

## Importancia de la farmacovigilancia en medicina herbaria

### Importance of pharmacovigilance in herbal medicine

Mabel Rosalía Gruszycki Kisiel, Alicia Lilián Tauguinas Pérez, Margarita Baez Carrizo, Daniel Andrés Alba Díaz, Ana Elena Gruszycki Kisiel

Universidad Nacional del Chaco Austral. Argentina.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** el uso de hierbas medicinales para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades es una práctica ancestral. A pesar del papel beneficioso y tradicional de las mismas en diferentes comunidades, hay que considerar que también pueden provocar reacciones adversas y toxicidad.

**Objetivo:** analizar las notificaciones sobre reacciones adversas de productos medicinales a base de hierbas durante el período 2010-2016 en la provincia del Chaco, Argentina.

**Métodos:** estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Se evaluaron las notificaciones de reacciones adversas a partir de los datos obtenidos de la ficha de Comunicación de Eventos Adversos por uso de Medicamentos Fitoterápicos, Productos Vegetales y/o Preparados de Drogas Vegetales, recibidas de farmacias y centros de salud de la provincia del Chaco, Argentina, como efectores periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

**Resultados:** se recibieron un total de 129 notificaciones, se observó un predominio de reacciones adversas por el uso de productos medicinales a base de hierbas en el sexo femenino y un considerable porcentaje de las mismas que incluyó a lactantes y niños, siendo el paico (*Chenopodium ambrosioides* L.) el más reportado en este grupo etario y sen (*Cassia angustifolia* Vahl.) en adultos. La mayoría de las reacciones adversas notificadas correspondieron a trastornos del sistema gastrointestinal. En cuanto a la intensidad e imputabilidad predominaron las leves y probables respectivamente.

**Conclusiones:** es primordial la vigilancia continua de las medicinas a base de hierbas para promover su uso seguro sobre todo en poblaciones vulnerables.

**Palabras clave:** farmacovigilancia; medicamentos herbarios; reacciones adversas; plantas medicinales.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Ever since ancient times medicinal herbs have been used to prevent and treat a variety of diseases. Despite the beneficial traditional role of medicinal herbs in various communities, their potential for causing adverse reactions and toxicity should also be borne in mind.

**Objective:** Analyze the reports of adverse reactions by herbal medicinal products issued from 2010 to 2016 in the province of Chaco, Argentina.

**Methods:** A descriptive cross-sectional retrospective study was conducted to evaluate the reports of adverse reactions received from pharmacies and healthcare institutions from the province of Chaco, Argentina, at the National System of Pharmacovigilance of the National Drug, Food and Medical Technology Administration (ANMAT). The study was based on official forms for the report adverse events caused by the use of phytotherapeutic drugs, plant products and/or plant drug preparations.

**Results:** A total 129 reports were received. Adverse reactions caused by the use of herbal medicinal products prevailed in the female gender, whereas a large percentage affected infants and children. Paico (*Chenopodium ambrosioides* L.) was the species most commonly reported in this age group and sen (*Cassia angustifolia* Vahl.) among adults. Most of the adverse reactions reported were gastrointestinal disorders. As to intensity and imputability, there was a predominance of mild and probable reactions, respectively.

**Conclusions:** Permanent vigilance of herbal medicines is crucial to promote their safe use, particularly in vulnerable populations.

**Keywords:** pharmacovigilance; herbal medicines; adverse reactions; medicinal plants.

---

## INTRODUCCION

En la actualidad, a pesar del avance alcanzado por la síntesis química, la medicina herbaria pone a disposición de la población un arsenal de sustancias biológicamente activas. Se estima que hasta el 80 % de la población mundial, principalmente en los países en desarrollo, depende de los medicamentos a base de plantas como una fuente primaria de atención médica.<sup>1-3</sup> El consumo mundial de medicinas herbarias es una práctica ampliamente extendida, por lo que, en términos de exposición de la población, es esencial identificar los riesgos asociados a su uso.<sup>4</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las medicinas herbarias incluyen a "hierbas, materiales herbarios, preparaciones herbarias y productos herbarios terminados".<sup>4</sup>

Una de las razones que explica el aumento del uso de medicinas herbarias es la percepción de que éstas son seguras y, a su vez, entre los consumidores existe un

