



Contenido:

KAVA - KAVA / HEPATOTOXICIDAD

KAVA-KAVA / HEPATOTOXICIDAD	1
REACCIONES ADVERSAS DEL GINSENG	1
ST. JHON'S WORT / INTERACCIÓN DE MEDICAMENTOS	2
TABLA DE INTERACCIONES CLINICAMENTE IMPORTANTES DEL ST. JHON'S WORT	2
REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS DE LA CASCARA SAGRADA	3
JARABE DE NONI y HEMORRAGIAS	3
REACCIONES ADVERSAS DEL GINKGO BILOBA	3
CASO "ANIS ESTRELLADO" EN ESPAÑA	3
REACCIONES ADVERSAS / PRODUCTOS NATURALES	4

El Kava-kava (*Piper methysticum*) es usado ampliamente en Europa, Estados Unidos y en Venezuela como un producto natural con propiedades ansiolíticas, hipnóticas, analgésicas, espasmolíticas y relajante de la musculatura lisa y esquelética.

Recientemente la Agencia de Control de Medicamentos del Reino Unido y la FDA en los Estados Unidos han emitido un boletín de alerta sobre el riesgo de hepatotoxicidad de los extractos de kava - kava, motivado por los 30 casos reportados en Alemania y Suiza de anomalías de la función hepática e insuficiencia hepática de variada severidad. De los 6 casos de insuficiencia hepática, uno tuvo un desenlace fatal y 5 requirieron trasplante hepático.

Las autoridades reguladoras de Alemania y de la Unión Europea consideraron que las acciones regulatorias para el sector de productos naturales eran emergentes y decidieron el retiro del mercado de los productos

que contengan kava -kava.

La FDA en los Estados Unidos ha emitido una carta a los profesionales de la salud alertándolos de estas reacciones adversas reportadas y hasta enero del 2002 había recibido reportes de reacciones alérgicas serias asociadas al uso de kava-kava en suplementos dietéticos y un reporte de insuficiencia hepática que requirió trasplante hepático.

En vista de que los suplementos dietéticos que contienen kava - kava son promocionados para una gran variedad de usos incluyendo relajación, insomnio, síndrome pre-menstrual y es usado en todos los segmentos de la población, incluyendo niños, mujeres, hombres y ancianos, en



Piper methysticum

REACCIONES ADVERSAS DEL GINSENG

El Ginseng es utilizado para el tratamiento de la ansiedad, stress, fatiga física y psíquica por sus propiedades estimulantes del SNC. Contiene pequeñas cantidades de estrona, estradiol o estriol, lo que puede provocar la aparición de ginecomastia o galactorrea. No se recomienda combinar con otros medicamentos que produzcan este mismo efecto ya que puede ocurrir una potenciación (rauwolfia, bloqueantes de los canales de calcio: diltiazem, nifedipina, verapamil, digitálicos, griseofulvina, metildopa, fenotiazinas, espirolactona). Tampoco se deben asociar al tratamiento con antidepresivos.

Aunque es poco frecuente, el uso continuo del ginseng puede provocar el **"Síndrome de Abuso al Ginseng"**, caracterizado por: hipertensión arterial, nerviosismo, insomnio, urticaria y diarrea matutina. Se han descrito casos de hiperestrogenismo, manifiesto en formas de mastalgias y metrorragias. Se recomienda no exceder la dosis diaria recomendada (1g/d) y prescribir el producto por un período de 4 a 6 semanas seguido de un período de descanso de 2—3 meses.



Panax ginseng

ST. JHON'S WORT / INTERACCIÓN DE MEDICAMENTOS

Los extractos de St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), son el ingrediente activo de gran cantidad de productos naturales de venta libre sin prescripción facultativa. En Venezuela, existen varios productos comercializados que contienen *Hypericum perforatum*, como por ejemplo: Kira®, Adaptógeno®: St. John's Wort, Nature's Sunshine®: St. John's Wort, entre otros y es usado en combinación con otros productos naturales en infusiones. Este producto es ampliamente usado para el tratamiento de los trastornos del sueño, nerviosismo, depresión, tensión e insomnio temporal.

Desde 1999, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), ha brindado especial atención a los productos que contienen *Hypericum perforatum* ya que presentan un alto potencial de interactuar con productos medicinales. Los casos reportados de interacciones con warfarina, ciclosporina, teofilina (disminución efecto) y anticonceptivos orales (sangramientos) junto con los datos farmacocinéticos (disminución de los niveles) con hidrocortisol, dextrometorfano, amitriptilina, nortriptilina y digoxina, dan fuertes señales de que el *Hypericum perforatum* es un inductor de ciertas isoenzimas del citocromo P450 en el hígado (particularmente CYP3A4, pero también la 1A2 y la 2C9), y de la glicoproteína-P. Debido a que el mecanismo de esta interacción es una inducción enzimática, al suspender la administración del *Hypericum perforatum* puede ocurrir un aumento de los niveles sanguíneos de algunos medicamentos resultando en cuadros de toxicidad, particularmente con ciclosporina, digoxina, teofilina y warfarina.

Las interacciones de origen farmacodinámico (aditivas o potenciación) pueden ocurrir con medicamentos psicoactivos, incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Las preparaciones de *Hypericum perforatum* pueden presentar interacciones de este tipo con otros medicamentos que afectan la serotonina tales como otros antidepresivos y triptanos usados para el tratamiento de la migraña. Estas interacciones pueden resultar en una variedad de síntomas tales como, cambios en el estado mental, disfunción autonómica y efectos motores que se corresponden con elevados niveles de serotonina en el sistema nervioso central.

Resultados de un estudio conducido por el I.N.H. de los Estados Unidos, demuestran que la administración concomitante de *Hypericum perforatum* e Indinavir reduce significativamente las concentraciones plasmáticas del indinavir. Esta interacción está específicamente relacionada a la inducción de la isoenzima 3A4 del CYP450. Estos resultados tienen importantes implicaciones clínicas para los pacientes infectados con el HIV-1 ya que niveles subterapéuticos de la terapia antiretroviral puede conducir al desarrollo de resistencia y falla terapéutica.

Se recomienda: **A.** Pacientes que estén siendo tratados con productos medicinales y tomen algún producto natural que contenga *Hypericum perforatum* o tenga la intención de hacerlo, debe comunicarse con su médico o farmacéutico para que reciba la orientación adecuada en cuanto al manejo de su farmacoterapia. **B.** Pacientes tratados con Indinavir y por extrapolación con otros medicamentos antiretrovirales para el tratamiento de la infección HIV-1, no deben tomar productos naturales que contengan *Hypericum perforatum* ya que esto puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

INTERACCIÓN FARMACOLÓGICAMENTE IMPORTANTE DE ST. JHON'S WORT

MEDICAMENTO	EFEECTO DE LA INTERACCIÓN	RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL PACIENTE QUE TOMA HYPERICUM PERFORATUM
INHIBIDORES PROTEASA (indinavir, nelfinavir, ritonavir)	Reducción de los niveles sanguíneos con posible pérdida de la supresión del HIV.	Suspender el <i>Hypericum perforatum</i> y medir RNA HIV.
INHIBIDORES NO NUCLEOSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (efavirenz, nevirapine, delavirdine)	Reducción de los niveles sanguíneos con posible pérdida de la supresión del HIV.	Suspender el <i>Hypericum perforatum</i> y medir RNA HIV.
CICLOSPORINA TRACOLIMUS	Reducción de los niveles sanguíneos con riesgo de rechazo al trasplante.	Suspender el <i>Hypericum perforatum</i> y medir niveles sanguíneos de ciclosporina y tracolimus. Ajustar la dosis del medicamento ya que pueden aumentar los niveles al suspender el <i>Hypericum perforatum</i> .
WARFARINA	Reducción del efecto anticoagulante por lo que es necesario incrementar la dosis de warfarina.	Suspender el <i>Hypericum perforatum</i> y medir el INR. Realizar ajuste de la dosis de Warfarina.
DIGOXINA	Reducción de los niveles sanguíneos y pérdida del control de la falla cardíaca y arritmia cardíaca.	Suspender el <i>Hypericum perforatum</i> y medir niveles sanguíneos de digoxina. Los niveles de digoxina se elevan al suspender el <i>Hypericum</i> por lo que puede ser necesario un ajuste en la dosificación.
TEOFILINA	Reducción de los niveles sanguíneos y pérdida del efecto broncodilatador.	Suspender el <i>Hypericum perforatum</i> y medir niveles sanguíneos de teofilina. Los niveles de teofilina se elevan al suspender el <i>Hypericum</i> por lo que puede ser necesario un ajuste en la dosificación.
ANTICONVULSIVANTES (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína)	Reducción de los niveles sanguíneos con riesgo de convulsiones.	Suspender el <i>Hypericum perforatum</i> y medir niveles sanguíneos del anticonvulsivante. Los niveles del anticonvulsivante se elevan al suspender el <i>Hypericum</i> por lo que puede ser necesario un ajuste en la dosificación.
ANTICONCEPTIVOS ORALES	Reducción de los niveles sanguíneos con riesgo de sangramientos, con posible falla anticonceptiva.	Evaluar los beneficios de continuar con el <i>Hypericum perforatum</i> y el posible riesgo de disminución de la eficacia anticonceptiva.
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA (fluoxetina, paroxetina, sertralina, nefazodona, citalopram)	Incremento de efectos serotoninérgicos con aumento del riesgo de reacciones adversas.	Evaluar los beneficios de continuar con el <i>Hypericum</i> y el riesgo de presentar reacciones adversas,
TRIPTANOS (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan)	Incremento de efectos serotoninérgicos con aumento del riesgo de reacciones adversas.	Evaluar los beneficios de continuar con el <i>Hypericum</i> y el riesgo de presentar reacciones adversas,

REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS DE LA CASCARA SAGRADA

La cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) gracias a sus compuestos antraquinónicos, se comporta como colágeno, hipocolesterolemiante y laxante (dosis bajas) o como purgante (dosis altas). Debe ser prescrita sólo para estreñimiento ocasional, disquinesia hepatobiliar o para limpieza intestinal previa a exploración o cirugía. Las dosis excesivas o el uso en personas sensibles puede producir cólicos intestinales y vómitos.

Se debe emplear la corteza envejecida ya que cuando está fresca contiene ramnotoxina que provoca vómitos y espasmos gastrointestinales. La ingesta crónica de derivados antraquinónicos puede conducir a la destrucción de los plexos nerviosos intramurales del colón, causando el denominado colón catártico: un intestino grueso atónico.

El abuso de laxantes puede determinar diselectrolitemia—la hipopotase-mia es especialmente peligrosa en pacientes cardiopatas—esteatorrea leve y enteropatía perdedora de proteínas.

En la base de datos del Uppsala Monitoring Centre (Centro Mundial de Farmacovigilancia, OMS), se han recibido 12 reportes con 22 reacciones adversas desde 7 países (Canadá, Francia, España, Alemania, Irlanda, Suecia, Tailandia). Todos los pacientes son femeninas y con un rango de edad comprendido entre 18 y 95 años, y promedio de 57 años. Las reacciones reportadas incluyen: dolor abdominal, náuseas, rash maculo papular, deshidratación, diarrea, prurito, fiebre, púrpura vascular, rash escalatiniforme, malasia, hipotiroidismo, síncope, hipokalemia, hipertiroidismo, urticaria y colitis.

Se recomienda para el tratamiento del estreñimiento crónico o habitual, el uso de laxantes mecánicos, de acción más fisiológica y sin los efectos adversos de los laxantes irritantes.

JARABE DE NONI / HEMORRAGIAS

En Malasia, en Agosto 2002, se ha recibido un reporte de una paciente quien usaba el comúnmente llamado "Jarabe de Noni" (*Morinda citrifolia*) con un excesivo sangramiento. En una Universidad local, han realizado un estudio en 10 pacientes y encontraron una prolongación del tiempo de coagulación en todos los pacientes.

Es importante dado la popularidad de este producto que se reporte cualquier efecto similar al reportado y otras reacciones adversas serias detectadas.

REACCIONES ADVERSAS DEL GINKGO BILOBA

Las hojas del Ginkgo biloba son utilizadas por sus propiedades neuroprotectoras, vasodilatadoras periféricas, protector capilar, antiagregante plaquetario y diurético. En pacientes con hipersensibilidad puede aparecer dermatitis, cefaleas y disturbios digestivos.



Ginkgo biloba

CASO "ANÍS ESTRELLADO", España.

Bebé de 1 mes, ingresa con vómitos de 6 horas de evolución. Único antecedente ingesta de **Anís Estrellado (6 estrellas /100 ml agua)**. A las 2 horas del ingreso presenta episodios de espasmos en flexión mielocloniasfaciales y bradicardia. A las 24 horas desaparece la clínica y evoluciona normal.

REACCIONES ADVERSAS / PRODUCTOS NATURALES

CENTELLA ASIÁTICA: La tolerancia en los estudios clínicos realizados hasta ahora es buena. Se han descrito reacciones adversas como dolor y sensación de quemazón después de una inyección intramuscular o una aplicación tópica y algunos casos de dermatitis atópica de contacto.



Hydrocotyle asiatica

El asiaticósido uno de los principios activos de la centella asiática se ha propuesto como un posible carcinógeno de la piel en roedores después de aplicaciones tópicas repetidas, sin embargo se requieren más estudios para su confirmación.

AJO: El consumo de ajos frescos, fuera de las comidas puede producir molestias gastrointestinales (pirosis, náuseas, vómitos o diarrea). Por vía externa, puede producir dermatitis de contacto, por su efecto vesicante. La inhalación del polvo de ajo puede desencadenar cuadros asmáticos. Debido a su efecto antiagregante plaquetario, se debe usar con precaución en caso de hemorragias, trombocitopenias, tratamiento con warfarina o con hemostáticos.



Allium sativum

COLA DE CABALLO: La cola de caballo, es utilizado como un diurético suave. Sin embargo el uso de diuréticos en presencia de hipertensión o cardiopatías, sólo debe hacerse bajo prescripción y control médico, dada la posibilidad de aparición de una descompensación tensional. Se ha descrito la falsificación del Equisetum arvense por Equisetum palustre y se desconoce la toxicidad de esta especie en humanos.



Equisetum arvense

Son bien conocidos los efectos tóxicos del Equisetum palustre en caballos; la intoxicación es grave y produce una deficiencia de Vitamina B1 provocando una incoordinación motora.

ARISTOLOQUIA: El ácido aristolóquico es nefrotóxico, carcinógeno e irritante de las mucosas. En altas dosis puede producir parálisis respiratoria. Recientemente se han descrito múltiples casos de nefropatías irreversibles relacionadas con la utilización de diferentes especies de Aristoloquia, lo que ha llevado a la Agencia Europea del Medicamentos a prohibir su comercialización.



Aristolochia clematitis

Referencias bibliográficas:

1. <http://www.fda.gov/medwatch>.
2. <http://www.who-umc.org>.
3. <http://www.mca.gov.uk>.
4. <http://www.fitoterapia.com>.
5. *Lancet*, vol 355—February 12,2000, p. 547-548.
6. *Jama*, vol. 283 N° 13, April 5, 2000.

REPORTA LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAMs) EN LA TARJETA AMARILLA

LA TARJETA AMARILLA ESTÁ DISPONIBLE EN LAS FARMACIAS DE CLINICAS, HOSPITALES Y EN LOS CENTROS DE FARMACOVIGILANCIA

Universidad Central de Venezuela
Facultad de Farmacia
Piso 1. Centro de Farmacovigilancia

Teléfono: 58-0212-605.26.98

Fax: 58-0212-605.27.07

Correo: luzmarinasanch@hotmail.com
valdivil@hotmail.com