

## Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen 28  
Volume

Número 1  
Number

Enero, Marzo 2005  
January-March

*Artículo:*

¿Qué se auto-administra su paciente?:  
Interacciones farmacológicas de la  
medicina herbal

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

## ¿Qué se auto-administra su paciente?: Interacciones farmacológicas de la medicina herbal

Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez,\* Dr. Eduardo Nuche-Cabrera,\*\* Dr. Mauricio Téllez-Isaías\*\*

\* Médico Especialista en Anestesiología. Medicina del Dolor y Paliativa. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

\*\* Médico Especialista en Anestesiología. Subespecialista en Medicina del Dolor. Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología. Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

Solicitud de sobretiros:  
Dr. Alfredo Covarrubias G.  
alfredocov@yahoo.com

Recibido para publicación: 19-07-04  
Aceptado para publicación: 26-07-04

### RESUMEN

El hombre, desde su origen ha tenido la necesidad de combatir las enfermedades; la primera herramienta empleada para estos fines fueron las plantas. Con el desarrollo de la medicina la utilización de las plantas fue quedando en el olvido hasta el grado de considerarlas inofensivas. Sin embargo, las tendencias de salud de mediados de los sesenta y principios de los setenta retomaron a las plantas y las incluyeron como suplementos medicinales. Las interacciones farmacológicas descritas para este grupo resultaron en la necesidad de crear organismos de salud que se encargaran de regularlas. Las ventas de hierbas medicinales en EUA en 1996 se estimaron en \$1.2 miles de millones de dólares. Actualmente, es una industria más aceptada por la población general, lo que genera la necesidad de comprender las interacciones farmacológicas que se pueden presentar con fármacos que se emplean en cualquier rama de la medicina.

**Palabras clave:** Plantas, suplementos medicinales.

### SUMMARY

*Since its origins, mankind has had the need to cure disease; plants were obviously the first option for this goal. The development of medicine drove the use of herbs to oblivion, even to the point of considering them harmless. However, trends in health beginning in the mid-sixties and early seventies retook herbal medicine and started using herbs as medicine supplements. Herb-drug interactions described subsequently led to the need for government health agencies in charge of regulating this situation. In 1996, the sales of herbal medicine products in the USA were estimated at 1.2 billion dollars. Nowadays, this industry has gained even more acceptance by the general public. This is why a better understanding of interactions between herbs and drugs used in the various areas of medicine is much needed.*

**Key words:** Plants, medicine supplements.

### INTRODUCCIÓN

Por estricta definición botánica, una hierba es "una planta productora de semillas de forma anual, bienal o perenne; la cual no desarrolla un tejido leñoso persistente y que muere al final de temporada de crecimiento"<sup>(10)</sup>, otra definición de hierba es "una planta o parte de una planta la cual es valo-

rada por sus propiedades medicinales, sabor o cualidades aromáticas"<sup>(10)</sup>; quizá esta última definición esté más cercana a la concepción popular.

La medicina herbal se define como "un producto derivado de una planta el cual es utilizado con fines terapéuticos"<sup>(9)</sup>. La medicina herbal incluye un gran espectro de sustancias, las cuales comprenden desde el té hecho en casa de

plantas recolectadas con fines medicinales hasta productos medicinales que tienen que ser aprobados por organismos de regulación gubernamental para su venta<sup>(14)</sup>.

Por lo menos cerca de 122 sustancias químicas diferentes se han descrito como agentes farmacológicos importantes utilizados en países desarrollados. En las farmacopeas de los países desarrollados el 25% de los fármacos son sustancias que primeramente fueron aisladas de plantas y 25% más son modificaciones de sustancias químicas que primeramente fueron descubiertas en plantas<sup>(13)</sup>.

Los problemas potenciales asociados a las medicinas herbales en el período peri-operatorio incluye: (1) que el paciente no informa al personal de salud sobre el uso de medicina herbal, (2) la interacción que existe entre las medicinas herbales y fármacos convencionales y (3) los efectos asociados que presentan las medicinas herbales que son desconocidos por los médicos. Estos puntos deben ser considerados cuidadosamente por los anestesiólogos y cirujanos encargados de un paciente durante el período peri-operatorio<sup>(14)</sup>.

## HISTORIA

Desde su origen el hombre siempre ha sufrido de enfermedades, centrando parte de sus esfuerzos en tratar de combatir las. Entre las cosas que el hombre primitivo utilizaba para sus curaciones se pueden citar algunas plantas silvestres<sup>(2)</sup>. La evidencia más cercana del uso de hierbas con fines curativos por humanos data del período del hombre de Neanderthal (hace 40,000 a 70,000 años)<sup>(1,3)</sup>. En el período Neolítico (10,000 a 7,000 a.C.), las plantas cultivadas pudieron ser consideradas como medicinales, pero se desconoce sobre si reconocieron en esta época sus propiedades curativas<sup>(3)</sup>.

En Egipto, el papiro de Ebers hace referencia a más de 700 recetas, las cuales incluyen ingredientes como el opio, el aceite de ricino y la estrocnina. La medicina mesopotámica (2,100 a 1,250 a.C.) contaba dentro de su arsenal terapéutico con plantas, minerales y vísceras de animales. Los hindúes tenían escuelas de medicina y contaban con cerca de 700 drogas provenientes de las plantas<sup>(2)</sup>.

En México, el clima favorecía el crecimiento de muchas especies vegetales que tuvieron gran importancia para los sanadores aztecas. Moctezuma tenía un vivero real de plantas medicinales que abastecía de éstas a todo su imperio. Entre ellas se encontraban narcóticos, hongos alucinógenos, peyote, remedios para la diarrea, abortivos y ungüentos para enfermedades de la piel. Los incas empleaban remedios vegetales, especialmente polvo de la corteza de quina de utilidad contra el paludismo<sup>(3)</sup>, hojas de coca que utilizaban como calmantes y también como estimulantes<sup>(4)</sup>. Otras plantas utilizadas en estas latitudes era la belladona, la ipecacuana, el curare y muchas otras que aún se encuentran en nuestra farmacopea<sup>(3)</sup>.

En los Estados Unidos la historia de la medicina herbal comienza en etapas tempranas de la colonia, cuando la salud era proporcionada por mujeres en su domicilio. Durante el siglo XIX se prefieren los métodos científicos para la elaboración de fármacos, tanto en Europa como en América. Inicialmente se preparaban remedios botánicos en casa y posteriormente se suministraban estos medicamentos en sitios destinados para este fin<sup>(1,5)</sup>.

