

ARTÍCULO ORIGINAL

EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA FARMACOVIGILANCIA DE PLANTAS MEDICINALES Y FITOTERÁPICOS¹

EVALUATION OF A PROGRAM OF PHARMACOVIGILANCE OF MEDICINAL PLANTS AND HERBAL MEDICINES¹

Zully Vera²

Mabel Maidana de Larroza³

Gabriela Ortega³

Gladys Lugo de Ortellado⁴

Lisa Ibarrola⁴

Patricia Acosta⁴

Gabriela Enciso⁴

Ricardo Tabach⁵

Maria Eugenia Olivera⁶

1 Trabajo presentado por la Facultad de Ciencias Químicas y financiado por el Rectorado de la Universidad Nacional de Asunción, durante el año 2012.

2 Profesora, Doctora. Investigadora principal

3 Profesoras, Químicas farmacéuticas. Co-investigadoras

4 Colaboradores

5 Asesor. Doctor del CEBRID, UNIFESP, Sao Paulo, Brasil

6 Asesor. Doctora. Facultad de Bioquímica y Farmacia. Universidad de Córdoba, Argentina

RESUMEN

A través de los programas de Farmacovigilancia de las plantas medicinales y sus derivados se puede lograr evaluar y generar nuevas informaciones. El objetivo de la investigación fue determinar la frecuencia y características de las sospechas de reacciones adversas (RA) durante el uso de plantas medicinales y fitoterápicos, en pacientes que consultaron en hospitales. El diseño fue observacional, analítico de corte transversal, realizado a través de las fichas de Fitovigilancia. Los resultados fueron 30 % de sospechas de RA con plantas medicinales, siendo la mayor frecuencia en mujeres. Las plantas medicinales relacionadas con las RA fueron en mayor frecuencia: koku, moringa, ajeno y menta. Las sospechas de RA más frecuentes fueron del sistema digestivo y cardiovascular. La sospecha de RA intrínseca fue del 2%. Se logró determinar la mayor frecuencia de sospecha de RA con plantas medicinales y así establecer una base de Fitovigilancia para promover un uso más seguro de plantas medicinales y fitoterápicos.

PALABRAS CLAVE: Farmacovigilancia, Fitovigilancia, Plantas medicinales, Fitoterápicos

ABSTRACT

Through Pharmacovigilance programs of medicinal plants and their derivatives is achievable evaluate and generate. The objective of the research was to determine the frequency and characteristics of suspected

adverse reactions (AR) during the use of medicinal plants and herbal medicine in patients who consulted in hospitals. The design was observational, cross-sectional, analytical, Phytovigilance sheets. The results were 30 % of suspected adverse reaction medicinal plants being the most often in women. Medicinal plants related to AR were more often: koku, moringa, ajeno and menta. Suspicions of AR most frequent were digestive and cardiovascular system. A suspicion of intrinsic AR with medicinal plants and herbal with medicinal plants was 2%. It was possible to determine the most frequently suspected AR with medicinal plants and establish a Phytovigilance basis to promote safer use of medicinal plants and herbal medicines.

KEY WORDS: Pharmacovigilance, Phytovigilance, Medicinal plants, Herbal

INTRODUCCIÓN

La Farmacovigilancia nos permite un conocimiento más acabado de los riesgos y beneficios de la terapéutica con fármacos lo que sin duda se trasladará en una atención más efectiva de los pacientes (VALSÉCIA, et al., 1996). En los países con mayor desarrollo, se ha decidido de llevar con mayor control la medicina tradicional y de explorar la posibilidad de utilizar en cuidados primarios de salud, en otros países las autoridades fueron obligadas a implementar por el interés del público en el uso de plantas medicinales. La mayor parte de los fitoterápicos utilizados actualmente por automedicación o por prescripción no

tienen un perfil tóxico bien definido. En varios países de Europa como Reino Unido y Alemania, donde varias plantas fueron retirados del mercado, debido a efectos tóxicos y de riesgo para los humanos a través de los programas de Farmacovigilancia (FERNÁNDEZ et al., 2008) A través de los programas de Farmacovigilancia de las plantas medicinales y sus derivados se puede lograr evaluar y generar nuevas informaciones, promoviendo su uso más racional (BALBINO Y DIAS, 2010).