---

concepto erróneo de que "natural" siempre equivale a "seguro".<sup>5</sup> Esta afirmación hace que, en ocasiones, los seguidores de esta práctica la recomienden como segura e inocua.<sup>6</sup> Sin embargo, algunas plantas medicinales son inherentemente tóxicas. Los eventos adversos hasta ahora reportados en relación a los productos herbarios son frecuentemente atribuibles a la calidad, eficacia, uso inadecuado y seguridad de las formulaciones "naturales" disponibles en el mercado.<sup>5</sup>

Las normas para los medicamentos a base de hierbas están siendo desarrolladas en todo el mundo, pero todavía no hay consenso sobre la forma en que deben adoptarse. En este contexto, la OMS elaboró las guías sobre la vigilancia de la seguridad de medicamentos herbarios en los sistemas de farmacovigilancia.<sup>5</sup> En la actualidad, la mayoría de los Estados Miembros reglamentan los productos herbarios, aunque siguen desarrollando, actualizando y aplicando nuevas normativas que se orientan a proteger la salud de los usuarios.<sup>7</sup>

A pesar del creciente interés en la seguridad de los medicamentos herbarios, son escasos los sistemas nacionales de vigilancia y evaluación de las reacciones adversas asociadas a los mismos.<sup>5</sup> La OMS define a la farmacovigilancia como "la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos."<sup>8</sup> Sus incumbencias se han extendido a "hierbas, medicamentos complementarios, productos hemoderivados y biológicos, vacunas y dispositivos médicos, errores de medicación, falta de eficacia y otros".<sup>8</sup> En Argentina, la ANMAT incluye en el Anexo 4 de la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, entre otros modelos de fichas, la notificación para hierbas.<sup>8</sup> Posteriormente se ha incluido en la Disposición 5358/2012 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia el formulario de notificaciones de eventos adversos por uso de medicamentos fitoterápicos, productos vegetales y/o preparados de drogas vegetales, destacándose la importancia de recolectar notificaciones de estos productos en pos de alcanzar un conocimiento más acabado de su perfil de uso y seguridad.<sup>9</sup>

Por lo general, los consumidores suelen ignorar cualquier asociación entre el uso de los medicamentos a base de hierbas y las reacciones adversas producidas, conduciendo a la escasa notificación de las mismas.<sup>10,11</sup> Esto ha llevado a una insuficiencia de datos científicos sobre la toxicidad y las posibles interacciones de las medicinas herbarias. Otras dificultades presentes son la falta general de información respecto de la composición química y toxicológica de las hierbas y la mala calidad de las notificaciones de los casos de reacciones adversas.<sup>11</sup> Por otra parte, las medicinas a base de hierbas se usan frecuentemente junto con otros medicamentos y es esencial comprender las consecuencias de dicho uso combinado y vigilar si se producen efectos adversos. Esto se puede lograr más fácilmente dentro de los sistemas de farmacovigilancia existentes.<sup>3,4</sup>

En Argentina, el Departamento de Farmacovigilancia se encuentra dentro de la estructura de la ANMAT y funciona como efector central del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Desde el 2000, la cátedra de Farmacología de la carrera de Farmacia de la Universidad Nacional del Chaco Austral, situada en la provincia del Chaco, es uno de los efectores periféricos del sistema referido.<sup>12</sup>

En muchos países se han reportado casos de toxicidad asociados al uso de medicinas a base de hierbas. Es necesario realizar investigaciones exhaustivas para garantizar la evaluación de toxicidad de estos productos que, junto a la farmacovigilancia activa, ayudarían a promover su uso seguro y a proteger la salud pública.<sup>13</sup> El objetivo del presente trabajo fue analizar las notificaciones sobre

reacciones adversas de productos medicinales a base de hierbas durante el período 2010-2016 en la provincia del Chaco, Argentina.

## MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo, transversal y descriptivo. Se evaluaron las notificaciones de reacciones adversas a partir de las Comunicaciones de Eventos Adversos por el uso de Medicamentos Fitoterápicos, Productos Vegetales y/o Preparados de Drogas Vegetales, recibidas de farmacias y centros de salud de la provincia del Chaco, Argentina, como efectores periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, de ANMAT, introducidas en la base de datos entre el 2010 y 2016. Se tomó como criterio de inclusión las notificaciones que contenían la información mínima necesaria para realizar la evaluación durante el período antes mencionado y como criterio de exclusión aquellas que no se habían podido evaluar por falta de datos y las que no cumplieron con la definición de reacción adversa propuesta por la OMS, las cuales quedaron archivadas como desestimadas.

Las variables de estudio fueron edad, sexo, clasificación Herbal ATC, gravedad, causalidad, y código de reacciones adversas. Toda la información fue cuantificada, analizada, codificada y procesada.