En la década de los 60 debido a la preocupación sobre los efectos iatrogénicos de la medicina convencional, el interés en la medicina herbal toma nuevas fuerzas. En 1974 la OMS instó a los países en vías de desarrollo a utilizar la herbolaria para "satisfacer las necesidades que no han sido alcanzadas por los sistemas modernos". En 1992 surge la Oficina para Medicina Alternativa de los Institutos de Salud (Bethesda, EUA). En 1993 la Food and Drug Administration (FDA) se dio a la tarea de examinar los productos y suplementos herbales, esto generó una respuesta negativa de la población y en 1994 se creó el Acta sobre Suplementos Dietéticos y Educación para la Salud (DSHEA), en ésta los productos y suplementos herbales no deben demostrar su eficacia o seguridad, en caso de demostrar ser inseguros pueden ser retirados del mercado. En contraste, países como Alemania, Canadá, Francia y el Reino Unido tienen mecanismos más estrictos para la regulación de los productos y suplementos herbales<sup>(1,3,4,9)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Debido a la dificultad para estimar la prevalencia con respecto al empleo de la medicina herbal, varios estudios han concluido que ésta oscila del 3% al 93% en la población de Estados Unidos<sup>(6,7)</sup>, otros estudios registran una prevalencia de 32% al 37%<sup>(12)</sup>. Se calcula que 80% de la población mundial confía en la medicina herbal para el cuidado de sus necesidades de salud<sup>(5)</sup>. Un estudio realizado en Australia reveló que el 12% de 3,000 pacientes habían utilizado remedios herbales<sup>(11)</sup>. En Alemania la medicina herbal forma parte integral de la cultura social de salud<sup>(13)</sup>, los médicos alemanes son los que prescriben remedios herbales<sup>(9)</sup> y miles de recetas son prescritas cada año en este país<sup>(13)</sup>.

En la última década el uso de medicamentos herbales en EUA se ha incrementado en 450%<sup>(57)</sup>. La cantidad de dinero empleada en remedios medicinales es considerablemente alta; en 1996 se gastaron \$1.2 miles de millones de dólares con este fin y se estima que esta industria crece 20% cada año<sup>(1)</sup>. En 1998 las ventas en EUA de medicamentos herbales fue de \$4 miles de millones de dólares. Para el año 2000 se estimó un gasto de \$5 miles de millones de dólares<sup>(9)</sup>.

Se calcula que del 22 al 66% de los pacientes que se someten a un procedimiento quirúrgico de forma electiva consumen algún tipo de remedio o medicamento herbal. En un

estudio 57% de los pacientes que consumían de forma regular remedios o medicamentos herbales fueron mujeres, 59% caucásicas, 73% con un grado universitario, 72% no fumadoras y 58% con un ingreso anual mayor de \$100,000 dólares. En las historias clínicas el consumo de remedios o medicamentos herbales sólo está documentado en 17% de los casos que se someterán a algún procedimiento quirúrgico<sup>(57)</sup>.

### EL INTERÉS DE LOS PACIENTES POR LA MEDICINA HERBAL

Existen varias razones por las cuales la gente emplea la medicina herbal<sup>(1,9)</sup>. Desde los problemas políticos de la década de los sesenta con respecto a la regulación de la medicina herbal hasta tendencias filosóficas que pregonan el regreso a la “medicina de la tierra”<sup>(9)</sup>. En cuestionarios utilizados con este fin frecuentemente el empleo de este tipo de terapia es referido como la sensación de tomar el control sobre su situación de salud, lo cual explica el porqué muchas de las personas que toman plantas medicinales tengan una afección crónica o incurable, de estas afecciones las que presentan mayor consumo de productos herbales son el cáncer, la diabetes mellitus, la artritis y el SIDA<sup>(1,5,7,8)</sup>. En el Reino Unido se reporta que el empleo de la medicina complementaria y alternativa está incrementando para el caso de condiciones alérgicas y asma<sup>(49)</sup>. En estos casos la creencia común es que la medicina convencional les ha fallado. La información obtenida en varios cuestionarios aplicados revela que cuando los remedios herbales se toman en un evento agudo, como lo es un resfriado o picadura de abeja, es debido a que la atención médica profesional no es disponible, es demasiado costosa, consumía tiempo o era demasiado inconveniente<sup>(1,5,7,8)</sup>.

### ¿NATURALMENTE SEGUROS?

Debido a las necesidades económicas de la población a nivel mundial la práctica de la auto-medicación, no es algo nuevo. De igual forma, es menor la capacidad para la adquisición de medicamentos sin una receta médica; por ello, la búsqueda de nuevas formas para obtener la curación sin necesidad de asistencia médica se incrementa día a día.

En EUA la admisión hospitalaria a las salas de urgencia por causa de reacciones adversas por plantas medicinales de origen asiático es del 0.2% de los pacientes<sup>(49)</sup>. En la consulta familiar los pacientes reportan reacciones adversas por medicamentos herbales, su documentación es difícil ya que puede ser por remedios hechos en casa o por medicamentos no controlados que contienen plantas medicinales. Esta es la causa por la cual la FDA ha incrementado la farmacovigilancia a este tipo de medicamentos. La causa principal de consulta a los médicos familiares son las reacciones dermatológicas que se presentan con la aplicación de medicamen-

tos herbales que oscilan desde una dermatitis por contacto hasta síndrome de Stevens-Johnson<sup>(49)</sup>.

### HIERBAS MEDICINALES MÁS COMUNES

#### Equinacea

Varias partes de esta planta han sido utilizados por los nativos americanos desde el año de 1600. Es derivada de una o más de tres especies (*Echinacea angustifolia*, *Echinacea pallida* y *Echinacea purpurea*). Es actualmente una de las plantas más vendidas en los Estados Unidos<sup>(15)</sup>. Las partes de la planta que se utilizan con mayor frecuencia son aquellas que crecen por arriba del suelo. Los extractos de equinacea contienen flavinoides, polisacáridos, alquilamidas, ácido glicósido-quirácico y poliactilenos<sup>(13,15)</sup>. Se cree que la actividad estimulante inespecífica del sistema inmunológico se debe a la actividad de los polisacáridos, alquilamidas y ácido quirácico<sup>(15)</sup>. Se ha postulado que la equinacea favorece la fagocitosis con la resultante activación inmunitaria no específica. Estudios realizados *in vitro* y estudios animales han demostrado que la equinacea modula a la activación de las citocinas, además que activa a los macrófagos y a las células “natural killers” o células NK<sup>(16,17)</sup>.

La equinacea se emplea para: (1) el tratamiento y prevención de enfermedades virales, bacterianas y micóticas (especialmente infecciones del tracto respiratorio superior), (2) el tratamiento de heridas y úlceras crónicas, (3) el tratamiento de artritis crónica y (4) disminuye los efectos adversos de los agentes quimioterapéuticos<sup>(15)</sup>.

Un meta-análisis (Cochrane Review) con respecto a la disminución de la incidencia de infecciones del tracto respiratorio en pacientes que consumen equinacea no son estadísticamente concluyentes por variaciones en la heterogeneidad de los estudios incluidos<sup>(18)</sup>. Sin embargo otros estudios han demostrado que: (1) posee cierta utilidad en la prevención del resfriado común<sup>(14)</sup>, y (2) que favorece la disminución en la duración y severidad de las infecciones del tracto respiratorio superior<sup>(13,19)</sup>. La evidencia actual sugiere que la equinacea puede reducir la duración y severidad de las infecciones del tracto respiratorio superior, pero no es de utilidad como profilaxis<sup>(15)</sup>.

La equinacea parece tener un perfil favorable con respecto a sus efectos adversos<sup>(13)</sup>. A pesar de que las preparaciones contienen alcaloides pirosolidínicos<sup>(20)</sup> la toxicidad hepática es improbable debido a que estos alcaloides son estructuralmente diferentes de aquellos que tienen toxicidad hepática conocida<sup>(15)</sup>. Los efectos adversos incluyen: sabor desagradable, malestar gastrointestinal, cefalea y mareo. Se encuentra contraindicada en aquellos pacientes con una enfermedad autoinmune (Ej.: SIDA, Lupus eritematoso, pacientes con terapia de inmunosupresión)<sup>(15)</sup>.

Aparentemente la equinacea no interactúa con los fármacos convencionales; sin embargo no se recomienda su empleo junto con medicamentos que tiene hepatotoxicidad conocida como esteroides anabólicos, amiodarona, metotrexate o ketoconazol<sup>(20)</sup>, sin embargo no existen reportes de estas interacciones en la literatura<sup>(14)</sup>.

### Ajo

El ajo (*Allium sativum*) ha sido utilizado por miles de años para dar sabor a la comida y por sus propiedades medicinales. Se ha propuesto que es benéfico en infecciones, tumores, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y aterosclerosis<sup>(14)</sup>. Existe un interés creciente por su actividad antihipercolesterolemia y antihipertensiva. Las propiedades medicinales del ajo son mediadas por compuestos sulfúricos que contienen cisteína<sup>(21)</sup>.

Los efectos antihipertensivos del ajo son de corta duración (< de 2 h en estudios animales). En un meta-análisis con 415 pacientes, se observó que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica sufrieron una reducción<sup>(22)</sup>. Sin embargo no existe suficiente evidencia en la cual se demuestren los efectos antihipertensivos del ajo para su aplicación en la clínica<sup>(14,23)</sup>.

La alicina es un tiosulfato que se forma cuando el bulbo del ajo es aplastado, e inhibe a la 3-hidroxi-3-metil-glutarilo coenzima A reductasa (HMG-CoA), esta enzima ha demostrado ser importante en la biosíntesis del colesterol en estudios *in vitro*. Varios meta-análisis han demostrado cierta disminución en los niveles de colesterol en comparación con grupo placebo<sup>(23-25)</sup>.

Los efectos adversos del ajo incluyen náusea (6%), hipotensión (1.3%) y alergia (1.1%). Se ha encontrado que la alicina tiene capacidad para inhibir la agregación plaquetaria. El ajo favorece el sangrado, además de que existe evidencia sobre presencia de sangrado quirúrgico inesperado en cirugía esofágica y plástica. En los casos de sangrado quirúrgico inesperado no se encontraron alteraciones en tiempos de coagulación o tiempos de sangrado<sup>(26,27)</sup>.

La asociación del ajo con el alargamiento en el tiempo de protrombina aún no es clara; lo que sí ha sido reportado es el incremento en el Radio Normalizado Internacional (INR) cuando es empleada en combinación con warfarina, por lo que debe ser evitado en pacientes tratados con este fármaco<sup>(20,26)</sup>. También debe evitarse en pacientes en terapia con aspirina o antiinflamatorios no esteroides (AINES), y esto es debido a que incrementa la actividad antiplaquetaria<sup>(20,26,36)</sup>. Debido a su efecto hipoglucemiante demostrado en humanos, no debe ser empleado en pacientes que consumen hipoglucemiantes orales<sup>(11,14)</sup>.

### Ginseng

El ginseng es la hierba más vendida en el mundo y la más cara. Existen tres subespecies principales de ginseng: (1) *Panax ginseng*, *Panax pseudoginseng* y (3) *Panax quinquefolius*. El *panax ginseng* es el que más se emplea en las formulaciones. Su actividad biológica es debida a un ginsenósido que es un esteroide glicosilado<sup>(20)</sup>. El ginseng ha sido empleado en la medicina tradicional china por sus efectos tonificantes, vigorizantes y diuréticos. Otros efectos propuestos son la inmunomodulación, mejoría del estado de ánimo, incremento en la vitalidad e hipoglicemia<sup>(20)</sup>.

Se ha propuesto que su efecto sobre el estado de ánimo se debe al incremento sobre la síntesis de glucocorticoides. El efecto hipoglucemiante se ha relacionado al incremento en el número de los receptores de insulina y a la mayor liberación de insulina, estos efectos han sido asociados al ginsenósido Rb2<sup>(14)</sup>.

Los efectos adversos del ginseng son puramente anecdóticos e incluyen: hipertensión, nerviosismo e insomnio, exantema, sangrados transvaginales y mastalgia<sup>(14)</sup>.

Pese a que los mecanismos de interacción farmacológica no son claros se recomienda evitar su empleo en pacientes con warfarina, heparina, aspirina y AINES<sup>(20,36)</sup>.

### Ginkgo biloba

El ginkgo biloba es considerado un fósil viviente, se ha actualizado para fines ornamentales y medicinales<sup>(20)</sup>. El extracto de ginkgo posee varios flavinoides, terpenoides, así como ácidos orgánicos, que se cree proporcionan protección a las paredes vasculares y sobre las células nerviosas, actuando como radical libre, además de inhibir los factores de activación plaquetaria<sup>(28)</sup>. Puede además disminuir la agregación eritrocitaria y la viscosidad sanguínea<sup>(11,14)</sup>.

Se utilizan 120 mg/día de ginkgo biloba para el tratamiento del déficit cognitivo como el que ocurre en la enfermedad de Alzheimer y la demencia en la enfermedad cerebral por múltiples infartos. En Alemania está aprobado para el tratamiento de demencia<sup>(29)</sup>. Varios meta-análisis concluyeron que mejora la capacidad de concentración y la memoria en pacientes con insuficiencia cerebral. Un segundo meta-análisis concluyó que a dosis de 120-160 mg/día mejora significativamente síntomas como dificultad de concentración, memoria, mareo, tinnitus y cefalea; cuando es empleado por al menos tres meses<sup>(14)</sup>. Otros efectos benéficos son el incremento del flujo sanguíneo y disminución de la viscosidad sanguínea, por lo que ha sido utilizado en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica<sup>(13,28)</sup>.

Los efectos adversos se limitan a malestar intestinal y cefalea<sup>(20,14)</sup>. Varios ginkgólidos, en especial el ginkgolido B, presentan antagonismo del factor de activación plaque-

taria (PAF). Estas sustancias también son responsables de la acción antiinflamatoria y antiplaquetaria<sup>(14)</sup>. Existen algunos casos reportados en la literatura que asocian al ginkgo biloba con hemorragias cerebrales<sup>(30,31)</sup>.

Los ginkgólidos son inhibidores potentes del factor de agregación plaquetaria, por ello se debe evitar su combinación en pacientes que consumen AINES<sup>(14,35)</sup>. De igual forma debido a los reportes de hematomas cerebrales se debe evitar su empleo en pacientes que consumen aspirina de forma regular y crónica. Existe una asociación entre el incremento de acción de la warfarina y el ginkgo, se han descrito casos de hemorragia intracerebral por esta interacción<sup>(20,35,49)</sup>.

#### Infusión de San Juan (St. John's Wort).

La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ha sido utilizada en los países anglosajones desde la antigüedad, se ha empleado para el tratamiento de ansiedad y depresión, actualmente es ampliamente utilizada en Alemania como anti-depresivo<sup>(13,20,28)</sup>.

La infusión de San Juan se obtiene de las hojas y flores de esta planta. En el *hypericum* se encuentran diez compuestos farmacológicos activos entre los que se encuentran naftrodiantronas, flavinoides, floroglucinoides y xantonas. El extracto de hiperina inhibe la recaptura de serotonina en la sinapsis<sup>(32)</sup>. Presenta una débil inhibición de las monoaminooxidasas A y B en varios modelos de depresión<sup>(32)</sup>. Se ha encontrado que inhibe la recaptura de dopamina y norepinefrina<sup>(33)</sup>. Los extractos crudos de la hierba de San Juan tienen alta actividad sobre los receptores para ácido gamma amino butírico (GABA)<sup>(20,28,33)</sup>.

Un meta-análisis con 1,757 pacientes concluyó que la actividad antidepressiva de la hierba de San Juan fue 2.67 veces mayor que en el grupo placebo, además de una eficacia similar a la de los antidepressivos sintéticos en casos de depresión moderada<sup>(34)</sup>; sin embargo otro meta-análisis, no concluye mejoría en los casos de depresión severa<sup>(14)</sup>.

Se ha reportado que la hierba de San Juan presenta menos efectos adversos en comparación con los antidepressivos sintéticos<sup>(34)</sup>. En un estudio con 3,250 pacientes los efectos adversos asociados fueron: malestar gastrointestinal, fatiga, mareo, confusión y en algunos casos fotosensibilidad<sup>(35)</sup>, se ha asociado con incremento del tono uterino por lo que debe ser evitado durante el embarazo<sup>(33)</sup>.

Las interacciones farmacológicas de la hierba de San Juan con los fármacos convencionales son múltiples y pueden ser catastróficas. Interactúa con los substratos de la glicoproteína-P transportadora, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de fexofenadina, además de disminuir la biodisponibilidad de la teofilina. Debido a que incrementa los niveles de serotonina puede desencadenar un síndrome serotoni-

nérgico cuando se emplea en combinación con fármacos que inhiben la recaptura de serotonina como son los antidepressivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminooxidasa<sup>(13,14,20,49)</sup>.

La hierba de San Juan es un inductor potente de las isoenzimas del citocromo P450, por este mecanismo interactúa con la warfarina, digoxina, teofilina, ciclosporina, anticomisiales (fenitoína) y antirretrovirales<sup>(38,39)</sup>.

#### Valeriana

La valeriana (*Valeriana officinalis*) se ha empleado como ansiolítico y como ayuda para el sueño. Se ha propuesto que inhibe la degradación y recaptura del GABA<sup>(37)</sup>. Se ha observado que 400 mg de valeriana mejoran la calidad del sueño, así mismo, disminuye la latencia del sueño<sup>(28)</sup>. No se ha demostrado su efectividad en el tratamiento del insomnio<sup>(37)</sup>.

Los efectos adversos en pacientes que utilizan valeriana a grandes dosis o por períodos prolongados de tiempo incluyen: tremor, cefalea y alteraciones cardíacas. La valeriana se emplea ampliamente en Europa con un buen record de seguridad, los reportes en la literatura asociados a disfunción hepática se han asociado a idiosincrasia<sup>(35)</sup>.

La valeriana se ha asociado a sedación por lo que debe evitarse su combinación con benzodiazepinas, barbitúricos y alcohol<sup>(14,35)</sup>.

#### Efedra

También es conocido como Ma Huang, la mercadotecnia americana anuncia este producto como "Herbal Ecstasy", "Natural Ecstasy", "Cloud 9" y "Ultimate Xphoria". Es una hierba de origen chino que es empleada en la medicina oriental popular. Tradicionalmente se ha utilizado para el tratamiento del asma y bronquitis; actualmente para incrementar los niveles de energía, suprimir el apetito, estimulador del sistema nervioso central y afrodisíaco<sup>(40)</sup>. Sólo un estudio aleatorizado y controlado de un líquido que contenía efedra para el resfriado común fue enlistado en la base de datos Cochrane<sup>(41)</sup>.

La efedra contiene alcaloides como efedrina, pseudoefedrina, metilefedrina y norpseudoefedrina, los cuales se obtienen de la raíz y las ramas de esta hierba de Asia Central<sup>(42)</sup>. La efedrina es el componente activo predominante y es un agente simpaticomimético no catecolamínico que actúa directa e indirectamente sobre los receptores adrenérgicos alfa y beta, causando un incremento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca, relajación del músculo liso gastrointestinal y bronquial, estimulación del sistema nervioso central y midriasis<sup>(14)</sup>.

Existen numerosos reportes sobre las reacciones adversas que ocasionan los suplementos dietéticos que contienen efedra<sup>(41,43)</sup>. En Australia se han aplicado restricciones desde hace

varios años a aquellos productos que contienen efedrina. En EUA los productos que contienen efedra no sufrieron restricciones hasta hace poco tiempo, esto fue debido al reporte de 43 casos de reacciones adversas severas las cuales incluyeron hipertensión, palpitaciones, taquicardia, accidentes cerebrovasculares y convulsiones<sup>(43)</sup>. También existen reportes de infartos agudos del miocardio, miocarditis, arritmias fatales, hepatitis aguda, eventos maníacos, brotes sicóticos, nefrolitiasis, crisis de ansiedad, temblores e insomnio<sup>(41,44)</sup>.

Las contraindicaciones absolutas para los productos que contienen efedra incluyen a la enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión, enfermedad vascular cerebral, enfermedad tiroidea, diabetes, trastornos psiquiátricos, enfermedad prostática, embarazo y lactancia<sup>(14)</sup>. Las interacciones farmacológicas que tiene efedra son con los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), estimulantes del sistema nervioso central, alcaloides ergotamínicos y xantinas<sup>(40,41)</sup>.

#### Kava

A la kava (*Piper methysticum*) también se le conoce como “tonga”, “kava-kava” y “pimiento intoxicante”, es derivada de la raíz seca de una planta de la familia de los pimientos, se cultiva y emplea en las Islas del Pacífico del Sur con propósitos ceremoniales y sociales<sup>(45,46)</sup>. En la medicina alternativa esta hierba se vende como ansiolítico y sedante<sup>(14)</sup>.

Los componentes activos del kava son las kavalactonas (también llamados kava pirones), éstos causan efectos dosis-dependientes en el sistema nervioso central como lo son: sedación, hipnosis; además, posiblemente tiene efectos anticonvulsivos y propiedades neuroprotectoras. El efecto sedante que presenta es debido a un incremento en la neurotransmisión mediada GABA, sin embargo, el mecanismo exacto aún es desconocido<sup>(40,14)</sup>.

El empleo de kava a largo plazo lleva a un abuso potencial (adicción, tolerancia y síndrome de abstinencia); así como lesiones cutáneas por kava (erupciones cutáneas escamosas reversibles)<sup>(45,46)</sup>. Debido a que causa sedación su empleo no es recomendado junto con benzodiacepinas, barbitúricos y alcohol<sup>(21,47)</sup>. Se ha demostrado que kava interactúa con levodopa potenciando los síntomas parkinsonianos<sup>(47)</sup>.

#### Jugo de toronja

Es una bebida bastante popular y la cual es empleada para varios fines. En EUA se calcula que 21% de los hogares consumen jugo de toronja. Contiene compuestos que pueden disminuir la formación de placas ateromatosas e inhibir la proliferación de células cancerosas<sup>(14,48)</sup>.

A diferencia de otros jugos hechos con cítricos, el jugo de toronja tiene varias interacciones farmacológicas, lo que es de suma relevancia ya que muchos de los medicamentos que in-

gieren los pacientes es a la hora del desayuno<sup>(48)</sup>. Las interacciones medicamentosas que presenta son debidas a la inhibición del citocromo P450 intestinal (CYP3A4), lo que resulta en el incremento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos como inhibidores de los canales de calcio, ciclosporina, cisaprida y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El consumo frecuente de jugo de toronja ha demostrado que reduce la expresión de este sistema enzimático en el eritrocito, lo que lleva a que se incremente la biodisponibilidad de este grupo de fármacos. Los compuestos que contiene el jugo de toronja son flavinoides y no-flavinoides, los cuales han demostrado la inhibición del CYP3A4 *in vitro*; sin embargo, en estudio *in vivo* han demostrado inhibición moderada<sup>(48,14)</sup>.

#### Jengibre

El jengibre (*Zingiber officinale*) ha sido utilizado ampliamente en la India y en China como condimento y como medicina por al menos 2,500 años. Esta raíz es cultivada en la mayoría de los países tropicales<sup>(50,51)</sup>. El rizoma tuberoso del jengibre es utilizado para el tratamiento de las cefaleas, resfriados, problemas digestivos y del apetito; así como condiciones reumatológicas. En la práctica de la medicina herbal occidental, se utiliza jengibre (200 a 500 mg) para el tratamiento del vértigo y en la prevención de la náusea y vómito postoperatorio (PONV). También es utilizado como antiinflamatorio<sup>(52)</sup>.

Los gingeroles, en especial el 6-gingerol son los componentes activos del jengibre. El mecanismo exacto del efecto antiemético aún se desconoce<sup>(53,54)</sup>. Los mecanismos propuestos incluyen la estimulación directa del tracto gastrointestinal o antagonizando el efecto de la serotonina en el intestino o en el sistema nervioso central<sup>(52,53)</sup>. En estudios *in vitro* se sugiere que los efectos antiinflamatorios del jengibre son debidos a inhibición del metabolismo del ácido araquidónico<sup>(52,54)</sup>.

No han sido reportados efectos adversos significativos para el jengibre<sup>(52)</sup>. Se sabe que inhibe la actividad de la tromboxano sintetasa en estudios *in vitro*, por lo que probablemente cause alteraciones en la función plaquetaria; sin embargo, los estudios en humanos *in vivo* no han podido demostrar este efecto<sup>(54)</sup>. Pese a que no existe evidencia para su uso en el embarazo, existe el riesgo de que ésta sea mutagénica<sup>(50,54)</sup>.

No se han reportado interacciones farmacológicas; sin embargo por su efecto sobre la tromboxano sintetasa es recomendable que no se utilice en pacientes que tienen alguna terapia anticoagulante<sup>(54)</sup>.

#### Manzanilla

La manzanilla es utilizada por sus efectos sedantes menores, como antiséptico leve y por su efecto antiespasmódico. En

un estudio se reportó en 83% de los pacientes ser efectiva en la inducción del sueño profundo. Desafortunadamente las reacciones adversas que presenta son mayores y se caracterizan por calambres abdominales, engrosamiento de la lengua, sensación de ahogo, angioedema de los labios y párpados, prurito difuso, urticaria generalizada, obstrucción de la vía aérea y edema faríngeo. El efecto antiespasmódico de la manzanilla se debe a un cumarínico; sin embargo, estos resultados no se han extrapolado al paciente con ingesta de warfarina. Por este motivo su empleo no se encuentra recomendado en pacientes que toman warfarina y de ser éste el caso deben tener una monitorización estricta<sup>(20)</sup>. Se han reportado interacciones farmacológicas con las benzodiacepinas, barbitúricos y opioides<sup>(40)</sup>.

### IMPLICACIONES PERIOPERATORIAS

Definitivamente el empleo de medicamentos herbales en la población quirúrgica tiene implicaciones importantes para el anestesiólogo y para el cirujano. El incremento en el empleo de la medicina herbal y la negativa de los pacientes para documentar su uso, es el detonante para la aparición de problemas durante el perioperatorio, debido a las interacciones farmacológicas que éstas presentan. El impacto médico legal que puede presentar el desconocimiento de las interacciones farmacológicas que tienen las plantas, es cada vez más importante debido al incremento en el empleo de medicamentos no controlados que contienen plantas medicinales<sup>(14)</sup>.

Actualmente no existe información sobre las interacciones farmacológicas de las plantas medicinales con los anestésicos; sin embargo, los efectos adversos están en relación con alteraciones en la coagulación, efectos sobre la estabilidad hemodinámica, alteración en la función de los sistemas del citocromo P450, reacciones de hipersensibilidad, sedación, modificación de la respuesta humoral y las interacciones farmacológicas ya comentadas.

Durante la inducción anestésica se puede presentar disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, que se pueden agravar con la ingesta de ginseng. El consumo de efedra por largos períodos de tiempo produce depleción de las reservas de catecolaminas endógenas, lo que puede condicionar una inestabilidad hemodinámica durante la inducción anestésica<sup>(14,55)</sup>. Se ha propuesto además que efedra puede interactuar con los anestésicos volátiles, específicamente halotano, lo que puede condicionar arritmias ventriculares potencialmente letales<sup>(40,50)</sup>.

Las técnicas de anestesia regional también presentan consideraciones especiales en aquellos pacientes que se encuentran consumiendo medicamentos herbales o plantas medicinales que interfieren con la actividad plaquetaria como lo son el ajo, el ginkgo o el jengibre. Teóricamente éstos pue-

den incrementar potencialmente la incidencia de hematoma peridural durante las técnicas peridural o espinal; sin embargo, no existen reportes para esta complicación<sup>(14,40,55)</sup>.

Se ha documentado el sangrado quirúrgico excesivo en aquellos pacientes que consumen ajo, ginkgo biloba o jengibre; y en esta población el empleo concomitante de AINES puede incrementar el sangrado postoperatorio<sup>(14)</sup>. El uso de equinacea por más de 8 semanas puede producir inmunosupresión, lo que puede incrementar el riesgo de complicaciones quirúrgicas relacionadas con defectos de la cicatrización o infección de la herida quirúrgica<sup>(14,15)</sup>.

Plantas medicinales como la valeriana, la planta de San Juan y la kava, pueden potenciar o prolongar el efecto de los anestésicos<sup>(55)</sup>. La kava, por ejemplo, potencializa en el sistema nervioso central el efecto de los barbitúricos y de las benzodiacepinas, de tal forma que se prolonga la sedación causada por éstos<sup>(46)</sup>. La valeriana incrementa el sueño inducido por los barbitúricos<sup>(55,50)</sup>, y sus efectos sedantes parecen estar mediados por la neurotransmisión mediada por GABA, es por ello que se sugiere que puede incrementar el efecto sedante de las benzodiacepinas<sup>(55)</sup>.

### CONCLUSIONES

Las plantas medicinales han sido empleadas por los seres humanos desde tiempos inmemoriales con implicaciones religiosas, culturales y sociales. Por ello es difícil el separar a las personas de las plantas que consumen generalmente. El aumento en la producción de medicamentos no regulados que contienen plantas medicinales como principios activos, presenta un riesgo potencial para los pacientes que consumen medicamentos para una nosología crónica conocida, o bien, para aquellos pacientes que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico.

Es definitivamente obligación del médico que trata a algún paciente o que lo someterá a un procedimiento quirúrgico el conocer las interacciones farmacológicas de las plantas medicinales o de los medicamentos no controlados que las contienen, ya que las implicaciones médico-legales que resultan de esto en otras latitudes resultan alarmantes.

Existen reportes de que en México 85% de los médicos conocen y aceptan la herbolaria y el 75% recomienda su utilización; esto en comparación con 92% de pacientes que aceptan y conocen la herbolaria y 90% que la emplea de forma rutinaria<sup>(58)</sup>.

Actualmente la American Society of Anesthesiologist (ASA) recomienda que los pacientes que toman medicamentos no controlados que contienen plantas medicinales suspendan su empleo por lo menos dos semanas antes de la realización del procedimiento quirúrgico<sup>(56)</sup>. En 1999, la ASA distribuyó un video de dos minutos de duración con el título "Advertencia para los pacientes que



Cuadro I.

| Planta                   | Indicaciones  | Interacciones farmacológicas | Mecanismo probable                | Efectos adversos         | Contraindicaciones/precauciones    | Recomendación   |
|--------------------------|---|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------------|---|
| Manzanilla               | Sedante moderado  | Anticoagulantes              | Adhesión plaquetaria              | Reacciones alérgicas     | Terapia anticoagulante             | Suspender 2 semanas previo cirugía  |
|                          | Síntomas gastrointestinales   | Hierro                       | Acumulación                       | Sangrados                |                                    |   |
|                          | Antiespasmódico   | Opioides                     | Efecto aditivo                    |                          |                                    |   |
|                          | Dismenorrea   | Benzodiacepinas              | Efecto aditivo                    |                          |                                    |   |
|                          | Antiséptico   | Barbitúricos                 | Efecto aditivo                    |                          |                                    |   |
| Equinacea                | Resfriado   | Esteroides anabólicos        | Acumulación                       | Reacciones alérgicas     | Embarazo/lactancia                 | No administrar por más de 8 semanas<br>Suspender 2 semanas previo cirugía |
|                          | Gripe   | Inmunosupresores             | Disminuye su actividad            | Inmunosupresión          | Alergia a las margaritas           |   |
|                          | Adyuvante en la cicatrización   | Ketoconazol                  | Acumulación                       | Errores en cicatrización | Disfunción hepática                |   |
|                          | Inmunoestimulante   | Metotrexate                  | Acumulación                       | Hepatotoxicidad          | Trasplantes                        |   |
|                          |   | Cordarona                    | Desconocido                       |                          | Alteraciones autoinmunes           |   |
| Ajo                      | Hiperlipidemia<br>Colesterolemia<br>Antihipertensivo<br>Antioxidante<br>Hipoglucemiante | Antimicóticos                | Desconocido                       |                          | SIDA/HIV                           |   |
|                          |   | Anticoagulantes              | Adhesión plaquetaria              | Sangrados                | Lactancia                          |   |
|                          |   | Agentes antiplaquetarios     | Adhesión plaquetaria              | Hipoglucemia             | Terapia anticoagulante             |   |
|                          |   | Hipoglucemiantes orales      | Incrementa liberación de insulina | Hipotensión              | Cirugía                            |   |
|                          |   | Warfarina                    | Incremento INR                    |                          | Diabetes                           |   |
| Jengibre                 | Náusea<br>Vómito<br>Vértigo   | AINES                        | Adhesión plaquetaria              |                          |                                    |   |
|                          |   | Agentes antiplaquetarios     | Adhesión plaquetaria              | Sangrados                | Terapia anticoagulante             |   |
|                          |   |                              |                                   | Hipotensión              | Suspender 2 semanas previo cirugía |   |
|                          |   |                              |                                   | Hipertensión             |                                    |   |
|                          |   |                              |                                   | Hipoglucemia             |                                    |   |
| Gingko                   | Favorece la circulación   | Anticoagulantes              | Adhesión plaquetaria              | Sangrados                | Embarazo/lactancia                 | Suspender 36 h previo cirugía   |
|                          | Demencia  | Agentes antiplaquetarios     | Adhesión plaquetaria              | Hipotensión              | Terapia anticoagulante             |   |
|                          | Claudicación  | Anticonvulsivantes           | Estabilización de la membrana     | Convulsiones             | Cirugía                            |   |
|                          | Enf. cerebrovascular  | Antidepresivos tricíclicos   | Interfiere con serotonina         |                          |                                    |   |
|                          | Disfunción sexual   | Diuréticos tiazídicos        | Desconocido                       |                          |                                    |   |
|                          | Incrementa la presión arterial  | Warfarina                    | Incremento INR                    |                          |                                    |   |
|                          | Tinnitus  | Aspirina                     | Efecto aditivo                    |                          |                                    |   |
|                          | Mareo   | Trazodona                    | Desconocido                       |                          |                                    |   |
|                          | Antioxidante  |                              |                                   |                          |                                    |   |
|                          | Ginseng   | Menopausia                   | Anticoagulantes                   | Adhesión plaquetaria     | Hipertensión                       |   |
| Estrés                   |   | Agentes antiplaquetarios     | Adhesión plaquetaria              | Hipotensión              | Población pediátrica               |   |
| Fatiga                   |   | Corticosteroides             | Acumulación                       | Hipoglucemia             | Cirugía                            |   |
| Disfunción sexual        |   | Digoxina                     | Desconocido                       | Ginecomastia             | Trast. bipolares                   |   |
| Incremento físico/mental |   | Estrógenos                   | Desconocido                       | Digotoxicidad            | Diabetes                           |   |
| Antioxidante             |   | Furosemide                   | Disminuye su actividad            | Alt. en la diuresis      |                                    |   |
| Estado de ánimo          |   | Hipoglucemiantes orales      | Incrementa liberación de insulina | Cefalea                  |                                    |   |
| Inmuno modulador         |   | Aspirina                     | Efecto aditivo                    |                          |                                    |   |
| Antitumoral              |   | Inhibidores de la MAO        | Interfiere con serotonina         | Alucinaciones visuales   |                                    |   |
| Hipoglucemiante          |   | Warfarina                    | Incremento INR                    |                          |                                    |   |
|                          | AINES   | Adhesión plaquetaria         |                                   |                          |                                    |   |
|                          | Heparina  | Adhesión plaquetaria         |                                   |                          |                                    |   |

Cuadro I. (Continuación).

Covarrubias-Gómez A y cols. ¿Qué se auto-administra su paciente?

| Planta             | Indicaciones             | Interacciones farmacológicas | Mecanismo probable           | Efectos adversos           | Contraindicaciones/precauciones | Recomendación                      |
|--------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| KAVA               | Insomnio                 | Alcohol                      | Efecto aditivo               | Adicción                   | Embarazo/lactancia              | Suspender 24 h previo cirugía      |
|                    | Ansiedad                 | Opioides                     | Efecto aditivo               | Sedación                   | Población pediátrica            |                                    |
|                    | Fatiga                   | Barbitúricos                 | Efecto aditivo               | Alteración motora          | Depresión                       |                                    |
|                    | Analgésico               | Benzodiacepinas              | Efecto aditivo               | Hepatotoxicidad            | Enf. Parkinson                  |                                    |
|                    | Relajante muscular       | Inductores anestésicos       | Efecto aditivo               |                            | Disfunción hepática             |                                    |
|                    |                          | Alprazolam                   | Efecto aditivo               |                            |                                 |                                    |
|                    |                          |                              | Dopamina                     | Desconocido                |                                 |                                    |
| Hierba de San Juan | Depresión                | Inmunosupresores             | Inducción de glicoproteína P | Crisis hipertensiva        | Múltiples interacciones         | Suspender 1 semana previo cirugía  |
|                    | Antirretroviral          | Anticoagulantes              | Adhesión plaquetaria         | Hipotensión                |                                 |                                    |
|                    |                          | Antidepresivos tricíclicos   | Interfiere con serotonina    | Constipación               |                                 |                                    |
|                    |                          | Inhibidores de la MAO        | Mecanismo competitivo        | Fotosensibilidad           |                                 |                                    |
|                    |                          | Teofilina                    | Inducción de glicoproteína P |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Amitriptilina                | Interfiere con serotonina    |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Ciclosporina                 | Desconocido                  |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Digoxina                     | Desconocido                  |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Indinavir                    | Desconocido                  |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Anticonceptivos orales       | Desconocido                  |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Paroxetina                   | Inducción de glicoproteína P |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Sertralina                   | Inducción de glicoproteína P |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Warfarina                    | Incremento INR               |                            |                                 |                                    |
| Valeriana          | Antidepresivo            | Benzodiacepinas              | Efecto aditivo               | Sedación                   | Embarazo/lactancia              | Suspender 2 semanas previo cirugía |
|                    | Inductor del sueño       | Alcohol                      | Efecto aditivo               | Tremor                     |                                 |                                    |
|                    |                          | Barbitúricos                 | Efecto aditivo               | Cefalea                    |                                 |                                    |
|                    |                          |                              |                              | Arritmias ventriculares    |                                 |                                    |
|                    |                          |                              |                              |                            | Insuficiencia cardíaca          |                                    |
|                    |                          |                              |                              |                            | Trast. conducción cardíaca      |                                    |
| Efedra             | Incremento físico/mental | Inhibidores de la MAO        | Interfiere con serotonina    | Hipertensión               | Embarazo/lactancia              | Suspender 2 semanas previo cirugía |
|                    | Asma                     | Antidepresivos tricíclicos   | Interfiere con serotonina    | Convulsiones               |                                 |                                    |
|                    | Bronquitis               | Teofilina                    | Inducción de glicoproteína P | Enfermedad cerebrovascular |                                 |                                    |
|                    | Anorexigénico            |                              |                              | Taquicardia                |                                 |                                    |
|                    | Afrodisíaco              |                              |                              | Arritmias ventriculares    |                                 |                                    |
|                    |                          |                              |                              | IAM                        |                                 |                                    |
|                    |                          |                              |                              | Hepatotoxicidad            |                                 |                                    |
|                    |                          |                              |                              | Brotos psicóticos          |                                 |                                    |
|                    |                          |                              |                              | Nefrolitiasis              |                                 |                                    |
|                    |                          |                              |                              | Crisis de ansiedad         |                                 |                                    |
|                    |                          |                              | Desconocido                  |                            |                                 |                                    |
|                    |                          |                              |                              |                            | Diabetes                        |                                    |
| Jugo de toronja    | Antitumoral              | Norfloxitina                 | Inhibición CYP3A4            |                            | Múltiples interacciones         | Suspender 2 semanas previo cirugía |
|                    | Antiateromatoso          | Nefazodona                   |                              |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Ketaconazol                  |                              |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Imidazoles                   |                              |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Aminoglucósidos              |                              |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Eritromicina                 |                              |                            |                                 |                                    |
|                    |                          | Ciclosporina                 |                              |                            |                                 |                                    |

toman medicina herbal”, por medio de las televisoras y alertando a la población sobre los riesgos potenciales que presentan los medicamentos herbales en los procedimientos quirúrgicos.

Es un hecho que actualmente desconocemos las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de las plantas

medicinales que consumimos regularmente, por ello la tarea en un futuro puede ser el fortalecer la investigación en esta área. De igual forma, es importante el que los anestesiólogos y cirujanos conozcan las interacciones farmacológicas que se pueden presentar como resultado de la ingesta de plantas medicinales.

## REFERENCIAS

1. Winslow LC, Kroll DJ. Herbs and medicine. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158:2192-2199.
2. Sánchez S. *Introducción a la técnica quirúrgica*. 3 edición. Mendez Editores; 1983: 5-27.
3. Lyons AS, Petrucelli RJ. *Historia de la medicina*; 1994: 19-58.
4. Catalayud J, González A. History of development and evolution of local anesthetics, since the coca leaf. *Anesthesiology*. 2003; 98: 1503-1508.
5. Trevelyan J. Herbal medicine. *Nurse Times* 1993; 89: 36-38
6. Frate DA, Croom EM, Frate JB. Self-treatment with herbal and other plant-derived remedies: rural Mississippi, 1993. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 1995; 44: 204-207.
7. Kassler WJ, Blanc P, Greenblat R. The use of medicinal herbs by human immunodeficiency virus-infected patients. *Archives of Internal Medicine* 1991; 151: 2281-2288.
8. Brown JS, Marcy SA. The use of botanicals for health purposes by members of a prepaid health plan. *Research Nurse Health* 1991; 14: 339-350.
9. Bauer BA. Herbal therapy: What a clinician needs to know to counsel patients effectively. *Mayo Foundation for Medical Education and Research* 2000; 75: 835-841.
10. *Merriam-Webster's Collegiate Dictionary*. 10th edition. Springfield, Mass: Merriam-Webster Inc; 1993: 542
11. Drew AK, Myers SP. Safety issues in herbal medicine: Implications for health professionals. *Medical Journal of Australia* 1997; 166: 538-541.
12. Brevoort P. The booming US botanical market: a new overview. *Herbalgram* 1998; 44: 33-46.
13. Barret B, Kiefer D, Rabago D. Assessing the risks and benefits of herbal medicine: An overview of scientific evidence. *Alternative Therapies*. 1999; 5: 40-49.
14. Hodges PJ, Kam PCA. The peri-operative implications of herbal medicines. *Anesthesia* 2002; 57: 889-899.
15. Gunning K. *Echinacea* in treatment and prevention of upper respiratory tract infections. *Western Journal of Medicine* 1999; 171: 198-200.
16. Elasser-Beile U, Willenbacher W. Cytokine production in leukocyte cultures during therapy with *Echinacea* extract. *Journal of clinical Laboratory Analysis* 1996; 10: 441-445.
17. Stimpel M, Proksch A. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharides fractions from the plant *Echinacea purpurea*. *Infection Immunology* 1984 2001; 46: 845-849.
18. Melchart D, Linde K, Fisher P. *Echinacea* for preventing and treating common cold (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford update software.
19. Hoheisel O, Sandberg M. Echinagard treatment shortens the course of common cold: a double blind, placebo controlled clinical trial. *European Journal of Clinical Respiration*. 1997; 9: 261-268.
20. Miller MG. Herbal medicines: Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interaction. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158: 2200-2211.
21. Mar C, Brent S. An evidence-based review of the 10 most commonly used herbs. *Western Journal of Medicine* 1999; 171: 168-191.
22. Silagy CA, Neil AW. A meta-analysis of the effects of garlic on blood pressure. *Journal of Hypertension* 1994; 12: 463-468.
23. Stevinson C, Pitter MH, Ernest E. Garlic for treating hypercholesterolemia. *Annals of Internal Medicine* 2000; 133: 420-429.
24. Silagy C, Neil A. Garlic powder as a lipid lowering agent: a meta-analysis. *Journal of Royal College of Physicians* 1994; 28: 39-45.
25. Warshafsky S, Kramer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119: 599-605
26. Kiesewetter H, Jung EM. Effect of garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1994; 45: 333-336.
27. Burnham BE. Garlic as a possible risk for postoperative bleeding. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995; 95: 213.
28. Sastre J, Millan A. A Ginkgo Biloba extract (Egb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 1998; 24: 298-304.
29. Cott J. Natural product formulations available in Europe for psychotropic indication. *Psychopharmacology Bulletin* 1995; 31: 745-751.
30. Vale S. Subarachnoid hemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet*. 1998; 352: 36.
31. Gilbert GJ. Ginkgo biloba. *Neurology* 1997; 48: 1137.
32. Muller WE, Rolli M. Effects of the hypericum extract (LI160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 102-107.
33. Rey JM, Walter G. Hypericum perforatum (St. John's Wort) in depression: pest or blessing? *Medical Journal of Australia*. 1998; 169: 583-586.
34. Linde K, Ramirez G, Melchart D, Paulus A. St. John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *British Medical Journal* 1996; 313: 253-258.
35. Woelk H. Benefits and risks of the hypericum extract (LI160): Drug monitoring study with 3250 patients. *Journal of Geriatric Psychiatry Neurology* 1994; 7: 534-538.
36. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2000; 57: 1221-1230.
37. Stevinson C, Ernest E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Medicine* 2000; 1: 91-99.
38. Yeu QY. Safety of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet* 2000; 355: 576-577.
39. John A. Pharmacokinetic interaction of digoxin with a herbal extract from St. John's Wort. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1999; 66: 338-345.
40. Ang-Lee M, Moss J, Chun-Su Y. Herbal medicines and peri-operative care. *Journal of American Medical Association*. 2001; 286: 208-216.
41. Drew A. Herbal medicines: Ma huang. *Current Therapeutics* 2000: 82-83.

42. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA. Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. *American Journal of Health System Pharmacology* 2000; 57: 963-969.
43. Haller C, Benowitz N. Adverse cardiovascular and central nervous system event associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1833-1838.
44. Zaacks SM, Klein L, Tan CD, Rodriguez ER, Leikin JB. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *Journal of Clinical Toxicology* 1999; 37: 485-489.
45. Chanwai LG. Kava toxicity. *Emergency Medicine* 2000; 12: 142-145.
46. Pepping J. Kava: Piper methysticum. *American Journal of Health System Pharmacy* 1999; 56: 957-960.
47. Brumley C. Herbs in the peri-operative patient. *American Operating Room Nurse Journal* 2000; 72: 785-796.
48. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit interactions. *Mayo Clinic Proceedings* 2000; 75: 933-942.
49. Niggeman B, Gruber C. Side-effects of complementary alternative medicine. *Allergy* 2003; 58: 707-716.
50. Barret B, Keifer D, Rabago D. Assessing the risk and benefits of herbal medicine: An overview of scientific evidence. *Alternative Therapies* 1999; 5: 40-49.
51. Langner EL, Greifenberg S, Gruenwald J. Ginger: history and use. *Advances in Natural Therapy* 1998; 15: 25-44.
52. Grant KL, Lutz RB. Ginger. *American Journal of Health System Pharmacy* 2000; 57: 933-942.
53. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *British Journal of Anesthesia* 2000; 84: 367-371.
54. Koo KL, Ammit AJ, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Gingersols and related analogues inhibit arachidonic acid human platelets serotonin release and aggregation. *Thrombosis Research* 2001; 103: 387-397.
55. Leak JA. Peri-operative considerations in the management of the patient taking herbal medicines. *Current Opinion in Anesthesiology* 2000; 13: 321-325.
56. Leak JA. Herbal medicines: What do we need to know? *American Society of Anesthesiologists Newsletter* 2000. (<http://www.asahq.org/newsletter/2000/02-00/herbal0200.html>).
57. Adusumilli PS, Ben-Porat L, Pereira M, Roesler D, Leitman IM. The prevalence and predictors of herbal medicine in US surgical patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2004; 198: 583-590.
58. Taddei-Bringas GA, Santillana-Macedo MA, Romero-Cancio JA, Romero-Tellez MB. Aceptación y uso de la herbolaria en medicina familiar. *Salud Pública en México* 1999; 41: 216-220.

