

■ Original

Análisis del consumo simultáneo de medicamentos y plantas medicinales en población española mayor de 65 años

Appropriate or inappropriate use of simultaneous consumption of drugs and preparations of medicinal plants that makes the 65-year-old population in Spain.

Batanero-Hernán MC¹, Guinea-López MC², García-Jiménez E³, Rodríguez-Chamorro MA⁴.

¹Doctora en Farmacia Universidad de Alcalá. Farmacéutica Comunitaria en Buendía (Cuenca).

²Profesora Titular de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad de Alcalá.

³Doctor en Farmacia. Farmacéutico Comunitario en Huéjica (Almería).

⁴Doctor en Farmacia. Experto Universitario en Seguimiento Farmacoterapéutico por la Universidad de Granada. Farmacéutico Comunitario en Talavera de la Reina (Toledo).

RESUMEN

Objetivos: Analizar el uso apropiado o inapropiado de la utilización conjunta de medicamentos y preparados de plantas medicinales que realiza la población mayor de 65 años en la provincia de Guadalajara (España).

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, realizado en Guadalajara (España) capital y provincia. La recogida de datos de los pacientes se efectuó durante los años 2012 y 2013. Siendo, por tanto, las variables dependientes usadas el porcentaje de consumo de Preparados de plantas medicinales y el porcentaje de consumo de medicamentos. La población diana fueron pacientes polimedicados mayores de 65 años, varones o mujeres, que residieran en sus casas o en Residencias de Ancianos y que voluntariamente decidieron participar en este trabajo.

Resultados: Se incluyeron 384 pacientes, 129 fueron varones (33,60%). Consumieron plantas medicinales el 88,30%. Consumieron PCPM 183 (47,6%) y PIPM 339 que representó el 88,3%. Con consumo total de 852 infusiones al día, un promedio de 2,21 infusiones diarias. Se encontraron 22 asociaciones potencialmente peligrosas y 10 potencialmente beneficiosas.

Fecha de recepción 21/12/2016 Fecha de aceptación 02/03/2017

Correspondencia: M^a Carmen Batanero

Correo electrónico: cabaher@live.com

Conclusiones: Se ha puesto de manifiesto que ciertas asociaciones de planta-medicamento, pueden contribuir a mejorar la situación del paciente, pero también ha evidenciado la necesidad de una atención farmacéutica en el consumo de preparados de plantas medicinales en relación con la farmacoterapia que tiene prescrita, a fin de evitar combinaciones que pudieran reducir la eficacia de los tratamientos o incrementar el riesgo de otras alteraciones.

Palabras clave: Atención Farmacéutica, interacciones medicamentos y plantas medicinales.

ABSTRACT

Objective: To analyze the appropriate or inappropriate simultaneous use of drugs and preparations of medicinal plants that makes the population over 65 years old in the province of Guadalajara (Spain).

Methodology: It was done an observational, descriptive, cross-sectional study, held in Guadalajara (Spain) both, capital and province. Patients' data collection was carried out during the years 2012 and 2013. The dependent variables used were the percentage of medicinal plants preparations consumed and the percentage of medicines' consumption. The target population was poly-medicated patients over 65 years old, men or women, that lived in their own homes or in residences for the elderly and decided to participate in this work voluntarily.

Results: 384 patients were included, 129 were males (33.60%). 88.30% of them consumed medicinal plants. 183 consumed PCPM (47.6%) and 339, PIPM that represented 88.3%. There was a total consumption of 852 infusions per day, an average of 2.21 daily infusions. There were found 22 potentially dangerous associations and 10 potentially beneficial.

Conclusions: There were identified potentially harmful associations and other beneficial drug-medicinal plant associations. It was concluded that pharmaceutical care is necessary for patients that take medicines and medicinal plants simultaneously in order to avoid combinations that could reduce treatments effectiveness or increase the risk of having other alterations.

Key words: pharmaceutical care, drug and medicinal plants interactions.

INTRODUCCIÓN

En España no existían datos sobre el consumo de preparados a base de plantas medicinales por la población anciana, ni qué especies eran las más consumidas por este sector de la población. Respecto al consumo general de medicamentos de prescripción en esta población, sí hay estudios realizados, así el trabajo de Diz¹ nos muestra que los ancianos que viven en sus hogares utilizan entre 2 y 4 medicamentos/día, los internos en instituciones reciben entre 6 y 8 fármacos/día mientras que entre los que se encuentran hospitalizados la polimedición generalmente supera los 8 fármacos/día. Estos datos confieren a la población de ancianos española unas características de potencial alto riesgo de interacciones medicamentosa, que pueden incrementarse con el consumo simultáneo de preparados de plantas medicinales.

El uso de medicamentos a base de plantas ha experimentado un crecimiento espectacular en las últimas décadas en todos los países. En Europa, según el estudio Vargas-Murga² el mercado de la UE para las especias y las hierbas experimentó un incremento medio anual del 5%, estimándose que más del 50% de la población consume preparados de plantas y/o medicinas alternativas. En Estados Unidos la utilización de preparados de plantas se ha ido incrementando, del 3% en 1990 al 12% en 1997 y hasta el 30% en 2008. El trabajo Izzo³ informa del aumento del 6,8% en la venta de suplementos dietéticos herbales en los Estados Unidos en 2014.

La administración conjunta de estos preparados con fármacos convencionales puede producir variaciones en la magnitud de su efecto⁴, en muchos casos, la población tiene una percepción errónea de la inocuidad de estos productos. Distintos ámbitos del sector sanitario manifiestan una creciente preocupación por la incidencia de problemas relacionados con la ingesta de plantas medicinales, intoxicaciones, falsificaciones, venta poco regulada, pero especialmente por las posibles interacciones con otros fármacos⁵.

Los ancianos constituyen un importante sector de la población que, en los países más desarrollados, es el sector que consume mayores recursos sanitarios y el que presenta mayor gasto farmacéutico/individuo. Los estudios de consumo de preparados de plantas medicinales por la población de adultos mayores de 65 años varía según los estudios, uno sitúa en torno⁶ al 12-15 %. En este tramo de edad, la población femenina es la mayor consumidora, el 45 % de las mujeres mayores de 65 años consume un promedio de 2,5 productos de plantas o suplementos/día, preparados que pueden causar interacciones con otros fármacos, hasta en un 22% de los casos⁷. Un elevado porcentaje de los adultos mayores que consumen preparados de plantas medicinales consume simultáneamente preparados de prescripción. Es notable esta creciente preocupación por los posibles efectos indeseables del consumo simultáneo de plantas medicinales y medicamentos, pero también hay que mencionar algunas asociaciones de preparados de plantas medicinales con medicamentos que pueden reducir los efectos adversos de estos últimos o contribuir a sus efectos farmacológicos, son muchas, destacándose la tila consumida simultáneamente con medicamentos hipnóticos⁸ y el anís con medicamentos laxantes⁹ entre otros.

El objetivo del trabajo es analizar el uso apropiado o inapropiado de la utilización conjunta de medicamentos y preparados de plantas medicinales que realiza la población mayor de 65 años en la provincia de Guadalajara (España).

MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, realizado en Guadalajara (España) capital y provincia. La recogida de datos de los pacientes se efectuó durante los años 2012 y 2013. Siendo, por tanto, las variables dependientes usadas el porcentaje de consumo de Preparados de plantas medicinales y el porcentaje de consumo de medicamentos. La población diana fueron pacientes polimedicados mayores de 65 años, varones o mujeres, que residieran en sus casas o en Residencias de Ancianos y que voluntariamente decidieron participar en este trabajo. Se estratificó la edad, como variable cuantitativa continua, en seis tramos de edad: de 65 a 70 años, de 71 a 75, de 76 a 80, de 81 a 85, de 86 a 90 y pacientes mayores de 91 años. De igual forma, los preparados de plantas medicinales (PPM) se han clasificado en dos grandes grupos: Productos comerciales de plantas medicinales que se ingieren o aplican directamente (PCPM) e infusiones, que son preparadas en el momento de consumo (PIPM).

Los pacientes pertenecían a seis residencias geriátricas de la provincia de Guadalajara (Santa Teresa Jornet, Sanz Vázquez, Padre Saturnino López Novoa, Siglo XXI, Virgen de la Salud y Virgen de la Antigua) y al Centro de Día La Rosaleda. Asimismo, fueron incluidos los pacientes que accedieron a la farmacia ubicada en el municipio de Marchamalo (Guadalajara) y libremente decidieron participar. Los pacientes fueron citados de forma individual para realizar la encuesta farmacoterapéutica ad hoc, que permitió evaluar los objetivos. En los casos que el paciente no podía responder, las respuestas fueron facilitadas por sus familiares, cuidadores o personal de las instituciones de acogida. Todos los medicamentos y plantas que fueron consumidos por la población estudiada se ordenaron de acuerdo a la clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification).

RESULTADOS

Se incluyeron 384 pacientes en el estudio¹⁰, de los cuales 129 fueron varones y 255 mujeres (tabla 1). El porcentaje total de mujeres fue del 66,40% y de varones de 33,60%. Los pacientes que consumieron algún tipo de preparado de plantas medicinales fueron 339 lo que representó el 88,30% de la población estudiada (tabla 2). Sólo 45 pacientes no consumieron ningún preparado de planta medicinal, ni comercial ni en infusión, lo que representó el 11,7% de los pacientes.

El número de pacientes que consumió PCPM fue de 183, lo que representó el 47,6%.

Batanero-Hernán MC, Guinea-López MC, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro MA.

| N total=384 | |
|---------------|----|
| Grupo de edad | n |
| 65-70 | 41 |
| 71-75 | 48 |
| 76-80 | 74 |
| 81-85 | 90 |
| 86-90 | 82 |
| más 91 años | 49 |

| Sexo | |
|-------|-----|
| Mujer | 255 |
| Varón | 129 |

| Residencia | |
|-----------------------|-----|
| Domicilio propio | 130 |
| Residencia geriátrica | 254 |

Las especies vegetales de estos preparados se presentan en la figura 1. El número de pacientes que consumió PIPM fue 339 que representó el 88,3%. Esta población tuvo un consumo total de 852 infusiones al día, lo que representó que cada paciente consumía un promedio de 2,21 infusiones diarias. El consumo detallado se observa en la figura 2.

Tabla 1: Factores socio-farmacológicos

| Nº plantas que toman | Nº pacientes | Porcentaje % |
|----------------------|--------------|--------------|
| No toman plantas. | 45 | 11,7 |
| Toman 1 planta | 50 | 13,0 |
| Toman 2 plantas. | 81 | 21,1 |
| Toman 3 plantas. | 87 | 22,7 |
| Toman 4 plantas. | 49 | 12,8 |
| Toman 5 plantas | 21 | 5,5 |
| Toman 6 plantas. | 25 | 6,5 |
| Toman 7 plantas. | 11 | 2,9 |
| Toman 8 plantas. | 7 | 1,8 |
| Toman 9 plantas | 6 | 1,6 |
| Toman 11 plantas. | 2 | 0,5 |

(n = 384)

Tabla 2: Pacientes y Consumo de polifitoterapia

Batanero-Hernán MC, Guinea-López MC, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro MA.

Fueron analizados los medicamentos consumidos por los pacientes con las plantas medicinales y se encontraron las siguientes asociaciones perjudiciales: Asociación de valeriana con fármacos que se metabolizan por CYP3A4, de plantago con otros fármacos, de poleo con paracetamol, de plantas con heterósidos antraquinónicos con digoxina y asociación de plantas sedantes con benzodiazepinas.

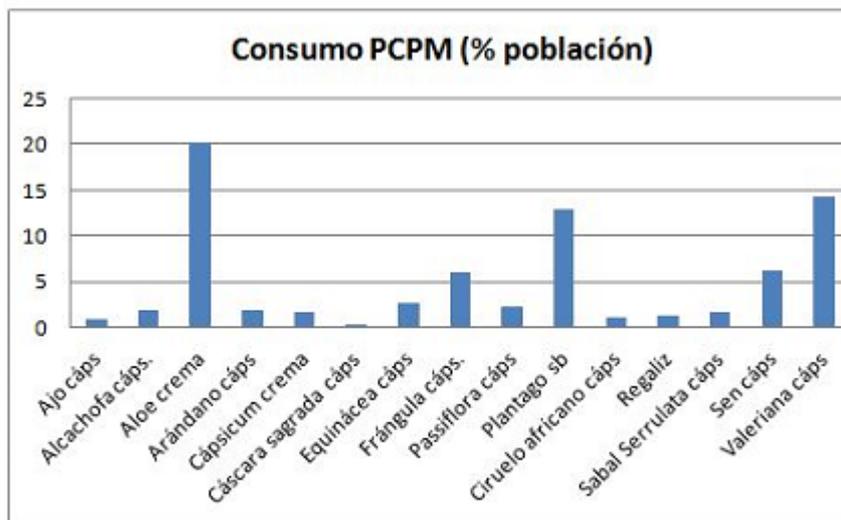


Figura 1: Porcentaje de consumo de Preparados de plantas med en población estudiada.

Asimismo, las asociaciones beneficiosas encontradas fueron: Asociación de valeriana con fármacos que se metabolizan por CYP3A4, de preparados de anís con lactulosa o laxantes antraquinónicos, de preparados laxantes con medicamentos que producen estreñimiento, de manzanilla con AINE, de manzanilla con omeprazol, de manzanilla con paracetamol, asociación de tila, tomillo o romero con tratamientos del Alzheimer y aloe en crema con estatinas.

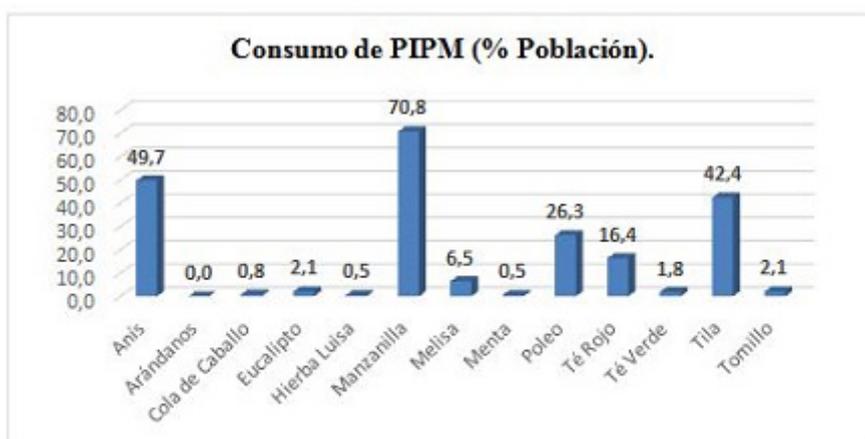


Figura 2: Porcentaje de consumo de Preparados en infusión de plantas medicina

| Asociación | Nº Pacientes | Porcentaje % |
|-------------------------------------|--------------|--------------|
| Valeriana + benzodiacepinas | 12 | 3,1 |
| Valeriana + Acenocumarol | 4 | 1,0 |
| Valeriana + antridepresivos tric. | 8 | 2,1 |
| Valeriana + Estatinas | 15 | 3,9 |
| Anís + benzodiacepinas | 65 | 16,9 |
| Manzanilla + benzodiacepinas | 111 | 28,9 |
| Melisa + benzodiacepinas | 8 | 2,1 |
| Tila + benzodiacepinas | 70 | 18,2 |
| Diuréticos + lax antraquinónicos | 7 | 1,8 |
| Estatinas + laxant antraquinónicos | 3 | 0,8 |
| Estatinas + regaliz | 1 | 0,3 |
| Poleo + paracetamol | 45 | 11,7 |
| Plantago-Metformina. | 6 | 1,5 |
| Plantago-Estatinas. | 13 | 3,4 |
| Plantago- Acenocumarol. | 5 | 1,3 |
| Plantago- Digoxina. | 2 | 0,5 |
| Plantago- Paracetamol. | 26 | 6,8 |
| Laxantes antraquinónicos + digoxina | 7 | 1,8 |

Tabla 3: Asociaciones potencialmente perjudiciales de la combinación medicamento + planta medicinal.

La evaluación de la población expuesta a un posible incremento del riesgo de efectos adversos por la utilización conjunta de plantas medicinales con otros tratamientos se detallan en tabla 3. Asimismo, la evaluación de la población que podría estar beneficiándose de la utilización conjunta de plantas medicinales con otros tratamientos se observa en la tabla 4.

| Asociación | Nº Pacientes | Porcentaje % |
|--------------------------------|--------------|--------------|
| Alice + estatinas | 24 | 6,2 |
| Anís + lactulosa o lax antraq. | 57 | 14,8 |
| Laxantes + antipsicóticos | 12 | 3,1 |
| Laxantes + antiácidos | 43 | 11,2 |
| Laxantes + antiparkinsonianos | 3 | 0,8 |
| Manzanilla + AINEs | 23 | 6 |
| Manzanilla + omeprazol | 144 | 37,5 |
| Manzanilla + Omepraz + AINEs | 13 | 3,4 |
| Manzanilla + paracetamol | 183 | 47,6 |
| Tila + medic Alzheimer | 10 | 4,7 |

Tabla 4: Asociaciones potencialmente beneficiosas de la combinación medicamento + planta medicinal.

DISCUSIÓN

La polimedicación de los pacientes mayores de 65 años, así como la asociación con plantas medicinales puede ocasionar interacciones que pueden producir tanto efectos beneficiosos como perjudiciales, dependiendo de las plantas o medicamentos utilizados. El alto porcentaje de plantas consumidas pueden facilitar estos procesos, y conociendo que, según datos estimados del INE para el año 2050 que la población mayor de 65 años va a experimentar un crecimiento espectacular, es necesario potenciar y desarrollar la atención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico que aseguren una adecuada utilización de medicamentos y plantas medicinales. Así, Machuca¹¹ expone que potenciando la atención farmacéutica se evitarían más de 8000 muertes y un ahorro de casi 12.000 millones euros que no procederían de gasto de medicamentos, sino de evitar bajas laborales y hospitalizaciones.

Efectos perjudiciales de la asociación planta medicinal y medicamento

En relación con los efectos perjudiciales de la asociación de plantas con medicamentos, no hay estudios realizados ni artículos publicados sobre efectos beneficiosos, ni perjudiciales del consumo simultáneo de estos medicamentos y estas plantas medicinales, hay sobre datos teóricos, pero ningún estudio real con el que poder comparar. La asociación de valeriana con fármacos que se metabolizan por CYP3A4 como estatinas, acenocumarol, antidepresivos tricíclicos, sildenafil, ketoconazol, mirtazapina, etc, produce una posible interacción por una inhibición del CYP3A4¹² por los extractos de la valeriana, que podría aumentar la biodisponibilidad de los fármacos metabolizados por esta isoforma, con riesgo de sobredosis o de efectos tóxicos, como es en el caso de la utilización conjunta con estatinas, con las excepciones de fluvastatina que se metaboliza mayoritariamente por la isoforma, CYP2C9 y con pravastatina que parece ser que no se metaboliza por citocromo P450¹³. Los extractos de valeriana, al inhibir la acción de la isoforma CYP3A4, podrían incrementar el riesgo de rabdomiólisis¹⁴. En este estudio el 3,9% de los pacientes realizaban un consumo simultáneo de estatinas y valeriana, con el consiguiente riesgo potencial de efectos adversos (Tabla 3). Los efectos de la valeriana in vivo parecen ser menos significativos que lo observado in vitro¹⁵ ya que no hay evidencias clínicamente relevantes de interacciones con valeriana. Por otra parte, el 1% de la población estudiada consume simultáneamente valeriana y acenocumarol, lo cual representa un riesgo potencial de hemorragia, que añadido al consumo simultáneo de valeriana y antidepresivos tricíclicos (2,1%), convierten a la valeriana en una planta medicinal con riesgo potencial de interacción en 10,10% de los pacientes (Tabla 3).

En la asociación de plantago con otros fármacos se conoce que puede interferir en la absorción de otros fármacos cuando se consumen simultáneamente. Existe un 13,47% de los pacientes con riesgo potencial de interacción por esta asociación (Tabla 1), siendo especialmente importantes las asociaciones con metformina (1,50%), estatinas (3,40%), acenocumarol (1,30%), digoxina (0,50%) y paracetamol (6,77%), para este

Batanero-Hernán MC, Guinea-López MC, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro MA.

último caso González¹⁶ indica, dado que el primero reduce la concentración plasmática del segundo, se disminuye también su efecto, obligando al paciente a tomar más dosis para alcanzar el mismo efecto, con el consiguiente daño hepático. De igual forma, la asociación de poleo con paracetamol puede incrementar la depleción del glutatión, con el consiguiente aumento de la toxicidad del paracetamol, y riesgo de daño hepático. El porcentaje de pacientes que los consumen es del 11,7%, que debiera evitarse siempre, ya que no está demostrada la eficacia digestiva del poleo, pero sí su hepatotoxicidad¹⁶.

La asociación de preparados de plantas con heterósidos antraquinónicos (sen, frángula) con digoxina es consumida por un 1,8% de los pacientes. El riesgo de esta asociación se debe a que la digoxina presenta un estrecho margen terapéutico y los laxantes antraquinónicos al provocar la pérdida de potasio, incrementan el efecto de digoxina elevando su toxicidad¹⁷.

Efectos beneficiosos de la asociación planta medicinal y medicamento

En los pacientes del estudio se encontró que más del 50% de los que tomaban benzodiazepinas las asociaban a infusiones sedantes como tila (18,20%), valeriana (3,10%) y melisa (2,10%). Este efecto es beneficioso si las plantas sedantes sustituyen a alguna toma de benzodiazepinas (Tabla 4), pero si sólo se añaden a éstas es perjudicial el efecto por sobredosificación. En este caso, más del 14% de los pacientes del trabajo combina tratamientos sedantes, con infusiones de tila, en esta combinación los efectos moduladores de la transmisión serotoninérgica de los flavonoides presentes en la tila¹⁸ complementarían el efecto gabaérgico de las benzodiazepinas favoreciendo los efectos sedantes en estos pacientes. Asimismo, los pacientes que combinan benzodiazepinas con valeriana, podrían disminuir la dosis de benzodiazepinas al beneficiarse del efecto sedante de esta planta. Los constituyentes de valeriana han mostrado afinidad por los receptores benzodiazepínicos centrales y periféricos GABA-A, y por los de los barbitúricos, de ahí que posea unos efectos similares al diazepam, incrementando sus efectos¹⁹. El valeranal y sus derivados se unen al receptor de adenosina ejerciendo un efecto agonista, similar a la adenosina, potenciando los efectos sedantes de los ansiolíticos²⁰ e incrementando los riesgos de una excesiva sedación, que resulta especialmente relevante en pacientes ancianos²¹.

En la asociación de preparados de anís con lactulosa, el anís favorece la disminución de la generación de gases en el tubo digestivo y con ello disminuyen las flatulencias y cólicos, que puede provocar la lactulosa. El anís presenta un efecto carminativo y antiespasmódico en los músculos estomacales lisos, además de una disminución de la fermentación en la flora intestinal²². En este trabajo un 14,84% de pacientes se beneficiaron de esta asociación. Asimismo, la asociación Aloe en crema- estatinas afecta al 6,25% de la población estudiada.

Batanero-Hernán MC, Guinea-López MC, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro MA.

Los Aines son fármacos que pueden ocasionar lesiones de la mucosa gástrica, son gastrolesivos, por lo que se suelen prescribir simultáneamente con fármacos gastroprotectores, los beneficios de la asociación de estos medicamentos con manzanilla beneficiaron a un 6% de los pacientes y se debe a que los constituyentes de la manzanilla se comportan como protectores gástricos y antiinflamatorios²³. Asimismo, la asociación de manzanilla y omeprazol actuaría protegiendo el hígado²⁴. Hay un 37,5% de la población total que consume omeprazol y manzanilla simultáneamente y un 3,4% toman los tres productos juntos. Aquí manzanilla y omeprazol paliarían los efectos irritativos de los Aines. Además, existe un alto porcentaje de pacientes, el 47,6%, que asocian manzanilla con paracetamol con el consiguiente beneficio²⁵.

Tras la realización de este estudio, al ser todos los pacientes mayores de 65 años, cabría pensar en la importancia de hacerles un seguimiento de atención farmacéutica, ya que, como hemos verificado, hay muchas asociaciones de medicamento- planta medicinal perjudiciales y también beneficiosas consumidas por ellos.

CONCLUSIONES

El estudio de las asociaciones de plantas medicinales con los tratamientos farmacológicos prescritos ha puesto de manifiesto que ciertas asociaciones pueden contribuir a mejorar la situación del paciente, pero también ha evidenciado la necesidad de una atención farmacéutica en el consumo de preparados de plantas medicinales en relación con la farmacoterapia que tiene prescrita, a fin de evitar combinaciones que pudieran reducir la eficacia de los tratamientos o incrementar el riesgo de otras alteraciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Diz-Lois F, Fernández O, Pérez C. El paciente polimedcado. Galicia Clínica. 2012; 73 (Supl.1): 37-41.
2. Vargas-Murga L, Garcia-Alvarez A, Roman-Viñas B, Ngo J, Ribas-Barba L. Plant food supplement (PFS) market structure in EC Member States, methods and techniques for the assessment of individual PFS intake. Food Funct. 2011; 2(12): 731-9.
3. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. Phytotherapy Research. 2016; 30:691-700.
4. Blumenthal, Goldberg y Brinckmann. Herbal Medicine, expanded Commission E. Monographs American Botanical Council. 2000.
5. Tres JC. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. An Sist Sanit Navar. 2016; 29:2.
6. Kennedy J. Herb and supplement use in the US adult population. Clin Ther. 2005; 27(11):1847-58.
7. Yoon L, Schaffer D. Herbal, prescribed, and over-the-counter drug use in older women: Prevalence of drug interactions. Geriatric Nursing. 2006; 27(2):118-29.

Batanero-Hernán MC, Guinea-López MC, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro MA.

8. Leach MJ, Page A. Herbal medicine for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2015; 24:1-12.
9. Shojaii A, Fard MA. Review of Pharmacological Properties and Chemical Constituents of *Pimpinella anisum*. *ISRN Pharm.* 2012; 2012: 510795. Published online 2012 Jul 16. doi: 10.5402/2012/510795
10. Morales P. Tamaño necesario de la muestra: ¿Cuántos sujetos necesitamos? Universidad Pontificia Comillas. Madrid. Facultad de Humanidades. 2012.
11. Machuca M. Sanidad Pública o Sanidad Privada. *El Farmacéutico.* 2015; 521:41.
12. Mukherjee PK, Ponnusankar S, Pandit S, Hazam PK, Ahmmed M, Mukherjee K. Botanicals as medicinal food and their effects on drug metabolizing enzymes. *Food and Chemical Toxicology.* 2011; 49:12:3142-3153.
13. Jiménez-Náchez I. Interacciones entre fármacos y plantas medicinales. Hospital Carlos III. Madrid. 2012.
14. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacology and Therapeutics.* 1999; 84:3: 413-28.
15. Rowan ChBS, Allen D, Brinker MS, Nourjah P, Chang J, Mosholder A et al. Rhabdomyolysis reports show interaction between simvastatin and CYP3A4 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18(4):301-9.
16. González Canga A, Fernández Martínez N, Sahagún Prieto AM, García Viéitez J, Díez Liébana MJ, Díez Láiz R et al. La fibra dietética y su interacción con los fármacos. *Nutr Hosp.* 2010; 25(5): 535-9.
17. Wang MT, Li I, Lee WJ, Huang TY, Leu HB, Chan AL. Exposure to sennoside-digoxin interaction and risk of digoxin toxicity: a population-based nested case-control study. *European journal of heart failure.* 2011; 13(11): 1238-43.
18. Foti RS, Wahlstrom JL. The role of dietary supplements in cytochrome P450-mediated drug interactions. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromaticas.* 2008; 7(2):66-84.
19. Sztajnkrzyer MD, Otten EJ, Bond GRI, Lindsell CJ, Goetz RJ. Mitigation of pennyroyal oil hepatotoxicity in the mouse. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.* 2003; 10(10): 1024-28.
20. Noguérón-Merino MC, Jiménez-Ferrer AE, Román-Ramos R, Zamilpa A, Tortoriello J, Herrera-Ruiz M. Interactions of a standardized flavonoid fraction from *Tilia americana* with Serotonergic drugs in elevated plus maze. *Journal of Ethnopharmacology.* 2015; 164:319-27.
21. López-Rodríguez JA, López Ruiz L, Luna Sevilla MI. *Farmacología General. Fitoterapia Valeriana.* 2007.
22. Sonzini B. *Farmacología Gabaérgica.* 2013. [Citado Junio 2014] Disponible en: www.guiasdeneuro.com.a
23. De Souza JE, Santos CA, Bispo T, Alcântara I, De Carvalho G, De Souza AA et al. Use of herbal medicines by elderly patients: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2014; 59(2):227-33.
24. Rajeshwari CU, Abirami M, Andallu B. In vitro and in vivo antioxidant potential of aniseeds (*Pimpinella anisum*). *Asian J Exp Biol Sci.* 2011; 2(1):80-9.
25. Petronilho S, Maraschin M, Coimbra MA, Rocha SM. In vitro and in vivo studies of natural products: A challenge for their valuation. The case study of chamomile (*Matricaria recutita*, L). *Industrial crops and products.* 2012; 40:1-12.