Se consideró como reacción adversa una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de una droga, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad o para modificar cualquier función fisiológica.<sup>4</sup>

Para el análisis de las notificaciones se utilizó la Guidelines for Herbal ATC classification<sup>14</sup> the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.

La causalidad se estableció según los criterios de *Uppsala Monitoring Centre* en probada, probable, posible, improbable, condicional y desestimada<sup>4</sup> y fueron evaluadas utilizándose el algoritmo de *Karch y Lasagna* modificado por *Naranjo y col.*<sup>8</sup> que establece, en función de cuatro criterios (secuencia temporal, plausibilidad biológica, efecto de retirada y reexposición), la probabilidad de que el evento adverso corresponda a una reacción adversa.

Para establecer la gravedad de la reacción adversa se clasificó en tres categorías leve, moderada y grave. Las reacciones adversas fueron codificadas y clasificadas según el Diccionario de Reacciones Adversas (*WHO Adverse Reaction Terminology WHO-ART*).<sup>15</sup> Los efectos adversos y/o tóxicos se compararon con datos bibliográficos. Para el procesamiento y análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva. Los resultados se procesaron en una hoja de cálculo y se presentaron en tablas y figuras.

Desde el punto de vista ético, la investigación tuvo como objetivo esencial el aspecto puramente científico, sin afectaciones del medio ambiente ni riesgos predecibles.

## RESULTADOS

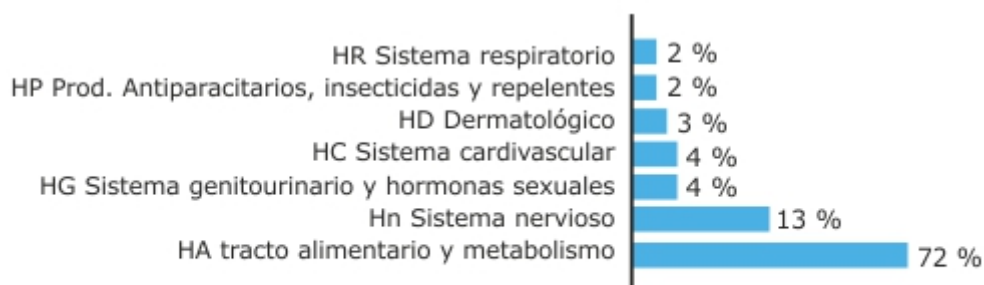
De un total de 129 notificaciones recibidas, 80 % (n= 103) implicó el uso de un producto vegetal único tal como se muestra en la tabla, 15 % (n= 20) la mezcla de dos o más y 5 % (n= 6) de medicamentos fitoterápicos.

**Tabla.** Distribución de las 10 hierbas medicinales más notificadas

Producto	n	%
<i>Chenopodium ambrosioides</i> L. (paico)	17	16,5
<i>Cassia angustifolia</i> Vahl (sen)	10	9,7
<i>Illicium verum</i> Hook. f. (anís estrellado)	8	7,8
<i>Matricaria recutita</i> L. (manzanilla)	6	5,8
<i>Peumus boldus</i> Molina. (boldo)	5	4,8
<i>Passiflora coerulea</i> Auct.	4	3,9
<i>Malva sylvestris</i> L. (malva)	4	3,9
<i>Pimpinella anisum</i> L. (anis verde)	3	2,9
<i>Psidium guajava</i> L. (guayaba)	3	2,9
<i>Aloysia polystachya</i> (Griseb.) Moldenke (burrito)	3	2,9
Otros	40	38,9
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>100</b>

En cuanto a la edad, el 36 % correspondió a niños y el resto involucró adultos. En la distribución por sexo se observó un predominio de las reacciones adversas en el sexo femenino con el 62 % de las notificaciones respecto del masculino.

En la fig 1, se observa la distribución de las hierbas medicinales de acuerdo al uso terapéutico según la clasificación anatómica terapéutica química de hierbas (Herbal ATC, según sus siglas en inglés), donde el 72 % correspondió al grupo HA (tracto alimentario y metabolismo) como el más notificado, 13 % al HN (sistema nervioso), 4 % al HG (sistema genito urinario y hormonas sexuales), 4 % al HC (sistema cardiovascular), 3 % al HD (dermatológico) y por último con el mismo porcentaje 2 % para HP (productos antiparasitarios) y HR (sistema respiratorio).



