



INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS, PLANTAS MEDICINALES Y FITOFÁRMACOS

Miguel A. Morales S.

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Introducción. Se consideran interacciones farmacológicas (IFs) a las modificaciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas que pueden ocurrir con un determinado fármaco cuando se administra de manera simultánea o sucesiva a otro fármaco, alimento, planta medicinal o fitofármaco. En toda interacción hay un fármaco cuya acción se modifica y otro, u otros fármacos, que desencadenan la interacción. Existen IFs que optimizan los efectos terapéuticos; su conocimiento permite la complementación entre medicamentos y el logro de una mejor respuesta clínica. Por ejemplo, la asociación entre fármacos antihipertensivos ARA-2 y diuréticos, combinaciones de los antidepresivos sertralina y fluoxetina, el uso simultáneo de los broncodilatadores ipratropio y fenoterol; todos éstos ejemplos de interacciones farmacodinámicas. Hay también interacciones farmacocinéticas con resultados terapéuticos positivos: la administración simultánea de vitamina C y hierro (absorción) y de entacapona y L-dopa (metabolismo). Sin embargo, las interacciones que más preocupan son aquellas que influyen negativamente en la evolución clínica del paciente. Las alteraciones a nivel de absorción, metabolismo y/o excreción de un fármaco pueden causar efectos adversos o restarles eficacia a los fármacos por variaciones importantes en su biodisponibilidad. En la medicina actual abunda la información acerca de las interacciones entre fármacos y es práctica común su consideración juiciosa y atenta durante el procedimiento de prescripción racional de medicamentos.





Plantas Medicinales y Fitofármacos. Planta medicinal es aquella planta que en uno o más de sus órganos contiene compuestos químicos que pueden ser usados terapéuticamente. La OMS define Fitofármaco como: “productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estandarizados, están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales”. Ambos recursos terapéuticos están compuestos por gran variedad de compuestos y principios activos, que son absorbidos, metabolizados y excretados en el organismo y que comparten sitios de acción farmacológica con los fármacos y por tanto pueden, al igual que éstos, desarrollar interacciones. Esto determina una potencial implicancia clínica que debe ser investigada y analizada cuidadosamente. En la actualidad, plantas medicinales y fitofármacos son de uso generalizado y deben superar exigencias cada vez mayores de seguridad y eficacia. Suelen utilizarse en conjunto con fármacos prescritos, pero frecuentemente no se advierte al médico tratante de su uso y es muy habitual en los pacientes con enfermedades crónicas que los usan como coadyuvantes para sus terapias (polifarmacia).

Interacciones fármaco – planta medicinal – fitofármaco. Resulta fundamental diferenciar entre la posibilidad de ocurrencia de IFs potenciales y una interacción clínicamente relevante. Las primeras surgen de la observación cuidadosa de los mecanismos de acción que comparten fármacos, plantas medicinales y fitofármacos y pueden ser situadas en el plano de la especulación teórica farmacodinámica. La segunda posibilidad se presenta en el ámbito de la atención clínica y exige del médico el conocimiento del recurso vegetal empleado y requiere de su intervención en la corrección del uso, modificación o ajustes de dosis u otras acciones.

Las IFs por alteraciones en el metabolismo son las que con más frecuencia tienen repercusión en clínica. Los fitofármacos son absorbidos y excretados con la participación de mecanismos similares al de los fármacos y experimentan biotransformación de Fase I y II, como también eliminación de primer paso hepático. Sus componentes pueden ser inductores, sustratos o inhibidores de enzimas hepáticas e intestinales que metabolizan fármacos, como por ejemplo la amplia variedad de isoenzimas CYP 450 ó las glicoproteínas transportadores de fármacos, tipo P-gp. Administrados *po*, los compuestos naturales establecen interacción inicial con los enterocitos intestinales, sitio de alta expresión de P-gp y CYP 3A4, y pueden potencialmente





modificar la absorción de otros fármacos. La ubicación de P-gp en canalículos biliares, túbulo renal y en la BHE, abre también la posibilidad que la diversidad de compuestos contenidos en fitofármacos puedan modular el transporte de fármacos y sustancias endógenas, e influir también en su excreción y en la biodisponibilidad cerebral de fármacos. Los transportadores ABC, MRP1 y MRP2, que transportan aniones orgánicos en hepatocitos y membranas apicales del epitelio intestinal y renal, participan en la detoxificación de muchos xenobióticos. Éstos también pueden ser afectados especialmente por compuestos naturales del tipo flavonoides, que son ubicuos en las plantas medicinales. La modulación de enzimas hepáticas puede traer consigo alteraciones del metabolismo de los fármacos. Es conocido que cerca del 50% de los medicamentos utilizados habitualmente se metabolizan por esta vía.

Llama la atención que el número real de interacciones entre fármacos y recursos fitoterapéuticos, descritos en la literatura, es muy bajo (<50). En estudios *in vivo* se ha observado que fitofármacos ampliamente usados como *C. racemosa*, *H. perforatum*, *E. purpurea*, *S. marianum* y *P. methysticum* no ejercen modulación significativa del CYP2D6, que metaboliza alrededor de 30% de los medicamentos. En el mismo sentido, pese a todo lo que se especula, hay escasa información de reporte de casos o ensayos controlados que soporten la sugerencia que Ginkgo o *Vaccinium macrocarpon* potencien los efectos de fármacos anticoagulantes o antiplaquetarios de un modo clínicamente significativo. Medicamentos herbales hechos de *E. purpurea* (usados en el tratamiento y prevención de infecciones TRS) parecen tener un bajo potencial para generar interacciones mediadas por CYP 450, incluyendo CYP1A2 y CYP3A4. El riesgo de aparición de interacción con Echinacea es de 1:100.000. *Hypericum perforatum* es un potente inductor de CYP3A4, enzima responsable del metabolismo de casi el 50% de los medicamentos; se han descrito interacciones con amitriptilina, midazolam, indinavir, ciclosporina, digoxina, rosuvastatina y etinilestradiol por reducciones en ABC y Cmax en el rango de 20% a 60%. *Hypericum* puede provocar síndrome serotoninérgico al administrarse con otros ADE del tipo ISRS.

Todo parece indicar que es necesario aumentar el conocimiento clínico de las interacciones y que las observaciones farmacodinámicas y experiencias *in vitro*, no son suficientes por sí solas.





La modulación de P-gp, MRP1 y MRP2 por flavonoides y otros compuestos contenidos en fitofármacos, depara sorpresas y avances para la medicina.

Referencias

Foster B. C. et al. Natural health products and drug disposition. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 45:203–26.

Zeping Hu et al. Herb-Drug Interactions. *Review Drugs* 2005; 65 (9): 1239-1282.

Gurley B. J. et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb–drug interactions in humans: Effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John’s wort and Echinacea. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 52: 755 – 763.

Bone K.M. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: What is the evidence? *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 52: 764 – 771.

Valdés M. y G. Garrido. Trends in researching and reporting on herbal-drug interactions *BLACPMA* 2008; 7 (6): 345 – 358.

