

4^{TO} ENCUESTRO
DE SERVICIOS
FARMACÉUTICOS
COHAN 2018



INTERACCIONES FITOTERAPÉUTICOS VS
MEDICAMENTOS
POR

Dra. Ana Maria Restrepo
Toxicóloga Clínica

INTERACCIONES ENTRE FITOTERAPÉUTICOS Y MEDICAMENTOS

El invima define Fitoterapéutico como un producto medicinal, empacado y etiquetado cuyas sustancias activas provienen del material de una planta medicinal o sus asociaciones, presentado en estado bruto o en forma farmacéutica, y que se utiliza con fines terapéuticos



INTERACCIONES PLANTAS MEDICINALES Y MEDICAMENTOS



- La organización mundial de la salud (OMS) estima que casi el 80% de la población mundial utiliza métodos tradicionales para el cuidado de su salud, dentro de los cuales la fitoterapia es uno de los más importantes.

- Malus
Familia: Rosaceae
Nombre común: Manzana



PLANTA MEDICINAL

Toda especie vegetal en la que el todo o una parte de la misma, está dotada de actividad farmacológica.



- ✓ Efectos adversos
- ✓ Interacciones
- ✓ Contraindicaciones

INTERACCIONES FÁRMACO-PLANTA

FARMACODINÁMICAS:

- Son debidas a la influencia que tiene una planta o Fitoterapéutico sobre el efecto de un fármaco en los receptores u órganos en los que actúa.

FARMACOCINÉTICAS

Son las que intervienen en:

- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Este tipo de interacciones se pueden presentar en :

1. Receptores

(fenómenos de sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización)

2. Procesos moleculares

3. Sistemas fisiológicos

4. Efecto aditivo de los efectos adversos

FARMACOCINÉTICAS

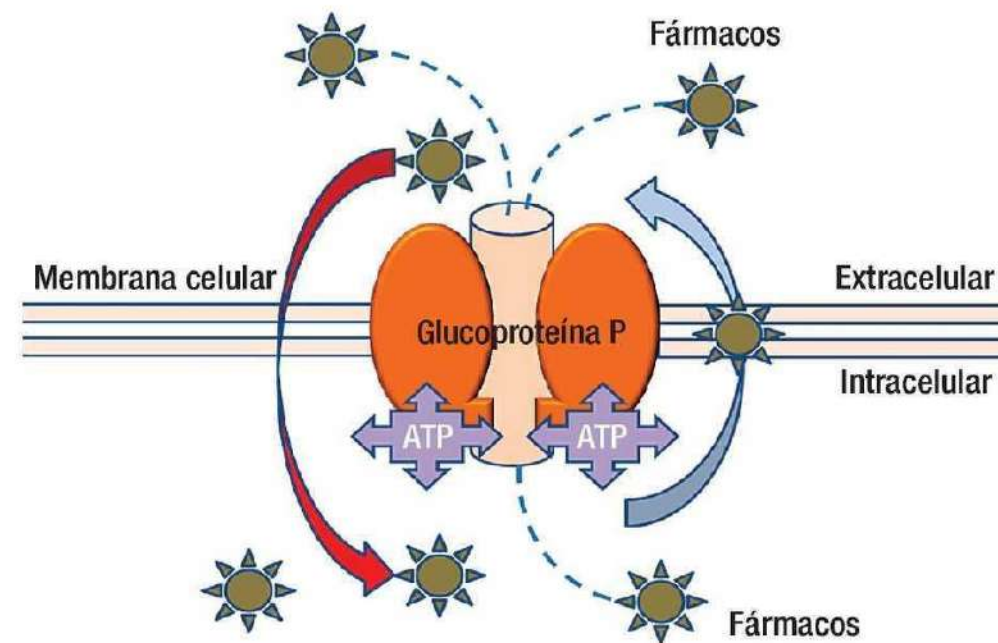
- Absorción
- Distribución
- **Metabolismo**
- Excreción



Diagram illustrating the nomenclature of Cytochrome P450 (CYP) enzymes:

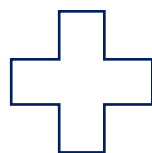
CYP2C9

- CYP**: Root symbol for cytochrome P450
- 2**: Family
- C**: Subfamily
- 9**: Gene identifier



Inhibición enzimática de CYP 450

Los diferentes compuestos que contienen las plantas medicinales pueden generar inhibición tanto competitiva como no competitiva e incluso inhibición mixta , generando un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos



LOVASTATINA



CYP3A4



RABDOMIOLISIS

Inducción enzimática de CYP450



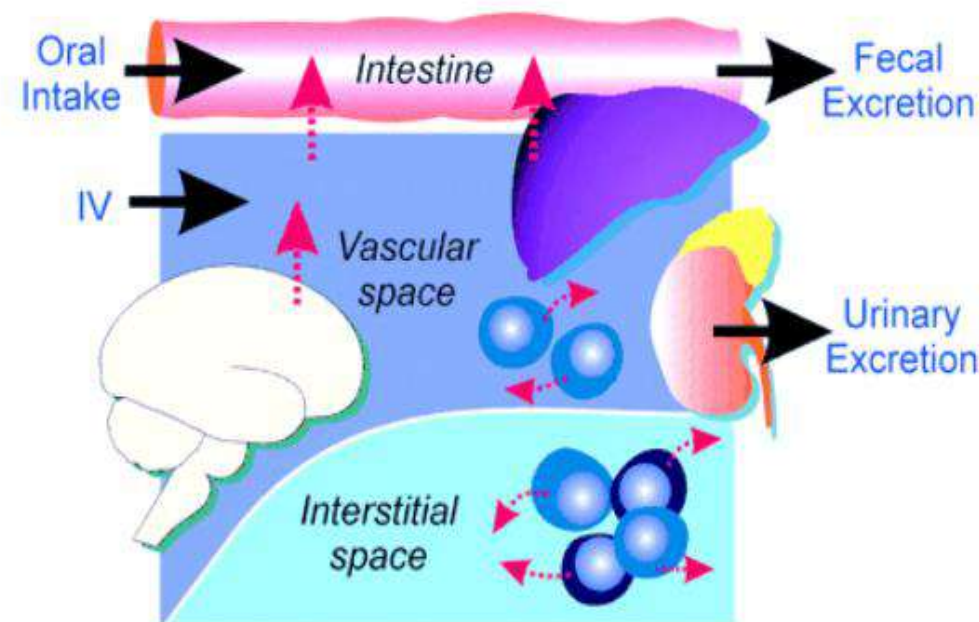
- El principal mecanismo para la inducción enzimática esta basado en la activación de la transcripción ligando dependiente de los receptores nucleares como el :
 1. Receptor X pregnano (PXR)
 2. El receptor constitutivo de androstano (CAR)
 3. El receptor de los hidrocarburos aromáticos (AHR)

INHIBICIÓN E INDUCCIÓN DE LOS TRANSPORTADORES ENZIMÁTICOS

Su inducción se ha evidenciado que también esta asociada a la unión de los receptores:

- 1- Receptor X pregnano (PXR)
- 2- El receptor constitutivo de androstano (CAR)

GLICOPROTEÍNA P



Tomado de Lee & Gottesman,
J Clin Invest 101:287, 1998

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

- Ocurre cuando se dan variantes en los alelos salvajes de los gen

- Cuando estos alelos polimórficos no son funcionantes o hay una menor cantidad de los funcionantes

Metabolizador lento con menos capacidad para biotransformar los sustratos

- Cuando hay copias extras de los alelos

Metabolizador rápido

AJO (ALLIUM SATIVUM)

Hipolipemiantes

Antiagregante

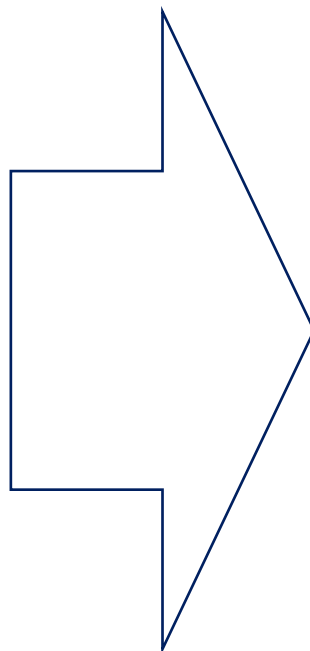
Activador de la fibrinólisis

Vasodilatador periférico

Antimicrobiano

Antihelmíntico

Quelante



- **Olor de la piel y la respiración**
- Urticaria
- Quemaduras en piel con el uso tópico
- Irritación gastrointestinal
- Incremento de los tiempos de coagulación
- Hipotensión
- Vértigo de meniere



AJO (ALLIUM SATIVUM)

- In vitro se ha encontrado que inhibe CYP 2C9 CYP2C19, CYP3A4 y la actividad de la glucoproteína p.
- En hepatocitos humanos solo inhibición de CYP2C9
- Con la alicina pura o muy concentrada se ha encontrado inhibición de CYP3A4 y glucoproteína p y en otros casos inducción.



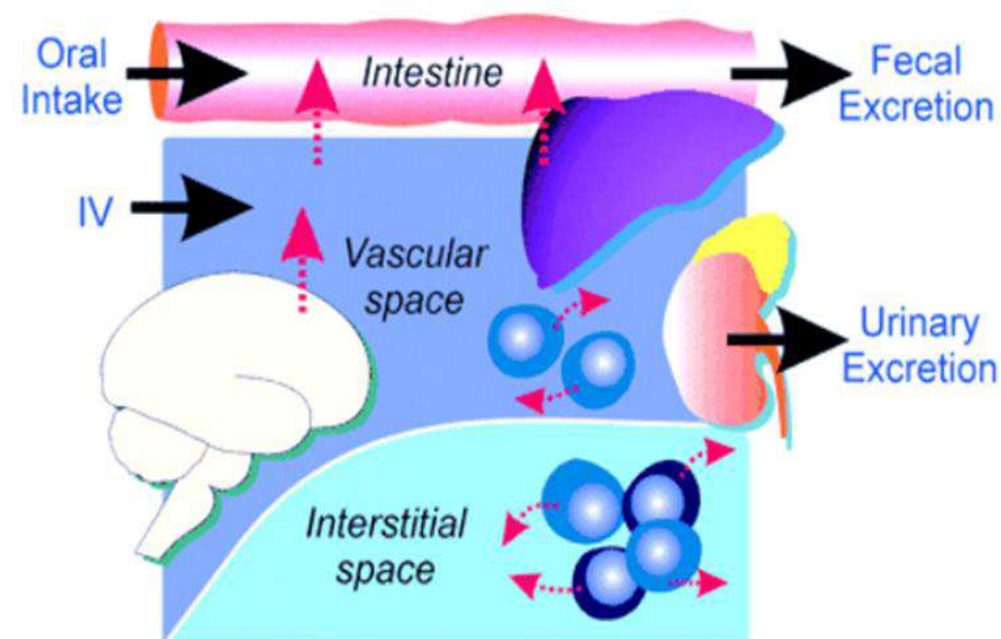
AJO (ALLIUM SATIVUM)

CYP3A4	FÁRMACOS		
SUSTRATOS	<u>Acetaminofen</u> Aldrin Alfentanil Amiodarona <u>Aminopirina</u> Amprenavir <u>Antipirina</u> Astemizol Benzfetamina Budesonida <u>Carbamazepina</u> <u>Celecoxib</u> Cisaprida Ciclofosfamida Ciclosporina Dapsona <u>Delavirdina</u> Digotixin Diltiazema <u>Diazepam</u>	Eritromicina <u>Etinilestradiol</u> Etoposida Flotamida Hidroxiarginina <u>Ifosfamida</u> <u>Imipramina</u> <u>Indinavir</u> <u>Lansoprazol</u> Lidocaína Loratadina Losartal Lovastatina Midazolam <u>Nelfinavir</u> Nicardipina Nifedipina <u>Omeprazol</u> Quinidina Rapamicina	Retinoico (Ácido) <u>Saquinavir</u> Esteroides Tacrolimos <u>Tamoxifen</u> <u>Taxol</u> Teniposida Tefenadina Tetrahidrocannabinol <u>Teofilina</u> Torenifen Triazolam <u>Trimetadona</u> <u>Troleandomicina</u> <u>Verapamil</u> <u>Warfarina</u> Zatocetron Zonisamida

