores de 10 años.
- Caléndula, flor (*Calendula officinalis*).
- Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*) - niños menores de 10 años.
- Gayuba, hoja (*Arctostaphylos uva-ursi*) - niños menores de 12 años.
- Espino albar, sumidad florida (*Crataegus sp.*).
- Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*) - niños menores de 10 años.
- Hipérico, sumidad (*Hypericum perforatum*).
- Jengibre, rizoma (*Zingiber officinale*).
- Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).
- Ortiga, raíz y hojas (*Urtica dioica*, *U. urens*) - niños menores de 12 años.
- Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*) - niños menores de 10 años.
- Sen, hoja y fruto (*Cassia angustifolia* y *C. senna*) - niños menores de 10 años.
- Valeriana, raíz (*Valeriana officinalis*) - niños menores de 3 años.

Nuez de cola, semilla (*Cola sp.*).

Ruibarbo, raíz (*Rheum palmatum*).

Sabal, fruto (*Serenoa repens*).

Sen, hoja y fruto (*Cassia angustifolia* y *C. senna*).

Sauzgatillo, fruto (*Vitex agnus-castus*); a partir del tercer mes de embarazo. No se contraindica en lactancia.

**b) Bajo supervisión médica:**

Abedul, hoja (*Betula alba*).

Alcaravea, fruto (*Carum carvi*).

Altea, raíz (*Althaea officinalis*).

Amapola de California, parte aérea (*Eschscholzia californica*).

Boldo, hoja (*Peumus boldus*).

Caléndula, flor (*Calendula officinalis*).

Canela, corteza (*Cinnamomum verum*).

Cardo mariano, fruto (*Silybum marianum*).

Castaña de Indias, semilla y corteza (*Aesculus hippocastanum*).

Diente de león, raíz y hojas (*Taraxacum officinale*).

Espino albar, sumidades floridas (*Crataegus sp.*).

Equinácea, raíz y parte aérea (*Echinacea sp.*).

Eucalipto, aceite esencial (*Eucalyptus globulus*).

Gatuña, raíz (*Ononis spinosa*).

Genciana, raíz (*Gentiana lutea*).

Grosellero negro, hoja y fruto (*Ribes nigrum*).

Hamamelis, hoja (*Hamamelis virginiana*).

Harpagofito, raíz (*Harpagophytum procumbens*, *H. zeyheri*).

Hipérico, sumidad (*Hypericum perforatum*).

Jengibre, rizoma (*Zingiber officinale*).

Liquen de Islandia, talo (*Cetraria islandica*).

Lúpulo, estróbilo (*Humulus lupulus*).

Meliloto, sumidad (*Melilotus officinalis*).

Melisa, hoja (*Melissa officinalis*).

Menta piperita, aceite esencial (*Mentha x piperita*).

Ortosifón, hoja (*Ortosiphon aristatus*).

### 2.2.1. EMBARAZO Y LACTANCIA

El embarazo y la lactancia representan condiciones fisiológicas especiales, y de hecho forman parte de las categorías excluidas en prácticamente todos los ensayos clínicos que se realizan con las plantas medicinales. Tan solo en algunos casos puntuales, como con la equinácea o el castaño de indias, se han llevado a cabo estudios en mujeres embarazadas, en las que se ha constatado la ausencia de efectos secundarios y toxicidad en esta condición especial, si bien se recomienda la supervisión médica en caso de que se utilice.

Algunas de las plantas que se citan a continuación poseen principios activos con una acción uterotónica, o bien pueden atravesar la barrera placentaria y transitar hacia el feto pudiéndole crear trastornos, por lo que se desaconsejan directamente. En algunos casos existe una **evidencia clínica** de la presencia de principios activos en el líquido amniótico de las mujeres embarazadas, como por ejemplo de isoflavonas en mujeres japonesas embarazadas.

No obstante, en la mayoría de las plantas medicinales existe una **ausencia de evidencias** negativas y su utilización en esta situación aconseja la supervisión médica más que una contraindicación directa.

Es evidente que como resultado del proceso de amamantamiento, la madre además de los nutrientes y defensas, también suministra al lactante otras sustancias presentes en su plasma y sus tejidos si éstas pasan a la leche. Si bien es cierto que en algunos casos no se ha podido constatar la presencia en el lactante de algunos principios activos vegetales, el hecho que éstos se encuentren en la sangre de la madre, llama a evitar suministrarlos.

#### Ejemplo

a) **Contraindicadas por posibles efectos oxitócicos, sobre el feto o sobre el lactante:**

- Alcachofera, hoja (*Cynara scolymus*).
- Alcaravea, fruto (*Carum carvi*).
- Aloe, acíbar (*Aloe ferox* y *A. barbadensis*).
- Árbol de la quina, corteza (*Cinchona sp.*).
- Bolsa de pastor, parte aérea, (*Capsella bursa-pastoris*).
- Buchú, hoja (*Barosma betulina*).
- Cáscara sagrada (*Rhamnus purshianus*).
- Cúrcuma, rizoma (*Curcuma longa*).
- Eleuterococo, raíz (*Eleutherococcus senticosus*).
- Enebro, gálbulo (*Juniperus communis*).
- Frángula, corteza (*Rhamnus frangula*).
- Gayuba, hoja (*Arctostaphylos uva-ursi*).
- Lapacho, corteza (*Tabebuia sp.*).
- Matricaria, hoja (*Tanacetum parthenium*).

## 2.

## CONTRAINDICACIONES DE LAS PLANTAS MEDICINALES

---

### 2.1. DEFINICIÓN

Se entiende por **contraindicación** de una droga vegetal la limitación de su empleo en los individuos que presentan en común una condición fisiológica o clínica especial, en la que los principios activos de la droga podrían agravar la sintomatología, o bien crear alteraciones tóxicas graves.

En muchas ocasiones los conceptos de efectos secundarios y contraindicaciones pueden ser confundidos. De hecho, no siempre deben aparecer efectos secundarios en una droga vegetal para que existan contraindicaciones. Por ejemplo, las partes aéreas de la bolsa de pastor (*Capsella bursa-pastoris*), de la que no se describen efectos secundarios a la posología y duración recomendada, están contraindicadas durante el embarazo porque sus aminas vasoactivas son oxitócicas (estimulantes de la contractilidad uterina) y, por tanto, podría tener consecuencias graves sobre el embarazo.

De forma contraria a lo comentado, el uso de una droga vegetal contraindicada en una situación fisiológica concreta hará que se presenten determinados efectos secundarios, o incluso tóxicos en el paciente, y que no aparecerían de forma normal en personas carentes de dicho trastorno. Por ejemplo, las hojas de alcachofera (*Cynara scolymus*) están contraindicadas en casos de obstrucción de las vías biliares porque sus ácidos cafeoilquínicos poseen una acción colecistocinética que agravarían dicho estado, presentando como efectos secundarios a su empleo, dolor epigástrico y vómitos, que no se describen como efectos secundarios para los individuos carentes de esta disfunción fisiológica.

Para poder entender y esclarecer las diferentes situaciones fisiológicas que deben ser observadas a la hora de aplicar un tratamiento fitoterapéutico, y evitar así la presencia de síntomas o estados agravantes, podemos clasificar estas situaciones especiales en tres grupos:

- a) **Situaciones fisiológicas especiales:** como el embarazo, la lactancia y la infancia.
- b) **Disfunciones fisiológicas:** como la hipo o hipertensión, las insuficiencias renales o hepáticas agudas o crónicas, los trastornos cardíacos, el asma bronquial, las disfunciones hormonales, el estado alérgico, etc.
- c) **Patologías lesionales o degenerativas:** como las úlceras gastroduodenales, las patologías intestinales (colitis mucomembranosa, enfermedad de Crohn), las hepatopatías, etc.

### 2.2. PLANTAS MEDICINALES CONTRAINDICADAS EN SITUACIONES FISIOLÓGICAS ESPECIALES

Se trata de situaciones transitorias o temporales especiales, que se suceden de manera normal en el desarrollo de la persona, en las que se presenta una condición fisiológica que hace al organismo especialmente sensible frente a la presencia de determinados tratamientos farmacológicos.



Efecto	Número de señalizaciones que presentaron el efecto secundario señalado
Reacción o shock anafiláctico	67
Edema en la cara	43
Broncoespasmo	42
Estenosis esofágica	36
Angioedema	32
Muerte	21
Insuficiencia circulatoria	27
Hipertensión	26
Alucinaciones	24
Obstrucción intestinal	18

Figura 1. Elenco de los efectos secundarios notificados atribuidos a preparados vegetales que contenían una sola planta medicinal, recogidos en la base de datos de la OMS, del 1968 al 1997.

La Figura 2 muestra el tipo de efectos secundarios no graves notificados, producidos por el consumo de preparados con una sola planta medicinal individual. Los efectos secundarios de tipo cutáneo representan más del 50% de los efectos no graves, destacando el prurito, el *rash* cutáneo, la urticaria y el *rash* eritematoso. En un porcentaje inferior se localizan los que ocasionaron trastornos de tipo digestivo como las náuseas, los vómitos, la diarrea y el dolor abdominal, y por último se notificaron casos de cefaleas y disneas.

Efecto	Número de señalizaciones que presentaron el efecto secundario señalado
Prurito	324
<i>Rash</i> cutáneo	162
Urticaria	161
Náuseas	159
<i>Rash</i> eritematoso	152
Vómitos	120
Diarrea	109
Dolores abdominales	94
Dolor de cabeza	84
Disnea	84

Figura 2. Elenco de los efectos secundarios no graves notificados atribuidos a preparados vegetales que contenían una sola planta medicinal, recogidos en la base de datos de la OMS, del 1968 al 1997.

## 1.2. TIPOS DE EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios pueden ser clasificados en **cuatro categorías**, atendiendo a la gravedad y al periodo de tiempo necesario para su aparición: efectos secundarios de tipo A, de tipo B, de tipo C y de tipo D (De Smet, 1996).

Los **efectos secundarios de tipo A** están caracterizados por efectos agudos que se presentan rápidamente después del inicio del tratamiento. Por ejemplo, los síntomas anticolinérgicos de los alcaloides tropanicos de las hojas de belladona (*Atropa belladonna*). Estas reacciones dependen de la dosis y pueden ser anticipadas y corregidas mediante la posología.

Los **efectos secundarios de tipo B** son difíciles de reconocer, ya que no están relacionados con las propiedades farmacológicas principales de la droga vegetal, y no mejoran al disminuir la dosis. Estos efectos a veces son inmunológicos, pero en otras ocasiones no tienen base inmunitaria. Pueden ser ejemplo casos de hepatitis aparecidos después del uso durante muchos años de una planta medicinal determinada.

Los **efectos secundarios de tipo C**, se presentan como efectos que se desarrollan durante una terapia crónica, de forma farmacológicamente predecible, como la debilidad muscular por un abuso de laxantes antracénosidos que pueden ocasionar una hipokalemia.

Por último, los **efectos secundarios de tipo D** son aquellos en los que dichos efectos son deletéreos como teratogenicidad y carcinogenicidad, y deben ser considerados más como efectos tóxicos de los principios activos, que como efectos secundarios.

Si bien los efectos secundarios de tipo A pueden darse con mayor o menor gravedad pero de forma general en todas las personas, en los efectos secundarios de tipo B y C, además de la variabilidad biológica de los principios activos de la droga vegetal, deberá tenerse en cuenta las características fisiológicas especiales de la persona, por lo que estos efectos secundarios se clasifican como "posibles".

## 1.3. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS PREPARADOS FITOTERÁPICOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha recogido durante un periodo de 30 años (1968-1997), los efectos secundarios ligados al empleo de preparados fitoterápicos, y que de forma espontánea han sido comunicados por los Departamentos de Sanidad de diferentes países (Farah MH., 2000). La recepción de estos datos está directamente ligada al volumen de consumo de preparados vegetales, y a la existencia de un sistema de regulación sobre los mismos.

De los 8.194 casos recogidos durante el treinteno para los 12 países con mayor número de señalizaciones, Alemania, Francia, EE UU y Reino Unido suman el 59,5%. España ocupa el sexto lugar con un 6,6%.

El mayor número de efectos secundarios (graves o no), se ha presentado en pacientes que han consumido un solo preparado, conteniendo ya sea plantas medicinales como otros ingredientes no vegetales, seguido por los pacientes que solamente han consumido una planta medicinal (Figura 1).

# 1

## EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS PLANTAS MEDICINALES

---

### 1.1. DEFINICIÓN

Los **efectos secundarios** de las plantas medicinales se pueden definir como cualquier situación clínica no deseable que aparece en una persona, con motivo de la utilización de un preparado fitoterápico. Esta situación clínica dependerá del estado de la persona y la dosis de droga vegetal ingerida.

Un factor esencial en la diferenciación entre los efectos secundarios y la toxicidad de las drogas vegetales, es que los primeros se producen dentro de la posología recomendada para el tratamiento de una situación clínica determinada.


En general, los efectos secundarios vienen descritos para el uso individual de la droga vegetal, ya que en estos casos es fácil determinar la sustancia o sustancias responsables de dichos efectos. Resulta, por el contrario, mucho más complicado determinar la responsabilidad de los efectos secundarios cuando se utilizan mezclas de drogas, en las que los principios activos de las diferentes drogas pueden interactuar entre sí, aumentando o inhibiendo las actividades farmacológicas de ellas y, por tanto, aumentando o reduciendo la posibilidad de efectos secundarios sobre el organismo humano.

Otro hecho importante a tener en cuenta es el órgano o sistema sobre el que se presentan los efectos secundarios, de forma que podemos establecer, atendiendo a esta característica dos tipos de efectos secundarios:

- a) **Efectos secundarios directos sobre el órgano o sistema** sobre el que se presenta la actividad farmacológica de los principios activos de la droga vegetal.
- b) **Efectos secundarios indirectos** al presentarse en órganos o sistemas sobre los que los principios activos no desarrollan su acción farmacológica.

Estas observaciones pueden preverse en muchos casos si se conocen los principios activos de la planta medicinal que se está utilizando, ya que gracias a la Farmacognosia algunas de las alteraciones fisiológicas ya están descritas. Por ejemplo, algunos aceites esenciales se consideran irritantes de las mucosas (gástrica, respiratoria y urinaria), este hecho justifica su acción farmacológica como estimulantes de las secreciones, expectorantes y diuréticos. Sin embargo, esta misma acción en sí puede ser responsable de la aparición de efectos secundarios como náuseas y vómitos, cefaleas, reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad, etc.

Otro ejemplo pueden ser los antracénosidos, presentes en drogas como la raíz del ruibarbo (*Rheum palmatum*), la corteza de la frágula (*Rhamnus frangula*), la hoja y el fruto del sen (*Cassia angustifolia*) o la corteza de la cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*), cuya acción farmacológica y efectos secundarios dependen de la dosis. Conforme aumenta su dosis la acción laxante se transforma en purgante, drástica o catártica, ocasionando importantes disfunciones intestinales que se manifiestan en trastornos abdominales, hipokalemia, decoloración de la orina y congestión hemorroidal.

 INTRODUCCIÓN

La Fitoterapia contempla los principios activos de las drogas vegetales como sustancias químicas que presentan una acción terapéutica sobre los sistemas corporales, y pueden presentar, además, efectos adversos, contraindicaciones, toxicidad e interacciones con fármacos de síntesis. Sin embargo, el uso minoritario de las plantas medicinales hasta hace unas décadas, la falta de investigaciones clínicas, la carencia de textos especializados y sobre todo la existencia de conceptos erróneos por parte de un amplio sector de la población, ha provocado en algunas ocasiones la aparición de trastornos fisiológicos y/o patológicos ocasionados por el uso incorrecto de las drogas vegetales.

En el ámbito terapéutico, el desconocimiento de las interacciones entre los fitofármacos y los medicamentos representa un obstáculo importante en el momento de concretar el tratamiento. El profesional no habituado al empleo de plantas medicinales, recomienda en muchos casos su supresión, con la finalidad de evitar cualquier posible interferencia con la medicación utilizada. Por su parte, los profesionales de la medicina natural tienen dificultades en aplicar determinados tratamientos fitoterápicos cuando el paciente ya está siendo tratado con fármacos convencionales.

La existencia cada vez mayor de publicaciones especializadas en las que se recogen interacciones entre las drogas vegetales y los fármacos, y la creciente conciencia de un uso racional de estos productos, que en ocasiones pueden ser alternativas a fármacos de síntesis de primera línea, hace que sea necesario presentar el estado actual de dichos conocimientos.

Existen ciertas interacciones entre fármacos de síntesis y drogas vegetales, que en algunos casos pueden producir efectos clínicos serios. Se hace necesario que el profesional consulte a su paciente sobre el uso respectivo de dichas sustancias, y considere la posibilidad de la existencia de estas interacciones.

Debemos considerar que muchas de las contraindicaciones entre fármacos y plantas han nacido de los resultados que se han obtenido con el uso conjunto, y que si bien en un principio podían ser esperadas, hasta que no se han utilizado simultáneamente no se ha podido evaluar el nivel de interacción.

Por último, es el propio profesional el que conociendo la posibilidad de interacciones entre los fitofármacos y los medicamentos, debe optar por la elección más adecuada, ya sea el uso de uno u otro, o una combinación controlada. En este último caso, la carencia de investigaciones o de experiencias previas, limita la acción y obliga a un seguimiento estricto de la evolución del paciente.

Estudios realizados en los EE UU ponen de manifiesto que un porcentaje elevado de los consumidores de preparados naturales consume también fármacos de prescripción (31%) y especialidades farmacéuticas publicitarias (48%) de forma simultánea, y en la mayoría de las situaciones no se informa a los médicos al respecto.