La seguridad de los productos medicinales sigue siendo motivo de preocupación, el potencial de interacciones entre plantas y fármacos se ha visto subrayado por el descubrimiento de que el hipérico (*Hypericum Perforatum*) interactúa con algunos fármacos de prescripción facultativa como los inhibidores selectivos de la proteasa del VIH, los anticonceptivos orales, los inhibidores selectivos de la recaptación serotonina, la teofilina, la ciclosporina y la warfarina. Un ejemplo de los estragos que pueden producirse por el uso de una planta toxica, bien por sus propiedades medicinales percibidas o por la sustitución inadvertida o deliberada de una planta medicinal, lo tenemos en las especies de *Aristolochia* utilizada en la medicina tradicional china. En China, Estados Unidos y Japón se han informado de los efectos carcinogénicos y nefrotóxicos de *Aristolochia* en seres humanos.

En la práctica el uso de plantas medicinales supone un segmento no controlado de la terapia farmacológica

(WINSLOW Y KROLL, 1998) dada la posibilidad de efectos terapéuticos, tóxicos o interacciones que pueden causar los principios activos de las plantas y porque su utilización ha crecido espectacularmente en los países desarrollados (ERNST Y HERBAL, 2000)

En España, puede hacerse una idea del consumo de plantas medicinales a través de los resultados publicados tras realizar encuestas a pacientes en el ámbito de atención primaria, donde el 19,6% de los pacientes reconoce su consumo (SANFELIX Y PALOP et al, 2001); consultas externas de digestivo, en donde un 34,7% de las personas encuestadas había consumido alguna vez plantas medicinales (DEVE-SA, PELLICER, FERRANDO et al, 2004); y en las consultas preanestésicas, con un 35,73% de los pacientes consumiendo algún tipo de planta medicinal (VALENCIA, ORTS, CASTELLS, 2005) . Esto ha sido debido, en gran parte, a la creencia, en algunos casos demostrada con estudios clínicos, de que algunas plantas como el ajo o el ginkgo pueden ser beneficiosas en el tratamiento de alteraciones cardiovasculares, el hipérico es eficaz en el tratamiento de la depresión no grave, y a la errónea percepción de la inocuidad de estos productos. Con el reconocimiento de estos beneficios aparece el reconocimiento del riesgo, cuyo conocimiento se ve dificultado porque las plantas, crudas o extractadas pueden contener mezclas complejas de sustancias químicas orgánicas que incluyen: ácidos grasos, esteroides, alcaloides, flavonoides, glicósidos, saponinas, taninos y terpe-

nos. Cualquiera de los componentes mencionados puede tener una actividad biológica en humanos. Además, el procesamiento de estas plantas utilizando medios físicos como calentamiento o hervido puede alterar la actividad farmacológica de los constituyentes orgánicos, que también pueden verse afectados en su concentración dependiendo de factores ambientales de cultivo o localización como características del suelo, humedad y temperatura ambiente, altitud, etc. y de la parte del vegetal utilizado (hojas, tallos, flores, raíces, semillas).

Por su actividad farmacológica las plantas medicinales podrían interactuar con fármacos convencionales. Los mecanismos por los que se producen son complejos y, a menudo, hay más de uno implicado.

Pueden dividirse en farmacocinéticos o farmacodinámicos, si afectan a procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, o si afectan al sitio de acción o su acción farmacológica. La mayoría de las interacciones entre plantas y fármacos que afectan a la absorción lo hacen reduciendo los niveles del fármaco, bien sea por alteración del pH digestivo, afectando la motilidad o por la formación de complejos no absorbibles.

El desplazamiento de fármacos unidos a proteínas incrementa los valores de fármaco libre, afectando a la distribución en tejidos, siendo de particular importancia en grupos farmacológicos como antiepilépticos, aunque no se han notificado casos clínicos. El metabolismo de fármacos es el meca-

nismo más importante de interacciones y una buena muestra de ello son los fármacos que ven afectados sus niveles cuando se administran conjuntamente con hipérico, un inductor del citocromo P450.