CYP2C9	FÁRMACOS	
SUSTRATOS	<u>Ácido tietílico</u> <u>Celecoxib</u> <u>Diclofenaco</u> <u>Fenacetina</u> <u>Pentobarbital</u> <u>Fenitoína</u>	<u>Piroxicam</u> <u>Tenoxicam</u> <u>Tetrahydrocannabinol</u> <u>Tolbutamida</u> <u>Torsemina</u> <u>S- Warfarina</u>

SUSTRATOS DE GLUCOPROTEÍNA P

- Morfina, metadona , loperamida
- Carvedilol, aliskiren
- Dabigatran
- Digoxina
- Ciclosporina, tacrolimus
- Indinavir, saquinavir
- Atorvastatina, lovastatina, simvastatina
- Amitriptilina



Tomado de Lee & Gottesman,
J Clin Invest 101:287, 1998

CARDO MARIANO (sylibum marianum)

- Contiene:
- Flavoligninas : silimarina y silibilinas
- Flavonoides y esteroides



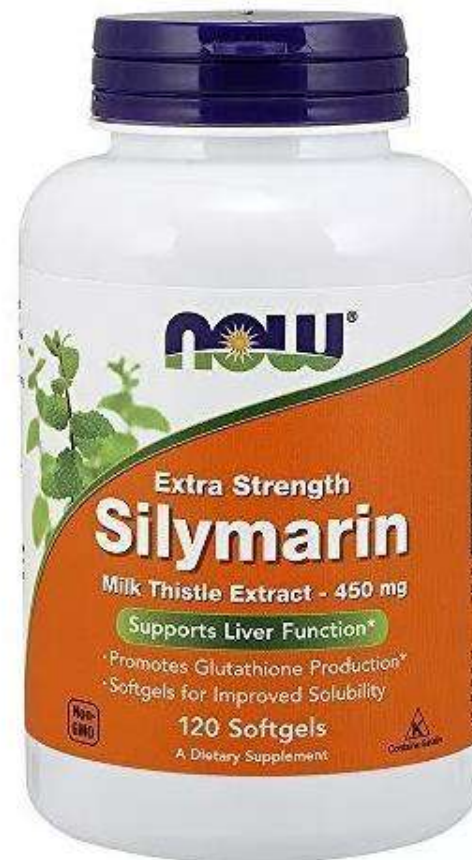
- Hepatoprotector
- Hipoglicemiante

CARDO MARIANO (sylibum marianum)

- In vitro : Inhibición CYP2d6, CYP2e1, CYP 3A4

- Estudios clínicos en humanos sanos:

En algunos no se ha demostrado afectación de las concentraciones de fármacos y en otros si, como es el caso de disminución de las concentraciones de metronidazol (posible inducción de CYP3A4 y glucoproteína p) , el caso del losartan con un aumento del área bajo la curva y disminución de las concentraciones del metabolito (Posiblemente por inhibición de CYP2C9)



Cúrcuma canadiense (Hydrastis canadensis L)

Contiene principalmente 3 alcaloides:

- La hidrastina
- Berberina
- Canadina



• Usos:

- Alteraciones gastrointestinales
- Resfriados
- Antifúngico
- Antibacteriano
- Antiprotozoario
- Hipolipemiente

Cúrcuma canadiense

In vitro se ha encontrado inhibición de CYP2C8, CYP2C9, CYP2d6, CYP3A4, CYP2E1.

En estudios con voluntarios sanos solo se ha encontrado inhibición de CYP3A4 y CYP2d6.

Metoprolol

Duloxetina

Imipramina

Paroxetina

Haloperidol

Aripiprazol

Risperidona

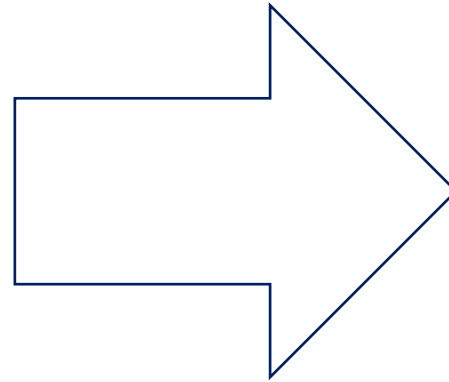
Tramadol



GINKGO BILOBA

Contiene compuestos flavónicos:

- Demencia
- Estados distímicos
- Enfermedad de Alzheimer
- Cefalea
- Hipoacusia moderada
- Actividad antiagregante



Hemorragias cerebrales, oculares
y postquirúrgicas.



GINKGO BILOBA

- En Microsomas hepáticos humanos se encontró inhibición potente de CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9
- Estudios clínicos en humanos han encontrado una importante inducción del CYP2C19 Y CYP2C9

Omeprazol, lanzoprazol

Amitriptilina

clopidogrel

Ciclofosfamida

Diazepam

Fenitoína

- Estar atentos con posibles interacciones con sustratos de CYP3A4
- Debido a que se ha descrito que el GB es un inhibidor del factor activador plaquetario puede interactuar con antiplaquetarios o anticoagulantes.



PANAX GINSENG

Usos

- Regula la presión arterial
- Inmunoestimulante
- hipolipemiante
- Hipoglicemiante
- Incrementa la secreción de insulina
- Regula la formación de glucógeno hepático.
- Inhibición de la agregación plaquetaria por medio de la regulación de niveles de GMPc y tromboxano a₂.
- Efecto estimulante en SNC

Efectos adversos reportados

- Hipertensión
- Mareo
- Dificultad para concentrarse
- Síndrome de Stevens-johnson
- Mastalgia



LA FAMILIA PANAX

Panax ginseng

Panax quinquefolium (Xiyangshen, American ginseng)

Panax notoginseng (Sanqi)

Panax japonicus (Japanese ginseng) .

- A) Ginseng fresco
- B) Ginseng blanco
- C) Ginseng rojo



PANAX GINSENG

- La Comisión E alemana aprueba el P. ginseng como un producto no recetado. Medicamento para su uso como un "tónico para el fortalecimiento en tiempos de fatiga y debilidad"
- En USA, es regulado como un suplemento dietario.
- Invima indicación como fitoterapéutico:
Agotamiento físico

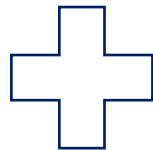


PANAX GINSENG

No modula la glicoproteína P en humanos

- P. ginseng y warfarina Interacción ?
- Se ha encontrado una leve inducción de CYP3A4 lo que sería importante seguir en los medicamentos que sean sustratos de esta y de estrecho margen terapéutico tales como ciclosporina, tacrólimus, carbamazepina, irinotecan Y sirólimus.

CARBAMAZEPINA



P. GINSENG



Ataxia
Mareo
Nauseas
Boca seca



HIERBA DE SAN JUAN (Hypericum
perforatum, St. JOHN'S WORT)

"Sobre una aparición"



HIERBA DE SAN JUAN (Hypericum perforatum, St. JOHN'S WORT)

Interacciones farmacodinámicas:

- IRSS
- Tramadol
- Omeprazol
- Linezolid
- Ondansetron
- Ritonavir
- Litio
- Meperidina
- Metadona
- Sibutramina



INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS ESTUDIADAS CON HYPERICUM PERFORATUM

Inducción cyp3a4

- Alprazolam
- Amitriptilina
- Atorvastatina
- Carbamazepina
- Ciclosporina
- Eritromicina
- Finasteride
- Indinavir
- Metadona
- Midazolam
- Nevirapina
- Nifedipino
- Omeprazol
- Anticonceptivos orales
- Simvastatina
- Verapamilo
- Zolpidem
- Warfarina



HYPERICUM PERFORATUM

Inducción de glicoproteína p

- Amitriptilina
- Ciclosporina
- Atorvastatina
- Digoxina
- Fexofenadina
- Metadona

Inducción e inhibición de CYP2c19

- Omeprazol
- Voriconazol
- Clopidogrel

KAVA (PIPER METHYSTICUM)

- Anestesia local
- Efecto aine
- Efecto hipnosedante



Reg. San. INVIMA MH2010-0001496

KAVA (PIPER METHYSTICUM)



Fig 1. Erythematous papules coalescing into plaques on left face (A) and right back (B).

KAVA (PIPER METHYSTICUM)

INVIMA Consulta Datos de Productos

Registro ☒ Clasificación ATC ☐

Grupo: HOMEOPATICOS Producto: Kava

☐ Por nombre del Producto ☐ Por Registro Sanitario ☒ Por Principio Activo Expediente:

La búsqueda por Principio Activo Se aplica únicamente a Medicamentos, Homeopáticos y Fitoterapéuticos

Por favor, introduzca la palabra que se muestra a continuación:

wk3b2

wk3b2 Nueva Imagen

Buscar Nueva Consulta

Para ver información detallada del producto, haga click en el número de expediente.

Queda enlistado 1 registros para el grupo HOMEOPATICOS Fecha/Hora sistema: 2018/10/28 19:04

Expediente	Principio Activo	Nombre del Producto	Registro sanitario	Estado del Registro
12422	PIPER METHYSTICUM (KAVA- KAVA) D3	COBALMIN	MH2010-0001496	Vigente

La agencia española la retiró desde el 2001 y se ha incluido en la orden ministerial del 28 de enero de 2004 que restringe la comercialización.

KAVA (PIPER METHYSTICUM)



Natrol Kava Kava 200 Mg Cápsulas, 30 Unidades
por Yaxa

\$ 56.777

36x \$ 1.577

7 vendidos



Kava Kava | Cápsulas De 700 Mg | Extracto De Piper
por Yaxa

\$ 84.777

36x \$ 2.354



Kava Kava 112 Cápsulas

\$ 94.990

Hasta 12x \$ 7.915 sin interés

Bogotá D.C.

KAVA (PIPER METHYSTICUM)

INTERACCIONES

Farmacocinética:

- In vitro y en animales: inhibición de múltiples citocromos y de la glucoproteína p
- Estudios clínicos solo se ha encontrado inhibición de CYP2E1

Cafeína

Dapsona

Acetaminofén

Teofilina

Farmacodinámicas:

- Sinergismo con depresores del SNC



VALERIANA OFFICINALIS

- Buen perfil de seguridad
- Efecto demostrado en el tratamiento del insomnio.
- 4 casos reportados de hepatotoxicidad



VALERIANA INTERACCIONES



Farmacodinámicas

- Depresores del sistema nervioso central

Farmacocinéticas

- Inhibición de CYP450 3A4

Verapamilo  valeriana  bloqueo AV de 1er grado

BIBLIOGRAFÍA



1. Timothy S. Tracy and richard L. Kingston. Herbal products. Toxicology and clinical pharmacology. Second edition. 2007.
2. Pastor a. Casañ v. Sanchez O. Riera T. Et al. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ra edición. 2011
3. *An. Sist. Sanit. Navar.* Interaction between medicines and medicinal plants, 2006; 29 (2): 233-252
4. Andrade A. Hendrix craig. Parsons t. Caballero B. Pharmacokinetic and metabolic effects of american ginseng (*panax quinquefolius*) in healthy volunteers receiving the HIV protease inhibitor indinavir. *BMC complementary and alternative medicine* 2008
5. Meenakshi R. Ramanathan. Scott R. Penzak. Pharmacokinetic drug interactions with panax ginseng. Springer international publishing switzerland 2016.
6. Zoe O. Brown-Joel, BS,a Erica S. Colleran, MD,b and Mary Seabury Stone. Inflammatory sebotropic reaction associated with kava kava ingestión. *JAAD Case Reports* 2018;4:437-9. 2352-5126
7. Kar Wah Leung and Alice Sze-Tsai Wong. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. Leung and Wong *Chinese Medicine* 2010, 5:20
8. Borrelli F. Capasso R and Izzo A. Garlic (*Allium sativum* L.): Adverse effects and drug interactions in humans. Review. Department of Experimental Pharmacology, University of Naples Federico II, Naples, Italy. 2007


Dra. Ana Maria Restrepo
Toxicóloga Clínica



**TOXICOLOGÍA
COLOMBIA**

GRACIAS

info@toxicologiacolombia.com
Fase I Clínica las Vegas / Consultorio 418 / Calle 2 Sur # 46 - 55
(305) 390 93 75 / 268 89 88



@toxicologiacolombia
Medellín - Colombia