**Fig. 1.** Distribución de las hierbas medicinales de acuerdo al uso terapéutico (Clasificación Herbal ATC).

Con respecto a la gravedad, predominaron las reacciones adversas leves con un 49 %, el resto se dividió en porcentajes similares entre moderada 25 % y grave

26 % y en cuanto a la causalidad, fueron clasificadas como probable 47 %, seguida de las posibles 46 % y las improbables 7 %.

Las reacciones adversas, tal como se muestra en la fig 2, afectaron mayoritariamente al sistema gastrointestinal (52 %), seguidas por el Sistema Nervioso Central y Periférico (13 %), generales de todo el organismo (10 %), del metabolismo y nutrición (10 %), de la piel y apéndices (5 %), cardiovasculares generales (5 %) y las demás en menor proporción.

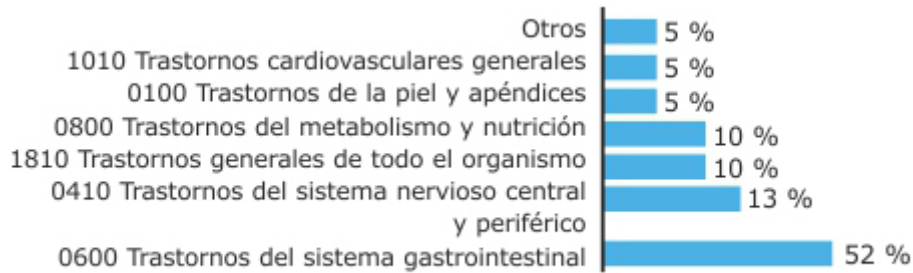


Fig. 2. Reacciones adversas según el sistema afectado.

## DISCUSIÓN

Al analizar los resultados de las notificaciones de reacciones adversas relacionadas al uso de hierbas medicinales, se observaron algunas similitudes con otros estudios realizados. Muchos especialistas en el tema, afirman que el consumo de medicina herbaria es una práctica no recomendada para los niños.<sup>6</sup> Según el estudio de Marinoff y col. las intoxicaciones por plantas medicinales afectan principalmente a lactantes y niños entre uno y cinco años, constituyendo el grupo más propenso y vulnerable.<sup>16</sup> En comparación con los adultos, los niños pueden ser particularmente susceptibles a los efectos de las variaciones de dosis en virtud de su menor tamaño y diferente capacidad para desintoxicar productos químicos, tal lo expresado por Woolf.<sup>17</sup> En este estudio, se pone de manifiesto que al analizar los grupos etarios involucrados, un considerable porcentaje de notificaciones incluyó lactantes y niños de hasta cinco años, observándose sin embargo que la cantidad de estos reportes fue disminuyendo en los últimos años del periodo estudiado. Esto se atribuye, probablemente, a las tareas de concientización por parte de los profesionales de salud hacia la población, respecto de los problemas de toxicidad de algunas especies vegetales asociadas con su uso. En lo que se refiere al sexo, los hallazgos de esta investigación coinciden con otros trabajos publicados<sup>6,18</sup> donde se observó que el sexo femenino estuvo más relacionado con efectos adversos a medicamentos de síntesis química y de productos naturales, en concordancia con los resultados de este estudio donde hubo un mayor número de reportes de reacciones adversas en el sexo femenino respecto del masculino. El sexo es considerado un factor que puede estar relacionado con una mayor frecuencia de aparición de efectos adversos. Se ha detectado un número mayor de reacciones adversas en las mujeres que en los varones y se sabe que la cinética de algunos fármacos puede resultar modificada por el sexo, entre otros.<sup>19</sup>

De acuerdo con la clasificación Herbal ATC, casi las tres cuartas partes de las notificaciones de plantas medicinales involucradas en las reacciones adversas correspondieron al grupo que actúa a nivel del tracto alimentario y metabolismo (HA). Dentro del mismo su distribución se relacionó en su gran mayoría con drogas para desórdenes de la función gastrointestinal y laxante, en concordancia con el

estudio realizado por Scarpa, respecto del uso de las plantas medicinales en el noroeste argentino, donde éste observó que la población criolla las utiliza principalmente para enfermedades del tracto digestivo,<sup>20</sup> lo que explica probablemente el mayor número de notificaciones relacionadas a este grupo. Luego en segundo lugar, el grupo de las que actúan en el sistema nervioso (HN) y dentro del mismo los psicolépticos y, en menor proporción, las que actúan en el sistema genito urinario y hormonas sexuales (HG), principalmente diuréticos. Con igual porcentaje las del sistema cardiovascular (HC), en donde se reportaron plantas usadas como agentes reductores de lípidos y los demás grupos en menor proporción.

La gravedad tuvo un comportamiento predominante hacia las reacciones adversas leves en coincidencia con lo referenciado por Ávila.<sup>21</sup> Sin embargo, en niños se reportaron algunos efectos adversos y/o tóxicos graves por el uso de paico (*Chenopodium ambrosioides* L.)<sup>22,23</sup> y anís estrellado (*Illicium verum* Hook. f.)<sup>22,24</sup> en infusiones, notificándose incluso convulsiones. Además, se notificaron mezclas de dos y tres hierbas que incluyeron anís verde (*Pimpinella anisum* L.) en combinaciones diferentes con yerba del lucero (*Pluchea sagittalis* (Lam.) Cabrera), paico (*C. ambrosioides*), yerba del pollo (*Alternanthera pungens* Kunth) y poleo (*Lippia turbinata* Griseb), la mayoría conocidas por sus principios activos nocivos.<sup>16</sup> Considerando que una sola planta medicinal puede tener cientos de componentes naturales, una mezcla alcanzaría varias veces ese número, constituyendo de este modo, un riesgo potencial y real de intoxicación en casos de existir uso no controlado de su ingesta, sobre todo en niños.

En la población adulta la mayoría de las reacciones adversas fueron moderadas y/o leves, notificándose dolores cólicos abdominales por sen (*Cassia angustifolia* Vahl.)<sup>25</sup> como la más notificada, seguida por boldo (*Peumus boldus* Molina)<sup>26,27</sup> reportándose vómitos, diarrea y dolor abdominal. Por otra parte, para los medicamentos herbarios terminados, las reacciones adversas notificadas fueron leves.

Con respecto a la causalidad, este estudio concuerda con otros trabajos similares, donde las reacciones adversas clasificadas como probable son las más frecuentes<sup>6,28</sup> aunque solo con un porcentaje superior al 1 % en relación a las posibles. Estos resultados coinciden con los encontrados por Santos<sup>29</sup> en Matanzas, en un estudio similar sobre un período de cinco años.

Más de la mitad de las reacciones adversas produjeron trastornos a nivel del tracto gastrointestinal, lo que coincide con los hallazgos de Ruiz y otros.<sup>28</sup>

Según informes de la OMS, el conocimiento actual de la epidemiología de las reacciones adversas a los medicamentos herbarios, así como la frecuencia de ocurrencia y las causas asociadas a éstas, es muy limitado.<sup>4</sup> En Argentina, la notificación de reacciones adversas por el uso de medicamentos a base de plantas es baja. Por lo tanto, resulta esencial vigilar e identificar los riesgos, especialmente cuando éstos son utilizados por poblaciones vulnerables, promoviendo de esta forma su uso seguro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front. Pharmacol.* 2014. [citado 7 feb 2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/sci-hub.io/10.3389/fphar.2013.00177>

2. Yogyata SP, Vijay DW. Herbal Medicines and Nutritional supplements used in the treatment of Glaucoma: A Review. RJPBCS. 2012. [citado 20 feb 2016]; 3(1): 331-9. Disponible en: [http://www.rjpbc.com/pdf/2012\\_3\(1\)/42.pdf](http://www.rjpbc.com/pdf/2012_3(1)/42.pdf)
3. Mazzari AL, Prieto JM. Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions. Front. Pharmacol 2014;5(162):1-12. Disponible en: <http://www.frontiersin.org/journal/10.3389/fphar.2014.00162/abstract>
4. World Health Organization. WHO Guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva WHO. 2004 [citado nov 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting\\_Guidelines.pdf](http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf)
5. Awodele O, Daniel A, Popoola TD, Salami EF. A study on pharmacovigilance of herbal medicines in Lagos West Senatorial District, Nigeria. JRS in Med. 2013 [citado mar 2016]; 205-17. DOI 10.3233/JRS-130604.
6. García AJ, Avila Y, Alonso L, López P, Ruiz AK, Morón F. Reacciones adversas reportadas por consumo de productos naturales en Cuba durante 2003 y 2007. Rev Cubana Plant Med. 2009. [citado nov 2012]; 14(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962009000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962009000100002)
7. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Hong Kong China. 2013. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21201es/s21201es.pdf>
8. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. A.N.M.A.T. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. 2009. Buenos Aires: A.N.M.A.T.; 2009 [citado 15 feb 2016]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmaco/GUIA\\_BPFV.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmaco/GUIA_BPFV.pdf)
9. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Informe anual 2012 del Departamento de Farmacovigilancia. 2012 [citado 6 feb 2016]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Informe\\_2012.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Informe_2012.pdf)
10. Shaw D, Ladds G, Duez P, Williamson E, Chan K. Pharmacovigilance of herbal medicine. J Ethnopharmacol. 2012; 140(3):513-8.
11. Neergheen-Bhujun VS. Underestimating the Toxicological Challenges Associated with the Use of Herbal Medicinal Products in Developing Countries. Biomed Res Int. 2013;2013:804086. doi: 10.1155/2013/804086. Epub 2013 Sep 19.
12. Raynor DK, Dickinson R, Knapp P, Long AF, Nicolson DJ. Buyer beware? Does the information provided with herbal products available over the counter enable safe use? BMC Medicine. 2011;9(94). doi: 10.1186/1741-7015-9-94.
13. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. Efectores Periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia Año 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gob.ar/listados/Listado\\_efectores\\_perifericos\\_FVG.pdf](http://www.anmat.gob.ar/listados/Listado_efectores_perifericos_FVG.pdf)
14. Zhou J, Ouedraogo M, Qu F, Duez P. Potential genotoxicity of traditional Chinese medicinal plants and phytochemicals: an overview. Phytother Res. 2013;27(12):1745-55. doi: 10.1002/ptr.4942



15. The Uppsala Monitoring Centre. Guidelines for Herbal ATC Classification. Uppsala, Sweden. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2004.
16. WHO International monitoring of adverse reactions to drugs: adverse reaction terminology. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 1992.
17. Marinoff M, Martínez J, Urbina M. Precauciones en el empleo de plantas medicinales. BLACPM. 2009 [citado 16 abr 2016];8(3):184-7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/856/85611774014.pdf>
18. Woolf AD. Herbal Remedies and Children: Do They Work? Are They Harmful? Pediatrics. 2003;112(1 Pt 2):240-6.
19. Jiménez G, Debesa F, González B, Ávila J, Pérez J. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia; seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm. 2006 [citado 11 sept 2016];40(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152006000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000100002)
20. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 18 aed. Madrid. Editorial Médica Panamericana. 2010.
21. Scarpa G. Medicinal plants used by the Criollos of Northwestern Argentine Chaco. J Ethnopharmacol. 2004;91(1):115-35.
22. Ávila J, Jiménez G, González B, Morón F, Fernández R. Reacciones adversas a medicamentos herbarios y otras formas de medicina natural y tradicional en Cuba durante 2001-2004. Rev Cubana Plant Med. 2008 [citado 21 jul 2016];13(1). Disponible [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962008000100003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000100003)
23. Alonso J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. 1aed. Buenos Aires, Argentina. Editorial Corpus; 2008.
24. Tisserand R, Young R. Essential Oil Safety. A Guide for Health Care Professionals. 2aed. Editorial Elsevier; 2014.
25. Wang GW, Hub WT, Huang BK, Qin LP. Illicium verum: A review on its botany, traditional use, chemistry and pharmacology. J Ethnopharmacol. 2011;136(1):10-20.
26. Mangmeesri P, Wongsuphasawat K, Gritsanapan W, Viseshsindh W. Laxative effectiveness of cassia angustifolia in thai constipated patients. Thai J. Pharm. Sci. 2013;38(Suppl).
27. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment Report on Peumus Boldus Molina, Folium. London. 2009.
28. Ribeiro RJ, Silvestre C, Duarte C. Hidden Risks of Alternative Medicines: A Case of Boldo-Induced Hepatotoxicity. Journal of Dietary Supplements. 2016:1-5.

29. Ruiz A, García A, Jiménez G, Alfonso I, Pérez B, Carrazana A. Farmacovigilancia de fitofármacos y apifármacos en Cuba durante 2006-2010. Rev Cubana Plant Med. 2013. [citado 21 Agos 2016]; 18(2): 173-186. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102847962013000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962013000200002)

30. Santos L, Perdomo J, González E. Comportamiento de las reacciones adversas reportadas por productos naturales. Matanzas 2003-2008. Rev Med Electrón. 2009 [citado 21 Agos 2016]; 31(6). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S168418242009000600001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242009000600001)

Recibido: 16 de diciembre de 2016.

Aprobado: 5 de enero de 2017.

*Mabel Rosalía Gruszycki Kisiel.* Universidad Nacional del Chaco Austral. Argentina.  
Correo electrónico: [farmacol@uncaus.edu.ar](mailto:farmacol@uncaus.edu.ar)