En la actualidad existe una base científica que apoya la eficacia de muchos productos fitoterápicos para determinadas indicaciones. El lugar que debe ocupar la fitoterapia en terapéutica debe ser aquel para el cual ha demostrado su utilidad. La eficacia se consigue sólo con el uso adecuado de los preparados fitoterápicos, tanto en lo que se refiere a las indicaciones como a la forma de administración.

Es necesario disponer de medicamentos con calidad, seguridad y eficacia contrastadas, así como de herramientas de información rigurosa y fiable para los profesionales sanitarios, además de proporcionarles la oportunidad de adquirir una formación sólida en fitoterapia.

El uso de Planta medicinales son alternativas relevantes para obtener medicamentos innovadores más seguros y eficaces para diversas patologías humanas.

En Paraguay los practicantes de la medicina tradicional son abundantes y utilizan tratamientos basados en plantas medicinales, si bien los aspectos como calidad, eficacia y seguridad requieren de una atención más científica (FERRO, IBARROLA, DEGEN et al, 2011) y por lo cual se considera muy importante a través de la investigación determinar y disponer de una

base de datos actualizada sobre las RA a partir de un sistema de notificación activa de Fitovigilancia, a fin de contribuir al sistema de salud del Paraguay.

Se espera a través de este proyecto determinar la frecuencia y características de las Reacciones Adversas (RA) durante el uso de plantas medicinales y fitoterápicos en pacientes que consultan en hospitales públicos o privados, y que esto sirva de base para establecer un programa de Fitovigilancia coordinado por la DNVS el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social a nivel nacional a fin de lograr promover un uso más seguro de las plantas medicinales y los fitoterápicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico de corte transverso.

Población enfocada

Pacientes que consultan en servicios de salud público y/o privado.

Población en estudio

Pacientes que consultan en los servicios del Ministerio de Salud, y o Hospitales/clínicas privadas durante el periodo de estudio comprendido de Agosto a noviembre 2012. Fueron los hospitales seleccionados el Hospital San Pablo y el Centro Médico Bautista.

Criterios de inclusión

Pacientes: que consultan en los servicios de salud meta, que utilicen plantas medicinales y/ o fitoterápicos con o sin prescripción.

Criterios de Exclusión

Pacientes que no deseen participar del estudio, que no utilicen que utilicen plantas medicinales y/ o fitoterápicos

Plan de Muestreo y reclutamiento

Muestreo: No probabilístico (por conveniencia)

Fichas de notificación de RA

La recolección de informaciones se realizara a través de la ficha de Notificación de Sospecha de RA y sospecha de RA para fitovigilancia.

El instrumento de recolección de datos fue validado en una población meta realizada en el servicio del Hospital Bautista.

Fichas de notificación de RA

Variables

Frecuencia de RA y sexo, Evolución de los pacientes, Clasificar las RA en cuanto a reacciones intrínsecas e extrínsecas Síntomas, Plantas medicinales y fitoterápicos.

Procesamiento de datos

Los datos fueron analizados utilizando planilla electrónica Excel y el paquete estadísticos para ciencias sociales SPSS 17.0

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sospecha de Reacción Adversa con plantas medicinales y fitoterápicos

- ✓ Se detectaron 18 casos de las 60 fichas de Notificación recogidas en los hospitales meta y que correspondieron al 30 %.

PACIENTES DE HOSPITAL BAUTISTA

✓ Las plantas medicinales relacionadas con las sospechas de RA fueron en mayor frecuencia con moringa y ajeno. Se utilizaron de manera concomitante en 2 notificaciones los siguientes fitoterápicos: Valeriana y Ginkgo biloba. Se detecta un caso de una paciente que utilizó corteza de Ceibo, de efecto tóxico si lo usa de forma

oral Se detecta dos casos de pacientes con problemas gástricos por uso de producto de herboristería (marca registrada) para reducción de peso.

✓ En una gran mayoría de los pacientes se determina que los mismos realizan una mezcla de plantas medicinales que pudieran dar síntomas como los mencionados y los mismos son utilizados a través del mate o tereré y en un gran porcentaje con yerba mate compuesta.

Tabla 1: Sospecha de Reacción Adversa y Planta Medicinal

SOSPECHA DE RA (Síntoma/s manifestado por paciente)	FRECUENCIA	PLANTA MEDICINAL (Nombre popular) * se incluye a la yerba
Acidez	1	Moringa + Ajenjo + Jaguarete po + Yerba mate con Katuaba + Valeriana comp.(Fitoterápico)
Acidez y dolor estómago	1	Mezcla de plantas medicinales (marca registrada) + Yaguarundy + Amba y
Acidez y náuseas	1	*Yerba mate
Dolor de estómago	1	*Yerba mate + hoja de Aguacate
Dolor de estómago y escalofríos	1	Moringa + Achicoria+ Ka`a he e + Yerba mate Compuesta con sen y cola de caballo
Palpitaciones	1	Mezcla de plantas medicinales (marca registrada) Te verde + Salvia+ Manzanilla Nombres científicos Ginkgo biloba cap.(Fitoterápico) *Yerba mate compuesta con Katuaba

✓ Se determinó la utilización de las plantas medicinales con el mate y tereré y en una mayor frecuencia

conteniendo yerba mate compuesta conteniendo con katuaba, sen y cola de caballo.

Tabla 2 : Uso de Plantas Medicinales y Tipo de Yerba Mate

Yerba Mate	Frecuencia	COMPOSICION (nombre popular)
Simple	2	Yerba mate
Compuesta	4	Yerba mate con Katuaba (2)Yerba mate con Sen y cola de caballo

PACIENTES DE HOSPITAL SAN PABLO (Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social)

- ✓ Las plantas medicinales relacionadas con las sospechas de RA manifestadas en los pacientes fueron en mayor frecuencia: koku, moringa y menta

Tabla 3 : Sospecha de reacción adversa y planta medicinal

SOSPECHA DE RA (Síntoma/s manifestado por paciente)	FRECUENCIA	PLANTA MEDICINAL (nombre popular) * se incluye a la yerba
Náuseas	1	Ajenjo + Burrito
Náuseas y flatulencias	1	Agrial + Koku, +Santa Lucia + Menta + Yerba mate con menta y boldo
Náuseas y malestar	1	Jatei ka`a + Jaguarete ka`a
Náuseas, sedación y mareo	1	Moringa
Hipotensión	1	Koku + Yerba mate con menta y boldo
Hipotensión	1	Koku + Moringa + Yerba con menta y boldo
Hipotensión, debilidad, sueño, ansiedad	1	Koku,+Ñandypa,+ Tilo+ Boldo
Hipotensión, mareo, languidez	1	Menta i
Hipotensión, náuseas y debilidad	1	Koku + Ceibo corteza + Yerba mate compuesta
Hipotensión y cólico	1	Ajenjo + Apio
Problemas estomacales y taquicardia	1	Manzanilla +Boldo+ Menta + Burrito+ Eucalipto +Yerba mate con menta y limón

- ✓ Se determinó la utilización de las plantas medicinales con el mate y tereré y en una mayor frecuencia conteniendo yerba mate compuesta con menta, menta y boldo, menta y limón.

Tabla 4: Uso de plantas medicinales y tipo de yerba matew

Yerba Mate	Frecuencia	COMPOSICION
Simple	3	Simple
Compuesta	8	Menta Menta y boldo,(4) Menta y limón (3)

En 17 de los 18 casos de sospecha de RA las pacientes manifestaron su recuperación luego de la suspensión del uso de las plantas medicinales.

Tabla 5: Evolución del usuario/paciente

SEXO	FRECUENCIA	RECUPERADO	DESCONOCIDA
Femenino	18	17	1
Masculino	0	-	-

- ✓ Los fitoterápicos utilizados fueron valeriana y Ginkgo biloba, otras revisiones y estudios indican manifestación de problema gastrointestinal durante el uso de Ginkgo biloba.

Tabla 6: Fitoterápicos utilizados por pacientes que manifiestan sospecha de RAM, en forma concomitante con planta medicinal

FITOTERAPICO UTILIZADO POR PACIENTE	FRECUENCIA	FORMA FARMACEUTICA
Valeriana	1	comprimido
Ginkgo biloba	1	cápsula

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las conclusiones de la investigación en el área de la Fitovigilancia fueron:

- ✓ 30 % de sospechas de RA con plantas medicinales, siendo la mayor frecuencia en mujeres.
- ✓ Las plantas medicinales relacionadas con las sospechas de RA fueron en mayor frecuencia con: koku, moringa, ajeno y menta, y en un gran porcentaje los mismos estaban mezclados con otras plantas medicinales.
- ✓ Se determinó la utilización de yerba mate compuesta para el mate y el tereré y en una mayor frecuencia conteniendo menta y boldo, menta y limón, sen y cola de caballo y katuaba.
- ✓ Durante la utilización de un producto de herboristería registrada de combinación de plantas medicinales utilizada para la reducción de peso se detectaron 2 casos de sospecha de RA con síntomas similares.
- ✓ La sospecha de RA intrínseca fue del 2% detectándose la utilización

de la corteza de ceibo de manera ocasional que es tóxica cuando se utiliza por vía oral.

- ✓ Las sospechas de RA más frecuentes fueron del sistema digestivo con: náuseas, acidez y dolor de estómago y del sistema cardiovascular produciendo: hipotensión.

Considerando que esta investigación sobre Fitovigilancia, fue realizado por primera vez en nuestro país con el equipo de investigadores y profesores de la carrera de Farmacia, los resultados del mismo serán presentados a la Dirección de Vigilancia Sanitaria del MSPBYBS de proponer la implementación del mismo de manera efectiva dentro del Sistema Nacional de Farmacovigilancia que se está desarrollando en Paraguay.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo brindado por las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas por la posibilidad de la utilización de las instalaciones, equipamiento y bases bibliográfica para la realización del trabajo.

Además agradecen a los directivos y farmacéuticos de los Hospitales Materno San Pablo del MSPYBS y del Centro Médico Bautista que colaboraron para la realización de la investigación y a la estudiante de la Carrera de Farmacia, pasante del CIM Rosarito Paredes por todo su apoyo durante la investigación de este primer estudio en el área de la Fitovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

BARNES, J.; ANDERSON; L..A.; PHILIPSON, J.D. 2004. Plantas medicinales: guía para los profesionales de la Salud.. Barcelona (España): Pharma Editores p-3-4.

BALBINO , E; DIAS M. 2010. Farmacovigilancia: um paso en directo ao uso racional de plantas medicinais e fitoterapicos. En: Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy 20(6): 992-1000, dez.

CASTILLO GARCIA, E.; MARTINEZ SOLIS, I. 2007. Manual de Fitoterapia. Barcelona (España) Elsevier Doyma. P 3-4

DEVESA F, PELLICER J, FERRANDO J, BORGHOLA, BUSTAMANTE M, ORTUÑO J ET AL. 2004. Consumo de hierbas medicinales en los pacientes de consultas externas de digestivo. Gastroenterol Hepatol; 27: 244-249. 453-458.

ERNST E. 2000. HERBAL MEDICINES: where is the evidence? Growing evidence of effectiveness is counterbalanced by inadequate regulation. Br Med J; 321: 395-396.

EISENBERG DM, DAVIS RB, ETTNER S, APPEL S, WILKEY S, VAN ROMPAY M ET AL.FERNANDEZ DA SILVEIRA, P; MEDEIROS B, M.A.:DOURADO ARRAIS, P.S. 2008. Farmacovigilancia e reações adversas as plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. En: Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Far-

macognosy18 (4): 618-626, oct/dez,

FERRO E., IBARROLA D. ,DEGEN R., ALVARENGA N. 2011. Facultad de Ciencias Químicas. Catálogo ilustrado de 80 plantas medicinales del Paraguay. Asunción: FCQ,JYCA. P. 1-2

SANFELIX J, PALOP V, RUBIO E, MARTINEZ-MIR I. 2001. Consumo de hierbas medicinales y medicamentos. Aten Prim; 28: 311-314.

WINSLOW LC, KROLL DJ. Herbs as medicines. Arch Intern Med 1998; 158: 2192-2199.

VALSECIA M, VERGES E, WANDELOW M, MALGOR L. 1996. Pharmacovigilance in the Northeast region of Argentina. Acta Physiol. Pharmacol. Therap. Latinoam. (Vol Esp. CPT/96) 249: 107-148

VALENCIA O, ORTS A, CASTELLS MV, PÉREZ-CERDÁ F. Valoración del consumo preoperatorio de plantas medicinales en la consulta preanestésica. Rev Esp Anestesiol Reanim 2005; 52: