

EFFECTOS ADVERSOS DE PLANTAS MEDICINALES Y SUS IMPLICANCIAS EN SALUD

ADVERSE EFFECTS OF MEDICINAL PLANTS AND THEIR HEALTH IMPLICATIONS

ALEJANDRO BUCCIARELLI, MERCEDES L. MORENO, MARIO I. SKLIAR.

Cátedra de Farmacognosia. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur (UNS). Bahía Blanca. Argentina.

Resumen: El uso de plantas medicinales se ha incrementado en nuestro país durante los últimos años, tanto por razones económicas como por la valoración positiva que la población realiza acerca de los beneficios de la fitoterapia. En ciertos casos, afecciones como las de índole gastrointestinal, circulatoria, obesidad, ansiedad e insomnio, entre otras, suelen ser tratadas con plantas medicinales por autoprescripción. Este uso frecuente es debido a la creencia errónea de que las mismas carecen de efectos adversos, que son adecuadas para cualquier tipo de paciente y que no requieren de una cuidadosa dosificación y seguimiento durante su utilización. En Argentina, aún existe escaso conocimiento acerca de las propiedades de algunos productos a base de plantas medicinales, especialmente en lo que respecta a sus potenciales riesgos, advertencias, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones y forma recomendada de preparación. A ello se suma que algunos productos a base de plantas medicinales se

encuadran en la categoría de suplementos dietarios y como tales no requieren la realización de estudios de seguridad, eficacia y calidad que se exigen para los medicamentos herbarios, hecho que los excluye de la supervisión por parte de los profesionales de la salud. Por lo expuesto anteriormente resulta necesario informar acerca de los efectos adversos más relevantes de los productos a base de drogas vegetales y optimizar el sistema de vigilancia y seguimiento del paciente que los consume, lo que reducirá los riesgos potenciales que implica para la salud el consumo de tales productos sin la supervisión del personal médico y farmacéutico.

Palabras clave: plantas medicinales, fitoterapia, efectos adversos, productos vegetales, medicamentos fitoterápicos, toxicidad.

Abstract: The use of medicinal plants has significantly increased in our country in recent years, both for economic reasons and for the positive evaluation of phytotherapeutical benefits by the general population. In some cases, disorders related to the gastrointestinal and circulatory system, obesity, anxiety, and insomnia, among others, are treated with medicinal plants by self-prescription. This is a common practice because of the mistaken belief that plants do not have adverse effects, that are suitable for any type of patient and that they do not require careful dosage and monitoring during their

Correspondencia: Dr. Alejandro Bucciarelli.
San Juan 670. (8000) Bahía Blanca. Argentina.
E-mail: bucciarelli@uns.edu.ar.

Recibido: 4 de Febrero de 2014
Aceptado: 5 de Marzo de 2014

use. In Argentina, there is still little knowledge about the therapeutic properties of some herbal products, especially those related to potential risks, warnings, side effects, contraindications, interactions, and recommended preparation. In addition, some products made from medicinal plants are considered as nutritional supplements, and do not require the safety, efficacy, and quality studies needed for herbal medicines, thus being beyond the supervision of healthcare professionals. Therefore, it is necessary to report the most important adverse effects of the products based on herbal drugs and optimize the surveillance and monitoring system carried out by the people who consume these products in order to avoid potential health risks when used without the supervision of medical and pharmaceutical professionals.

Keywords: medicinal plants, phytotherapy, adverse effects, herbal products, phytotherapeutical medicines, toxicity.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el término “reacción adversa” como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento que ocurre en el ser humano a las dosis utilizadas para la profilaxis, diagnóstico, tratamiento o modificación de una función fisiológica (1). Las causas que pueden originar la aparición de una reacción adversa abarcan desde la predisposición genética individual que determina una susceptibilidad particular de la persona hacia un tratamiento, como por ejemplo una reacción alérgica a un fármaco, hasta las condiciones medioambientales que implican situaciones multifactoriales, en muchos casos difícilmente aislables, tales como sexo, edad, alimentación, ejercicio, situación emocional y consumo concomitante de fármacos, suplementos nutricionales, plantas medicinales y suplementos dietarios (2).

En los sistemas de salud de los países en vías desarrollo, las plantas medicinales representan una alternativa terapéutica para diversas afecciones. La OMS estima que más del 80 % de la población mundial emplea la medicina tradicional para cubrir sus necesidades en la atención primaria de la salud mediante el empleo de plantas medicinales o sus derivados. Algunas plantas medicinales empleadas en países del primer mundo cuentan con estudios farmacológicos que avalan su uso y determinan sus mecanismos de acción, estando sus monografías incorporadas en diversas farmacopeas, en la Organización de Estados Americanos (OEA) y en la Comisión Europea (3). Sin embargo, en nuestro país se utilizan frecuentemente plantas autóctonas que cuentan con menor cantidad de estudios farmacológicos experimentales, clínicos y toxicológicos, de manera que existe escasa bibliografía

disponible al respecto (4-7). Son muchas las drogas vegetales provenientes de plantas nativas que, a pesar de su reconocido uso tradicional, carecen de estudios que permitan controlar su calidad (8,9).

Más de la mitad de los fitofármacos que se utilizan en el mundo se solicitan sin prescripción médica. A nivel local, un estudio reciente realizado en la provincia de Buenos Aires indicó que durante el período de un año se dispensaron 43.608 plantas medicinales en 260 farmacias, representadas por un 80,1% de drogas crudas de herboristería y un 19,9% de medicamentos herbarios. En el estudio se observó que sólo un 3,5% de las hierbas medicinales fueron prescritas por el médico, correspondiendo en su mayoría a malva, manzanilla y tilo (10).

El incremento en el uso indiscriminado y la automedicación con remedios herbales en la población mundial resulta de gran interés para los médicos ya que debe considerarse indispensable interrogar al paciente acerca del consumo de productos vegetales, especialmente teniendo en cuenta que su empleo no supervisado puede producir efectos adversos potencialmente peligrosos (11).

El auge de la utilización de preparaciones fitoterápicas se ha visto favorecido por el creciente interés que ha despertado este tipo de productos entre los profesionales de la salud, gracias a su eficacia avalada a través de los ensayos clínicos que se publican con frecuencia en las revistas de mayor impacto en medicina y farmacia.

Estas preparaciones han demostrado ser eficaces en el tratamiento de trastornos y patologías que afectan diferentes sistemas biológicos y abarcan desde tratamientos sistemáticos leves y moderados hasta patologías más severas. En algunas situaciones su eficacia es equiparable a la de los fármacos de síntesis y, gracias a su seguridad, representan una alternativa real para aquellos pacientes en los que la incidencia y gravedad de los efectos secundarios de los fármacos de síntesis hacen necesaria una intervención con menor riesgo, más segura y manteniendo la eficacia del tratamiento.

Por ello, las plantas medicinales representan una herramienta válida pero que debe ser utilizada desde un marco racional. Sin embargo, no todas las situaciones en las que se consumen preparaciones elaboradas a partir de plantas medicinales se dan bajo las mismas características fisiológicas del paciente. Existen situaciones especiales, tales como embarazo, infancia, tercera edad, estados perioperatorios, pacientes oncológicos, enfermedades degenerativas del sistema nervioso, alteraciones hormonales y otras condiciones de atención especial, tales como los pacientes polimedicados con fármacos de márgenes muy estrechos que producen cambios en el funcionamiento de sus sistemas biológicos y ocasionan alteraciones orgánicas importantes que constituyen un desa-

fío para la práctica médica a la hora de prescribir cualquier fármaco (12-18).

En tales circunstancias, la eficacia y seguridad de las drogas vegetales puede verse aumentada o disminuida según la condición metabólica del individuo y los límites de toxicidad de los principios activos utilizados. Estos últimos son sustancias químicas que presentan actividad farmacológica sobre los sistemas corporales pero también pueden ocasionar efectos secundarios, contraindicaciones, toxicidad e interacciones con otros fármacos convencionales.

La aparición de ciertas reacciones no deseadas puede ser clasificada en diversas categorías, atendiendo a la gravedad y al período de tiempo necesario para su aparición (19). Hay reacciones caracterizadas por efectos agudos que se presentan rápidamente luego del inicio del tratamiento y podrían ser consideradas situaciones de toxicidad, como por ejemplo los síntomas anticolinérgicos de la belladona (*Atropa belladonna*). Otras reacciones se presentan como efectos secundarios que se desarrollan en una terapia crónica y son farmacológicamente predecibles, como la debilidad muscular por un exceso de derivados hidroxiantracénicos con efecto laxante del sen o la cáscara sagrada que pueden ocasionar hipocalemia, o las variaciones de la presión arterial por plantas que producen una acción vasodilatadora o vasoconstrictora moderada.

También existen reacciones que producen efectos deletéreos como teratogenicidad y carcinogenicidad que pueden ser atribuidos a la toxicidad crónica y subcrónica de los principios activos de la planta.

Las reacciones adversas, además de poner de manifiesto un caso especial de sensibilidad en el paciente, son la base para el establecimiento de las contraindicaciones de las drogas vegetales cuando su aparición se generaliza en un sector determinado de la población o en situaciones fisiológicas concretas. Estos efectos pueden clasificarse en directos o indirectos. Los directos se producen sobre el órgano o sistema en el que los principios activos de la droga vegetal presentan la actividad farmacológica de interés, mientras que los indirectos se presentan en órganos o sistemas sobre los que los principios activos vegetales no desarrollan su actividad.

Por ejemplo, los aceites esenciales utilizados en el tratamiento de la dispepsia pueden producir efectos secundarios directos sobre la mucosa gástrica. El aceite esencial de menta (*Mentha piperita*) utilizado como digestivo puede producir pirosis en algunos casos de dispepsia.

Los derivados hidroxiantracénicos de drogas vegetales como la raíz de ruibarbo (*Rheum palmatum*), la corteza de frágula (*Rhamnus frangula*) y de cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) o la hoja y el fruto de sen (*Cassia angustifolia*), utilizadas en el tratamiento del estreñimiento ocasional, pueden presentar reacciones adversas directas sobre el intestino, tales

como dolor abdominal y en ocasiones inducir la aparición de cáncer de colon.

Reacciones de tipo cutáneo

Las reacciones adversas que afectan a la piel representan más del 50% de los efectos secundarios no graves descritos, destacándose trastornos que se dan con mayor frecuencia como el prurito, el rash cutáneo, la urticaria y el rash eritematoso. En algunos casos la reacción cutánea puede definirse como un efecto secundario directo por la aplicación de la droga o preparado sobre la piel, como la urticaria causada por la aplicación del gel de aloe (*Aloe vera*) (20).

Las reacciones como la fototoxicidad se producen por acción de la luz ultravioleta sobre determinados compuestos, como las furanocumarinas o los psoralenos, dando lugar a la formación de radicales libres que pueden ocasionar la aparición de quemaduras de aspecto solar o de segundo grado en la dermis. Entre las plantas que contienen dichos principios activos se destacan la angélica (*Angelica archangelica*), el apio (*Apium graveolens*), el naranjo amargo (*Citrus aurantium*), el hipérico (*Hipericum perforatum*), la ruda (*Ruta graveolens*) y el aceite esencial de bergamota (*Citrus bergamia*) (21).

La árnica (*Arnica montana*), utilizada tradicionalmente por vía externa para aliviar contusiones, golpes y hematomas, puede resultar vesicante, sobre todo en pieles muy sensibles, en las que componentes como la helenina y sus derivados pueden provocar cuadros alérgicos de tipo IV como la dermatitis de contacto (22). Se han observado reacciones locales de dermatitis por caléndula (*Calendula officinalis*) atribuidas a algunas lactonas sesquiterpénicas presentes en sus extractos (23).

Reacciones de tipo digestivo

Las gastralgias de tipo digestivo ocasionadas por la presencia de taninos, saponinas y/o aceites esenciales pueden ser desencadenadas por la irritación o hipersensibilidad de los receptores de la mucosa, que en el caso concreto de la estimulación de los receptores histamínicos conduce a un aumento de la secreción gástrica, agravando la sintomatología.

Las personas con mucosa intestinal sensible pueden presentar alteraciones que se manifiestan con dolor y cambios en la motilidad intestinal cuando se utilizan algunas drogas vegetales como el aceite esencial de hojas de eucalipto (*Eucalyptus globulus*) o la sumidad de manzanilla (*Matricaria recutita*). En algunos casos se han observado dispepsia o diarreas en personas sensibles, causados por iridoides heterosídicos de la raíz de harpagófito (*Harpagophytum procumbens*), especie contraindicada en casos de litiasis debido a que es capaz de estimular la secreción biliar (24).

Por el contrario, existen otras drogas vegetales como la sumidad de hipérico (*Hipericum perforatum*), que presentan un excelente marco de seguridad a las dosis prescriptas en

casos de depresiones leves o moderadas. Una recopilación de estudios a gran escala llevada a cabo durante cuatro semanas sobre 3.250 pacientes depresivos tratados con extracto de hipérico demostró una excelente tolerancia y muy bajo número de efectos indeseables. Sólo el 1,73 % presentó trastornos gastrointestinales irritativos (0,55 %), reacciones alérgicas (0,52 %), cansancio marcado (0,40 %) e inquietud (0,26 %) (25).

Reacciones sobre el Sistema Nervioso Central

Los efectos secundarios que se producen a este nivel se deben en numerosas ocasiones a una reacción directa de los principios activos vegetales sobre las terminaciones nerviosas. Entre las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia se destacan la cefalea, hiperexcitabilidad y somnolencia.

Las plantas estimulantes del Sistema Nervioso Central (SNC) contienen principios activos que aumentan la actividad de determinados centros cerebrales y espina dorsal. La cafeína, una metilxantina derivada de las semillas de café (*Coffea arabica*) es responsable del estado de excitabilidad que puede conducir a la aparición de situaciones de nerviosismo y ansiedad.

El abuso en el consumo de raíz de ginseng (*Panax ginseng*) puede producir efectos adversos como nerviosismo, irritabilidad, erupciones cutáneas e insomnio, los cuales se han descrito en conjunto como síndrome de abuso de ginseng, conocido como GAS (*Ginseng Abuse Syndrome*) (26).

La efedra (*Ephedra sinica*) es una planta muy antigua que ha sido utilizada en enfermedades respiratorias alérgicas, especialmente en el asma bronquial. Las reacciones adversas observadas, por lo general imputables a los efectos del alcaloide efedrina sobre el SNC, están representadas por ansiedad, temblores, insomnio y dependencia (cuando se administra en forma muy continuada). Trastornos neurológicos por hipertensión arterial y excepcionalmente psicosis tóxica fueron también señalados (27), aunque sólo en muy altas dosis la efedrina se ha podido asociar a cuadros de hemorragias cerebrales (28).

El consumo de pasionaria (*Passiflora incarnata*) está relacionado con su efecto ansiolítico y también espasmolítico sobre el músculo liso (29). Si bien suele ser bien tolerada, en dosis muy altas puede provocar náuseas, vómitos, cefalea, taquicardia, disminución del tiempo de reacción frente a estímulos externos y en casos extremos convulsiones y paro respiratorio.

La raíz de valeriana (*Valeriana officinalis*) es conocida por su actividad terapéutica como antiespasmódica y sedante (30). Los extractos orales de valeriana por lo general son bien tolerados, no habiéndose informado efectos adversos severos ni hepatotóxicos en las dosis usuales (31-34). No obstante,

debido a su acción sobre el SNC, no se recomienda su uso prolongado ya que según algunas investigaciones controvertidas puede provocar dependencia, aunque ésta sería mínima en comparación con las benzodiazepinas clásicas (35).

Las inflorescencias del tilo (*Tilia americana* y *T. cordata*), comúnmente reconocido por su actividad sedante y antiespasmódica, puede provocar, paradójicamente, insomnio en ciertas personas que consumen sus infusiones en alta cantidad. En otros casos se han observado taquicardia, náuseas y disminución de la tonicidad cardíaca (36-37). En cualquiera de las formas galénicas en que se emplee el tilo, se recomienda hacer intervalos de una semana por cada tres de tratamiento (38). También se han mencionado algunos casos de urticaria (a través de la toma de infusiones o por manipulación de inflorescencias de tilo) y cuadros alérgicos respiratorios debidos a la aspiración de su polen o sus tricomas (39-41).

Los frutos de anís estrellado (*Illicium verum*), utilizados como antifatulento, eupéptico y para el tratamiento de cólicos intestinales, pueden generar un efecto estupefaciente que se inicia con una hiperexcitabilidad cerebral, llanto continuo en niños, seguido por temblores, convulsiones de tipo epiléptico, somnolencia y coma. Estos efectos, que son atribuidos al anetol presente en su aceite esencial, continúan siendo muy frecuentes en niños menores de cinco años en Argentina (42).

Reacciones sobre el sistema circulatorio

Ciertas drogas vegetales con actividad directa pueden afectar los procesos de vasodilatación o vasoconstricción y ocasionar hipertensión, palpaciones o afectar la contractilidad cardíaca.

La toma oral de extractos de ginseng (*Panax ginseng*) en dosis normales suele ser bien tolerada. No obstante, como se señaló anteriormente, se ha descrito la aparición del síndrome por abuso de ginseng a dosis de 15 g/día, el cual cursa también con hipertensión arterial y estado de agitación. En principio, este síndrome ha sido cuestionado por otros autores alegando falta de datos precisos respecto al tipo y calidad del ginseng empleado, como así también de otras fallas metodológicas de los trabajos de revisión extraídos de China (43-44). Se informaron también, en muy contados casos, moderados incrementos de andrógenos circulantes en mujeres que habían tomado ginseng y un episodio de hemorragia vaginal en una mujer post-menopáusica asociado al uso de la crema facial con ginseng (45). Para evitar toda serie de efectos indeseables, se recomienda no consumirlo por períodos prolongados (un mes o mes y medio y descansar dos o tres semanas) ni durante la segunda mitad del ciclo menstrual, como tampoco durante el embarazo (46).

Por otra parte, se han detectado reacciones alérgicas al ajo (*Allium sativum*) por vía oral, inhalado o aplicado sobre

la piel, algunas de las cuales resultan graves como la anafilaxia. Sin embargo, los efectos secundarios más comúnmente informados son el salpullido o quemaduras en la piel, mareo, diaforesis, cefalea, picor, fiebre, escalofríos, ataques de asma y congestión nasal, quemaduras en la boca, mal aliento, dolor abdominal, inapetencia, meteorismo, náuseas, vómitos, gastritis, cambios en la flora intestinal, diarrea y estreñimiento. La hemorragia es el efecto secundario potencialmente más grave, que incluye sangrado postquirúrgico espontáneo por disfunción plaquetaria o fibrinólisis anormal, incluyendo pacientes con tendencia hemorrágica o que toman medicamentos como anticoagulantes orales (acenocumarina), aspirina y otros antiagregantes plaquetarios (*clopidogrel*) y antiinflamatorios como ibuprofeno o naproxeno (47).

En el caso de los extractos estandarizados de ginkgo (*Ginkgo biloba*), se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de importancia tales como flebitis, trastornos circulatorios, reacciones alérgicas y shock anafiláctico (48). En cuanto a la presión arterial media, la misma no se ha visto afectada por el tratamiento con extractos estandarizados de ginkgo (120 mg/día) a lo largo de 6 a 12 meses de tratamiento, no observándose tampoco problemas de hipotensión postural (49). No obstante, con el uso crónico o sobredosificación puede existir la posibilidad de producirse hematomas subdurales (50).

La manzanilla (*Matricaria recutita*) por lo general es muy bien tolerada. Sólo las infusiones muy concentradas pueden provocar efecto emetizante (51). En casos de sobredosis en humanos se observaron náuseas, excitación nerviosa e insomnio. La literatura médica ha registrado varios casos de reacciones alérgicas o anafilácticas asociadas a esta especie, pero ninguna de gran magnitud (52-54).

El boldo (*Peumus boldus*), cuyas acciones farmacológicas están centradas en la función hepatovestibular, ha registrado recientemente otras acciones biológicas, en especial las antioxidativas, que han permitido evaluar nuevas actividades terapéuticas en esta especie (55). La administración de extractos de boldo en las dosis normales por lo general es bien tolerada, aunque dosis mayores pueden provocar alucinaciones cromáticas y auditivas, vómitos, diarrea, aletargamiento e incluso convulsiones. Dosis altas de la esencia pueden causar irritación renal, vómitos y diarrea. Incluso dosis aún más altas pueden causar efectos narcóticos, paralizantes y convulsivantes a causa del alcaloide boldina. Entre los elementos tóxicos a altas dosis figuran también la paquicarpina, el ascaridol y el terpineol (56-57).

La cola de caballo (*Equisetum arvense*) registra sus primeros estudios de toxicidad a través del consumo por parte de animales (caballos y otras especies domésticas), observándose en principio falta de coordinación de movimientos, pérdida de

peso, pulso lento, hipotermia y ocasionalmente diarrea. Estos efectos fueron observados cuando la planta era consumida en altas dosis y especialmente por animales jóvenes (58). Si bien el humano no consume la misma cantidad de planta que pueden consumir los animales, se deben tomar los recaudos necesarios a la hora de prescribir la droga. Igualmente se ha señalado que altas dosis pueden provocar efectos irritativos, sobre todo en el sistema urinario. Por otra parte, usos muy prolongados suelen provocar cefaleas, tenesmo vesical, anorexia y disfagia, posiblemente debido a la presencia de alcaloides (59).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A pesar de la aceptación que tiene la fitoterapia en el ámbito de la medicina, aún existen marcadas controversias entre esta ciencia que recoge los conocimientos vinculados a los principios activos de las plantas medicinales y las ciencias médicas y farmacéuticas convencionales.

No obstante, existen fundamentos científicos detrás de cada aplicación fitoterapéutica que no pueden ser ignorados. Las plantas contienen principios químicos que son el resultado de un proceso natural de desarrollo de cada especie y que pueden ser extraídos por diferentes medios; su aplicación en el organismo reestablece el equilibrio celular perdido y previene ciertas enfermedades o revierte procesos patológicos de diversa índole.

Entre las formas más comunes de presentación de los fitofármacos se pueden mencionar a la droga fresca (la planta recién recolectada), droga seca, polvo, zumo, infusión, decocción, tintura, extracto, aceite, suspensión, emulsión, jarabe, tisana, cápsulas, loción, cremas, colutorios, colirios y gotas.

Dentro de las principales ventajas de la fitoterapia debe señalarse que posibilita tratamientos menos agresivos en los pacientes, siendo una excelente opción para aquellos casos en los que los medicamentos alopáticos no pueden aplicarse o bien como complemento de éstos, hallándose sus resultados comprobados y avalados por serios estudios en centros médicos de prestigio internacional.

Sin embargo, resulta oportuno señalar como desventaja la necesidad de una estricta vigilancia ante las características potencialmente tóxicas de algunas plantas medicinales; que no siempre se encuentran los recursos vegetales al alcance del profesional y la necesidad de una exacta dosificación, situación que en ocasiones resulta dificultosa por la variabilidad de los principios activos presentes en las plantas. Por ello, la notificación de casos clínicos de reacciones adversas, toxicidad o interacciones con otros medicamentos debe ser analizada para evaluar en su justa medida la situación exac-

ta en la que se ha producido y cuál ha sido la preparación vegetal utilizada.

Para poder establecer un correcto control de estas situaciones se deben tener en cuenta los factores de riesgo o situaciones especiales en las que aumenta la probabilidad de aparición de efectos adversos, tales como la preexistencia de patologías, edad, sexo, factores hereditarios, consumo simultáneo de fármacos, existencia de patologías concomitantes y estado nutricional del paciente.

Si bien la fitoterapia es una herramienta potencialmente eficaz para el tratamiento de ciertas patologías, para alcanzar sus beneficios es necesario conocer las acciones farmacológicas de la droga vegetal que se va a utilizar en terapéutica, realizando el seguimiento evolutivo del paciente para poder determinar cualquier modificación sintomatológica. Para ello el profesional de la salud debe consultar siempre al paciente acerca del consumo de preparaciones herbarias y advertirle acerca de los posibles riesgos para la salud si se hace un uso inadecuado de las mismas. A su vez, es imprescindible que los profesionales responsables de la prescripción y dispensación de estas preparaciones estén dotados de un sólido conocimiento para proporcionar un uso correcto y racional, así como detectar posibles efectos adversos que deriven de su utilización.

BIBLIOGRAFÍA

- Martín MT, Tuset M, Codina C, Ribas J. Importancia de la patología secundaria a medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26:128-32.
- Guijarro Martínez J. Los parámetros de seguridad en Fitoterapia. *Revista de Fitoterapia* 2005;5(2):117-33.
- Capasso F, Gaginella T, Grandolini G, Izzo AA. *Phytotherapy*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2003.
- Soraru y Bandoni. *Plantas de la medicina popular argentina*. Editorial Albatros, Buenos Aires. 1978.
- Gupta, M.P. 270 Plantas Iberoamericanas, Ed. Presencia, Colombia. 1995.
- Marzocca A. *Vademecum de las malezas medicinales*. Ed. Orientación gráfica, Buenos Aires. 1997.
- Bucciarelli A, Minetti A, Milczakowskyg C, Skliar MI. Evaluation of gastroprotective activity and acute toxicity of *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). *Pharm Biol* 2010; 48(9):1025-30.
- Bucciarelli A, Cambi VN, Villamil CB. Morphoanatomical characters of *Araujia hortorum* E. Fourn (Asclepiadaceae), a native species of medicinal interest. *Phyton* 2008; 77:283-95.
- Bucciarelli A, Hansen PV, Cambi VN. Morphoanatomical and micrographic study of *Pluchea microcephala* R. K. Godfrey (Asteraceae) employed in Argentine folk medicine. *Phyton* 2009; 78:135-40.
- Consolini AE, Ragone MI, Tambussi A, Paura A. Estudio observacional del consumo de plantas medicinales en la provincia de Buenos Aires, Argentina, en el período diciembre de 2004-noviembre de 2005. *Lat Am J Pharm* 2007; 26(6):924-36.
- López-Herranz GP. Interacción entre hierbas medicinales y agentes anestésicos. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2006; 69(2):108-12.
- Skinner CM, Rangasami J. Preoperative use of herbal medicines: a patient survey. *Br J Anaesth* 2002; 89:792-5.
- Smith L, Ernst E, Ewings P, Myers P, Smith C. Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. *Br J Gen Pract* 2004; 54(503):439-41.
- Beyens MN, Guy C, Ratrema M, Ollangier M. Prescription of drug to pregnant woman in France: the HIMAGE study. *Therapy* 2003; 58:505-11.
- Kales HC, Blow FC, Welsh DE, Mellow AM. Herbal products on other supplements: use by elderly veterans with depression and dementia and their caregivers. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:25-31.
- Woolf AD. Herbal remedies and children: Do they work? Are they harmful? *Pediatric* 2003; 112:240-6.
- López García A, Cabrera García L, Saldaña Valderas M, Ruiz Antorán B, Avendaño Solá C. Consumo de medicamentos alternativos en los pacientes que ingresan al Hospital Universitario Puerta de Hierro. XVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Pamplona. Octubre 2002.
- Glintborg B, Andersen SE, Spang-Hanssen E, Dalhoff K. The use of over-the-counter drug among surgical and medical patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:431-7.
- De Smet PAGM. Towards safer herbal medicines. *The European Phytojournal* 1996;2:1-9.
- Morrow DM, Rappaport MJ, Strick RA. Hypersensitivity to aloe. *Arch Dermatol* 1980;160:1064-5.
- McGuffin, