



Plantas medicinales reportadas con reacciones adversas en Cuba: Potenciales interacciones con fármacos de uso convencional

[Medicinal plant reported with adverse reactions in Cuba: potential interactions with conventional drugs]

Ioanna Martínez ^{1,*}, Ana I. García ¹, Idania Rodeiro ², Francisco Morón ^{1†}

¹Laboratorio Central de Farmacología “Dr. Francisco Morón In Memoriam”, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Salvador Allende”, Carvajal entre Agua Dulce y A, Cerro, P.O. Box 12000, La Habana, Cuba.

²Departamento de Farmacología, Centro de Bioproductos Marinos (CEBIMAR), Loma y 37, Vedado, P.O. Box 10400, La Habana, Cuba.

* E-mail: ioanna@infomed.sld.cu

Abstract

Context: Herbal drugs are a mixture of active compounds and the chemical complexity of each formulation increase with the possibility of interactions between them and conventional drugs. Many mechanisms are implicated in the interactions; scientific community has dedicated the attentions to enzymes as P-gp and CYP450.

Aims: to investigate in the literature the principal plants with suspicions of adverse reactions in Cuba and their potential interactions with conventional drugs.

Methods: PubMed was the database used as source of information until February 2014. Key words: Herb-Drug, Drug-Plant, Herbal-Drug, Interactions with scientific names of plants was used. Information was structured and analysed with EndNote X4.

Analysis and integration of the information: *Allium sativum* L. (garlic) was the plant with the high number of studies related with CYP450 and P-gp. Plants with great demand as *Morinda citrifolia* L. (noni), *Psidium guajava* L. (guayaba), *Zingiber officinale* Roscoe (ginger) and *Eucalyptus* spp. (eucalyptus) have a very small number of studies. The professionals of the health should keep in mind the possibility of interactions between herbal products and conventional drugs to increase the effectiveness of phytotherapy.

Conclusions: It is necessary enhance reports and investigations and to put to disposition of the system of health information on the interactions of plants and to stimulate the investigation that offers information for the rational use of our medicinal plants.

Resumen

Contexto: Los productos herbales constituyen mezclas de principios activos, lo que conlleva a formulaciones químicamente complejas, que incrementan la posibilidad de interacciones con fármacos de uso convencional. Existen varios mecanismos farmacológicos involucrados en las interacciones, los científicos han puesto gran interés en aquellas relacionadas con la modulación de las isoenzimas del sistema CYP450 y los transportadores, particularmente, glicoproteína P (P-gp).

Objetivos: Investigar en la literatura las plantas medicinales con sospechas de reacciones adversas en Cuba y sus potenciales interacciones con fármacos de uso convencional.

Métodos: Se utilizó la base de datos PubMed en la que se usaron las palabras clave: Herb-Drug, Drug-Plant, Herbal-Drug e Interactions y los nombres científicos de las plantas, hasta febrero de 2014. Se estructuró y analizó la información mediante el gestor bibliográfico Sistema EndNote X4.

Análisis e integración de la información: *Allium sativum* L. (ajo) fue la planta que presentó el mayor número de estudios relacionados con la frecuencia de reportes de aparición de reacciones adversas asociadas a modulaciones de los sistemas CYP450 y P-gp. Se encontraron muy pocos estudios para plantas con elevada demanda como: *Morinda citrifolia* L. (noni), *Psidium guajava* L. (guayaba), *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre) y *Eucalyptus* spp. (eucalipto). Los profesionales de la salud deben tener en cuenta la posibilidad de interacciones entre los productos herbarios y los fármacos convencionales para incrementar la efectividad del tratamiento fitoterapéutico.

Conclusiones: Es necesario incrementar el número de reportes de reacciones adversas y fallos terapéuticos debido a interacciones de plantas medicinales y fármacos de uso convencional, ello permitirá contar con evidencias científicas que contribuirán a mejorar la calidad de la prescripción médica, así como el uso racional de los medicamentos naturales.

Keywords: CYP450; drugs; interactions, medicinal plants; P-gp.

Palabras Clave: CYP450; fármacos; interacciones; P-gp; plantas medicinales.

ARTICLE INFO

Received | Recibido: February 3, 2015.

Received in revised form | Recibido en forma corregida: April 25, 2015.

Accepted | Aceptado: April 26, 2015.

Available Online | Publicado en Línea: April 30, 2015.

Declaration of Interests | Declaración de Intereses: The author declares that no conflict of interest exists.

Funding | Financiación: none stated.



INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales resultan útiles para la solución de problemas primarios de salud, sin embargo, en la mayoría de los casos su uso se basa principalmente en pruebas empíricas obtenidas a partir de una larga historia de utilización respaldada por la creencia de seguridad e inocuidad (Morón, 2002). Sin embargo, a pesar de la creencia popular y muchas veces científica de que los medicamentos a base de plantas medicinales son seguros e inoocuos, hoy día se conoce que estos pueden presentar reacciones adversas (RA), lo que puede estar relacionado con errores de identificación, dosificación, contaminación ambiental, compuestos tóxicos, adulteración e interacción con fármacos de síntesis (Ernst, 2004).

Cada parte de la planta contiene numerosas sustancias a las que se les puede atribuir o no alguna actividad farmacológica. Estas sustancias o metabolitos al ser ingeridos por el hombre como productos medicinales transitan en el organismo por los mismos mecanismos de acción que los fármacos de uso convencional. En este sentido, unido a sus propiedades terapéuticas, constituyen xenobióticos que no están exentos de inducir toxicidad y la aparición de RA. Unido a ello, los medicamentos herbarios en numerosas ocasiones se emplean como mezclas de dos o más plantas con diferentes principios activos provenientes de cada una de ellas, lo que incrementa la complejidad química de la formulación, así como su farmacocinética, farmacodinamia y su posterior interpretación resultan complejas (Kelly et al., 2005; Ochoa et al., 2006; Skalli et al., 2007; García et al., 2009).

Por otro lado, ha sido reconocido que la frecuencia de aparición de interacciones con relevancia clínica ya sean beneficiosas o perjudiciales para los medicamentos herbarios resultan difíciles de registrar y cuantificar. La mayoría de los registros no son detectados por el facultativo debido, por un lado, al desconocimiento del empleo de la planta medicinal o por otro a la falsa creencia de seguridad por parte del paciente. La mayor parte de la información proviene de estudios *in vitro* e *in vivo* y de ensayos clínicos realizados en voluntarios, los que en su mayoría

no tienen diseños adecuados (Skalli y Soulaymani Bencheikh, 2012).

Interacciones entre plantas medicinales y fármacos

A partir de 1999 en la literatura se observó un incremento del interés sobre las posibles interacciones medicamentos herbarios-fármacos de uso convencional en la práctica clínica, aunque el número de reportes es considerado insuficiente y son elaborados en su mayoría por investigadores de países desarrollados. Sin embargo, en Latinoamérica y el Caribe donde la medicina tradicional es considerada como parte de la cultura, no se realizan y publican suficientes trabajos relacionados a esta temática (Serrano et al., 2003; Valdés y Garrido, 2008).

La gran cantidad de metabolitos presentes en las plantas hace infinita las posibilidades de interacción con los fármacos y puede involucrar varios mecanismos al mismo tiempo, estas pueden ser de carácter farmacéutico, farmacodinámico y farmacocinético, esta última se debe, a modificaciones producidas por el fármaco o producto desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado (Tres, 2006). Las investigaciones relacionadas a interacción de fármacos y medicamentos herbarios con los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo de los xenobióticos y los transportadores pueden contribuir a la temprana identificación del tipo de interacción que se desarrolla y evitar efectos adversos en las terapias (Valdés y Garrido, 2008).

Ha sido reconocido que las interacciones de carácter farmacocinético, aquellas que se producen por alteración del metabolismo, son las que con más frecuencia repercuten en la aparición de RA o fallos de la eficacia terapéutica de los fármacos en la clínica. Los medicamentos herbarios, al igual que la mayoría de los medicamentos, cuando entran al organismo pueden experimentar reacciones de biotransformación (Fase I y II) con el objetivo de incrementar su solubilidad y hacerlos más fácilmente excretables. Así, sus componentes pueden ser sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas que metabolizan los fármacos, entre otros xenobióticos. En las últimas

décadas, la atención científica se ha dirigido hacia el sistema de isoenzimas del citocromo P450 y la glicoproteína P (P-gp), como blancos de la mayoría las investigaciones relacionadas a esta temática (Ionescu y Caira, 2005).

Sistema de isoenzimas del citocromo P450

El sistema del CYP450 es el principal sistema responsable del metabolismo oxidativo de numerosos xenobióticos. Estas enzimas constituyen una superfamilia de hemoproteínas de función catalítica que se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza. Se encuentra localizado en las membranas del retículo endoplasmático liso de diferentes tejidos, principalmente en hígado y su baja especificidad, permite que sean capaces de metabolizar un número casi ilimitado de sustratos. Además de participar en el metabolismo de los xenobióticos, donde se destacan los fármacos, el CYP450 participa en el metabolismo de sustratos endógenos de importancia biológica como el colesterol, los ácidos biliares, las hormonas esteroideas y los ácidos grasos. Algunas de estas isoenzimas, se han identificado como de las más involucradas en el metabolismo de fármacos entre las que sobresalen: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, y CYP2C19 (Yarnell y Abascal, 2007; Saxena et al., 2008; Mazzari y Prieto, 2014).

Transportadores ABC

Por otro lado, el papel que juegan los transportadores en los procesos de absorción, distribución y excreción de los medicamentos ha sido ampliamente reconocido, condicionando sus procesos farmacocinéticos en el organismo. Un primer grupo de transportadores son aquellos que actúan como una bomba que consume energía, y permite exportar al sustrato correspondiente desde el interior al exterior de las células, dentro de los que se reconoce la superfamilia de transportadores *ATP-binding cassette* (ABC). Dentro de esta familia se han identificado 7 subfamilias que van desde la ABC-A a la ABC-G. El más estudiado dentro de este grupo es la P-glicoproteína (P-gp) considerada la responsable del fenómeno de resistencia a múltiples fármacos (MDR) en la terapéutica del cáncer. Es una proteína glicosilada (PM 170kDa),

que se expresa no solo en células tumorales sino, además, en diversos tejidos humanos normales, como el hígado, el riñón, el páncreas, el tracto gastrointestinal y en la barrera hemato-encefálica (Zhou et al., 2004; Dhananjay y Mitra, 2006). Además de estos transportadores, están la familia de proteínas relacionadas a resistencia a los citostáticos en cáncer (MRP1-6) y las familias de transportadores encargados de la absorción (OAT-transportadores de aniones orgánicos, OATO-transportadores polipéptidos de aniones orgánicos, OCT-transportadores para cationes orgánicos, PepTs-transportadores peptídicos).

En Cuba se publicaron los primeros reportes acerca de sospechas de RA relacionadas a medicamentos herbarios durante los años 2003 al 2007. Las principales plantas que fueron incluidas en estos reportes fueron *Allium sativum* L. (ajo), *Aloe vera* L. (aloe), *Mentha* spp. (menta), *Eucalyptus* spp. (eucalipto), *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre), *Morinda citrifolia* L. (noni), *Psidium guajava* L. (guayaba), *Passiflora incarnata* L. (pasiflora), *Citrus sinensis* (L.) Osbeck (naranja dulce). Aunque ninguno de ellos fue clasificado como grave, sí fueron elevados el número de RA identificadas en el orden de moderadas (García et al., 2009). A partir de estas evidencias aparecieron las primeras alertas acerca de los riesgos a nivel poblacional del uso de los medicamentos herbarios como recurso terapéutico en el país, lo que evidenció que al igual que los fármacos convencionales su utilización por parte de la población debe sustentarse sobre bases racionales y valorar siempre la relación beneficio-riesgo (García et al., 2005).

Debido al uso generalizado por la población cubana de los medicamentos herbarios, así como la necesidad de aumentar la calidad de la prescripción por parte de los profesionales de la salud en el país, se decidió realizar esta revisión con el objetivo de identificar las principales plantas medicinales con sospechas de RA, su potencial interacción con fármacos de uso convencional, así como el estado de esta temática en Cuba.

Método

Para el análisis de la información se empleó la base de datos electrónica PubMed como fuente principal para obtener los reportes relacionados con las interacciones de plantas medicinales y los fármacos de uso convencional hasta Febrero 2014. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda con criterios bilingües fueron: *Herb-Drug*, *Drug-Plant*, *Herbal- Drug* e *Interactions* en sus diferentes combinaciones. Además, fue recuperada toda la información de cada una de las plantas de interés, a partir de las palabras claves con su nombre científico.

Se consultaron además los siguientes textos y documentos de referencia:

- *Stockley's Herbal Medicines Interactions*, 2009.
- *Herb contraindications and drug interactions*, 2010.
- *Handbook of Medicinal Herbs*, 2002.
- *PDR for Herbal Medicines*, 2000.

Para estructurar y analizar la información se utilizó el Gestor bibliográfico Sistema *EndNote X4*, creándose una base de datos bibliográfica. El análisis y síntesis permitió estudiar la información contenida en los diferentes documentos y resumir sus contenidos a fin de estructurar el estudio que se presenta.

Análisis e integración de la información

Debido al incremento del consumo de productos herbarios en el mundo, los riesgos de aparición de interacciones medicamentosas de estos con los fármacos han recibido mayor atención por parte de la comunidad científica en las últimas décadas. Sin embargo, los reportes de estudios realizados aún no son suficientes. De acuerdo con Valdés y Garrido (2008), las plantas con mayor número de estudios reportados en la temática han sido: *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, *Kava Kava*, *Allium sativum* L, *Valeriana* y té (*Camellia sinensis* L.). De ellas, solo se encuentra dentro de las plantas demandadas por el MINSAP en Cuba la especie *A. sativum*.

Resultados

En el presente trabajo se analizaron 21 438 artículos provenientes de la base de datos Pubmed, actualizados en línea, hasta el 28 de febrero de 2014. Todos los artículos estaban relacionados con estudios de interacción planta-fármaco o con las plantas de interés para la realización de esta investigación.

La información concerniente con las plantas de interés constituyó el 28,73% del total analizado (6 159 artículos). Sin embargo, al reducir la búsqueda a las plantas de interés para las que se reportaran interacciones con fármacos de uso convencional en la práctica clínica sólo se recuperaron 206 artículos (3,34 %) del total. Por otro lado, los ensayos clínicos o investigaciones clínicas relacionados con estas plantas, solo constituyeron 121 referencias de los reportes, representando el 0,56 % del total (Fig. 1). La información restante, que constituyó el 67,37%, correspondió a todo lo recuperado mediante el empleo de los criterios de búsqueda y que no correspondió con las plantas de interés para nuestro estudio.

Como ha sido referido anteriormente, la planta *A. sativum* fue para la que se halló un mayor número de estudios publicados en la temática según la investigación realizada. El 8,33% de los estudios publicados se referían a los efectos de *A. sativum* sobre CYP450 y el 1,04% de los estudios estaban referidos a las modulaciones de esta planta sobre el transportador P-gp (Tabla 1). Otras plantas como *Mentha* spp., *A. vera*, *P. guajava*, y *P. incarnata* mostraron un bajo número de reportes en la temática y en algunas ocasiones ninguno. Todos ellos, en su mayoría, se mantuvieron por debajo del 10% con respecto al número total de publicaciones para cada una de las plantas analizadas. Es de señalar que el número de reportes encontrados aún resulta bajo, si se tiene en cuenta la importancia clínica que reviste la información que se puede obtener de este tipo de estudios.

Por otro lado, el número de ensayos clínicos realizados para estudiar el potencial de interacciones clínicas de estas plantas, también, es escaso. En la mitad de los casos, los estudios realizados están en un número menor que 5. Unido a ello, plantas que presentan una elevada

demanda y consumo por la población cubana como es el caso de: *M. citrifolia*, *P. guajava*, *Z. officinale*, *Eucalyptus* spp. y *C. sinensis* tienen muy pocos estudios realizados en este sentido y la información proviene en la mayoría de los casos del conocimiento tradicional o de estudios preclínicos (Tabla 1).

La información de la Tabla 2 se centra en detallar los principales estudios publicados en la lite-

ratura que refieren los efectos sobre el sistema enzimático del P450 y la P-gp y los ensayos clínicos que se han realizado de las plantas de interés, así como los estudios acerca de las posibles interacciones farmacológicas derivadas del uso concomitante de estas plantas medicinales con algunos de los fármacos más empleados en la práctica diaria.

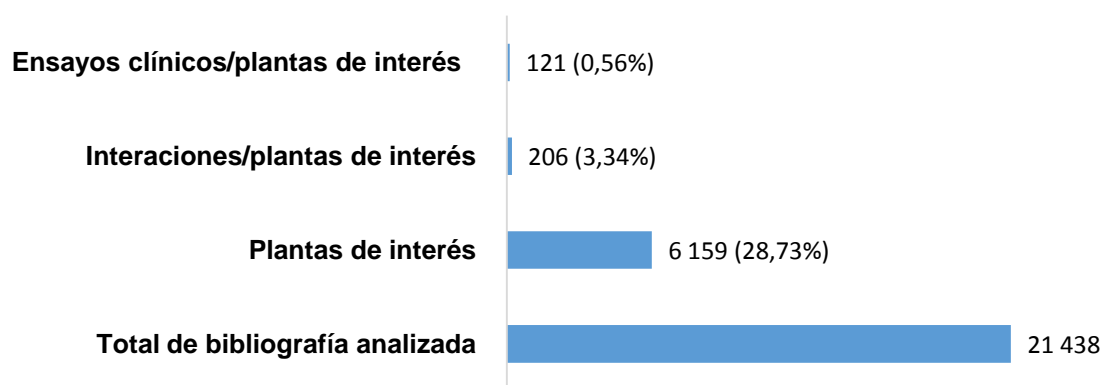


Figura 1. Bibliografía general sobre las plantas de interés de este estudio, según la base de datos Pubmed, hasta febrero de 2014.

Tabla 1. Plantas reportadas con reacciones adversas en Cuba. Análisis de las interacciones según la base de datos PubMed hasta febrero de 2014).

| Nombre común/ Nombre científico | Nº Publicaciones | Interacciones reportadas (%) | CYP (%) | P-gp (%) | Estudios clínicos (%) |
|---|---------------------|---------------------------------|------------|-------------|--------------------------|
| Ajo/ <i>Allium sativum</i> L. | 768 | 42 (5,47) | 64 (8,33) | 8 (1,04) | 60 (7,81) |
| Aloe/ <i>Aloe vera</i> L. | 522 | 17 (3,26) | 2 (0,38) | 1 (0,19) | 24 (4,60) |
| Menta/ <i>Mentha</i> spp. | 733 | 20 (2,73) | 12 (1,64) | 0 (0,00) | 17 (2,32) |
| Eucalipto/ <i>Eucalyptus</i> spp | 2017 | 64 (3,17) | 7 (0,64) | 0 (0,00) | 3 (0,15) |
| Jengibre/ <i>Zingiber officinale</i> Roscoe | 474 | 14 (2,95) | 17 (3,59) | 6 (1,27) | 0 (0,00) |
| Noni/ <i>Morinda citrifolia</i> L. | 183 | 4 (2,19) | 0 (0,00) | 1 (0,55) | 2 (1,09) |
| Guayaba/ <i>Psidium guajava</i> L. | 246 | 4 (1,63) | 2 (0,81) | 1 (0,41) | 2 (0,81) |
| Pasiflora/ <i>Passiflora incarnata</i> L. | 77 | 2 (2,6) | 1 (1,30) | 0 (0,00) | 11 (14,29) |
| Naranja dulce/ <i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck | 806 | 39 (4,84) | 4 (0,50) | 1 (0,12) | 2 (0,25) |

El porcentaje (%) fue calculado respecto al total de la bibliografía consultada (100%). CYP: citocromo P450; P-gp: glicoproteína P.

Tabla 2. Resumen de la información analizada para las interacciones planta-fármaco.

| Nombre científico | Efectos sobre enzimas que metabolizan y eliminan los fármacos | | Ensayos clínicos acerca de interacciones planta-fármaco |
|------------------------------------|---|--|--|
| | CYP450 | P-gp | |
| <i>Allium sativum</i> L. | Estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> refieren actividad inhibitoria sobre CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2A6, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 (Williamson et al., 2009). | Inhibición <i>in vitro</i> , moderada a baja, de la expresión de P-gp (Foster et al., 2001; Engdal et al., 2008). | Incremento de la biodisponibilidad del cisplatino. Disminuye las concentraciones plasmáticas de saquinavir y ritonavir, potencial interacción con otros fármacos de este grupo. Potenciación del efecto hipotensor del lisinopril. Disminución del metabolismo de clorzoxazona. Estudios de interacciones con fármacos anti-plaquetarios, benzodiazepinas, cafeína, paracetamol, no evidenciaron relevancia clínica (Williamson et al., 2009). |
| <i>Aloe vera</i> L. | Estudios realizados sobre CYP3A4 y CYP2D6, no refieren actividad (Djuv y Nilsen, 2012). | Estudios en células Caco-2 muestran que a concentraciones relevantes en la clínica no inhibe el transporte de la digoxina, sustrato de P-gp (Djuv y Nilsen, 2008). | El uso prolongado puede incrementar el efecto de glicósidos cardiotónicos y anti-arrítmicos (Gruenwald et al., 2000). Se realizaron estudios clínicos de interacciones con fármacos anti-diabéticos, vitamina C y E, sin resultados de relevancia en la clínica (Vinson et al., 2005). |
| <i>Mentha</i> spp. | Estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> sugieren inhibición de la actividad de CYP2E, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 (Unger y Frank, 2004). | No encontrado | Incrementa la biodisponibilidad de felodipina. Disminuye la absorción del hierro (Hurrell et al., 1999). |
| <i>Eucalyptus</i> spp | Estudios <i>in vitro</i> reportan que no afecta CYP3A4 ni CYP2C8 (Unger y Frank, 2004). | No encontrado | Puede interferir en la terapia hipoglucémica (Duke, 2002). |
| <i>Zingiber officinale</i> Roscoe | Inhibición CYP3A4, CYP2C9, CYP2D9 (Butterweck et al., 2004). | Inhibición de P-gp en células KB-C2 carcinoma humano (Zhang et al., 2009). | Se realizaron estudios clínicos de interacciones con fármacos como anticoagulantes, cafeína, carbamacepina, sin resultados de relevancia en la clínica. Sinergismo de un efecto antiplaquetario cuando se administra con nifedipina (Williamson et al., 2009; Young et al., 2006). |
| <i>Morinda citrifolia</i> L. | No encontrado | Estudios <i>in vitro</i> reportan que no hay actividad sobre expresión de P-gp en células Caco-2 (Engdal y Nilsen, 2008). | No encontrado |
| <i>Psidium guajava</i> L. | Efecto probable sobre CYP74C y 74B (Grechkin et al., 2006). | Inhibición de la expresión de P-gp en células Caco-2 (Junyaprasert et al., 2006). | No encontrado |
| <i>Passiflora incarnata</i> L. | No refieren actividad sobre CYP3A4 (Hidaka et al., 2004). | No encontrado | Reduce los síntomas mentales cuando es usado conjuntamente con clonidina (Williamson et al., 2009). |
| <i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck | Modulación de la actividad del CYP3A (Di Marco et al., 2002). | Inhibición de expresión de P-gp en células Caco-2 y leucemia (Tian et al., 2002). | Reducción de la biodisponibilidad de fexofenadina, atenolol, ivermectina, celiprolol (Brinker, 2010). |

Las interacciones y sus implicaciones clínicas

Los resultados de este trabajo constituyen una evidencia más de cómo los profesionales de la salud deben ser conscientes y tener en cuenta, a la hora de prescribir, la existencia de potenciales

interacciones entre productos herbarios y los fármacos. Así como, deben tener en conocimiento cuáles son los posibles mecanismos de acción implicados en tales interacción que les posibilite incrementar la eficacia de la terapia

farmacológica. Además, es importante prestar atención a las personas que se encuentran en mayor riesgo de interacción, en este grupo pueden ser ubicados aquellos pacientes sometidos a múltiples terapias o con dolencias crónicas que se refugian en la terapia natural en busca de seguridad y tolerancia. Por ejemplo, los pacientes geriátricos, en numerosas ocasiones, son confiados en el conocimiento tradicional acerca de las plantas medicinales y no informan a los facultativos del uso de éstas durante una dolencia o enfermedad. Ellos combinan la terapia alternativa con los fármacos de uso convencional en una enfermedad, lo que puede generar interacciones farmacológicas con posible pérdida de la eficacia farmacológica o aparición de efectos adversos no esperados. Además, en los pacientes geriátricos hay que tener en cuenta el factor edad que afecta el metabolismo normal de fármacos y puede conllevar a cambios en la respuesta farmacológica (Hussain, 2011).

A partir de los datos y la información obtenida en esta búsqueda queda evidenciado que la frecuencia de aparición de interacciones farmacológicas entre las plantas medicinales y los fármacos de relevancia clínica no es elevada, aunque no deja de estar presente (Tabla 1). Sin embargo, permanece la duda de que la falta de reportes de RA debido al consumo de plantas medicinales sea debido a la creencia en la seguridad y eficacia de estos productos por parte de la población, lo que puede llevar a que la persona no informe del uso de una determinada planta medicinal o remedio durante una consulta y los facultativos no están conscientes de su empleo por parte del paciente y prescriben el medicamento sin la información completa para ello. Por otro lado, los reportes de RA dependen en gran medida de la población, la misma que considera a los productos herbarios libre de efectos adversos e interacciones con otros fármacos y entre ellos mismos. En este sentido, se hace necesario de que los facultativos deban tener en cuenta antes de medicar, preguntar detalladamente sobre la ingesta de terapias naturales alternativas por parte de sus pacientes antes de prescribir y a su vez, cuando se enfrentan a una RA incluir dentro del cuestionario que le realiza al paciente la búsqueda de información

acerca de la ingesta de plantas medicinales concomitante-mente con los fármacos (Balbino y Dias, 2010).

CONCLUSIONES

La mayoría de los medicamentos herbarios que presentan algún reporte de reacciones adversas, y que son empleados habitualmente por la población en Cuba, tienen pocos estudios relacionados con las posibles interacciones con fármacos convencionales. Es necesario aumentar el número de reportes e investigaciones sobre las reacciones adversas e interacciones que pueden aparecer debido al uso de plantas como *Morinda citrifolia* L., *Psidium guajava* L., *Zingiber officinale* Roscoe) y *Eucalyptus* spp. Ello permitirá contar con suficientes evidencias científicas para incrementar la calidad de la prescripción médica, así como el uso racional de los medicamentos por los profesionales de la salud y de la población.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Profesor e Investigador Dr.C. Francisco Morón, por todo el apoyo que brindó en vida y en especial en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

- Balbino EE, Dias MF (2010) Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. *Rev Bras Farmacogn* 20: 992-1000.
- Brinker F (2010) Herbal Contraindications and Drug Interactions: Plus Herbal Adjuncts with Medicines, 4th ed. Sandy, Oregon: Eclectic Medical Publications. pp. 604.
- Butterweck V, Derendorf H, Gaus W, Nahrstedt A, Schulz V, Unger M (2004) Pharmacokinetic herb-drug interactions: are preventive screenings necessary and appropriate? *Planta Med* 70: 784-791.
- Dhananjay P, Mitra AK (2006) CYP3A4 and MDR mediated interactions in drug therapy. *Clin Res Regul Aff* 23: 125-163.
- Di Marco MP, Edwards DJ, Wainer IW, Ducharme MP (2002) The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: the role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life Sci* 71: 1149-1160.

- Djuv A, Nilsen OG (2012) *Aloe vera* juice: IC(50) and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. *Phytother Res* 26: 445-451.
- Djuv A, Nilsen OG (2008) Caco-2 cell methodology and inhibition of the P-glycoprotein transport of digoxin by *Aloe vera* juice. *Phytother Res* 22: 1623-1628.
- Duke J (2002) *Handbook of Medicinal Herbs*, 2nd ed. CRC Press.
- Engdal S, Nilsen OG (2008) Inhibition of P-glycoprotein in Caco-2 cells: effects of herbal remedies frequently used by cancer patients. *Xenobiotica* 38: 559-573.
- Ernst E (2004) Risks of herbal medicinal products. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13: 767-771.
- Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT, Gallicano KD, Choudri S (2001) An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci* 4: 176-184.
- García AJ, Avila Y, Alonso L, López P, Ruiz AK, Morón F (2009) Reacciones adversas reportadas por consumo de productos naturales en Cuba durante 2003 y 2007. *Rev Cubana Plant Med* 14: 1-7.
- García AJ, Morón F, Alonso L, López P, Ruiz AK (2005) Estrategia para lograr un uso racional de los medicamentos herbarios. *Rev Cubana Plant Med* 10: 1-6.
- Grechkin AN, Bruhlmann F, Mukhtarova LS, Gogolev YV, Hamberg M (2006) Hydroperoxide lyases (CYP74C and CYP74B) catalyze the homolytic isomerization of fatty acid hydroperoxides into hemiacetals. *Biochim Biophys Acta* 1761: 1419-1428
- Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C (2000) *PDR for Herbal Medicines*, 2nd edn. Montvale (NJ): Medical Economics Company.
- Hidaka M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T, Okumura M, Kodama H, Arimori K (2004) Potent inhibition by star fruit of human cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. *Drug Metab Dispos* 32: 581-583.
- Hurrell RF, Reddy M, Cook JD (1999) Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr* 81: 289-295.
- Hussain MS (2011) Patient counseling about herbal-drug interactions. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 8(5 Suppl): 152-163.
- Ionescu C, Caira MR (2005) *Drug Metabolism: Current Concepts*. Dordrecht: Springer.
- Junyaprasert VB, Soonthornchareonnon N, Thongpraditchote S, Murakami T, Takano M (2006) Inhibitory effect of Thai plant extracts on P-glycoprotein mediated efflux. *Phytother Res*. 20: 79-81.
- Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA (2005) Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med* 165: 281-286.
- Mazzari A, Prieto JM (2014) Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. *Front Pharmacol* 5(162): 1-12.
- Morón F (2002) Plantas medicinales y medicamentos herbarios. En: Morón F, Levy M. *Farmacología general*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; p. 195-205.
- Ochoa A, González R, Viso Gurovich F (2006) Las reacciones adversas de las plantas medicinales y sus interacciones con medicamentos. *MEDISAN* 10(4): 1-6.
- Saxena A, Tripathi KP, Roy S, Khan F, Sharma A (2008) Pharmacovigilance: effects of herbal components on human drugs interactions involving cytochrome P450. *Bioinformation* 3: 198-204.
- Serrano A, Cabrera L, Saldaña M, Ruiz B, Avendaño C (2003) Riesgos de las plantas medicinales en uso concomitante con medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 27:161-167.
- Skalli S, Soulaymani Bencheikh R (2012) Safety monitoring of herb-drug interactions: a component of pharmacovigilance. *Drug Saf* 35: 785-791.
- Skalli S, Zaid A, Soulaymani R (2007) Drug interactions with herbal medicines. *Ther Drug Monit* 29: 679-686.
- Tian R, Koyabu N, Takanaga H, Matsuo H, Ohtani H, Sawada Y (2002) Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of P-glycoprotein substrates. *Pharm Res* 19: 802-809.
- Tres JC (2006) Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *An Sist Sanit Navar* 29: 233-252.
- Unger M, Frank A (2004) Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. *Rapid Commun Mass Spectrom* 18: 2273-2281.
- Valdés M, Garrido G (2008) Tendencias en las investigaciones y publicaciones sobre las interacciones hierba-fármacos. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat* 7: 345-358.
- Vinson JA, Al Kharrat H, Andreoli L (2005) Effect of *Aloe vera* preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomedicine* 12: 760-765.
- Williamson EM, Driver S, Baxter K (2009) *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. United Kingdom: Pharmaceutical Press.
- Yarnell E, Abascal K (2007) Interaction of herbal constituents with cytochrome P450 enzymes. *Alternat Complement Ther* 13(5): 239-247.
- Young HY, Liao JC, Chang YS, Luo YL, Lu MC, Peng WH (2006) Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: a study in hypertensive patients and normal volunteers. *Am J Chin Med* 34: 545-551.
- Zhang W, Han Y, Lam SL, Yong LL (2009) Dietary regulation of P-gp function and expression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 5: 789-801.
- Zhou S, Lim LY, Chowbay B (2004) Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev* 36: 57-104.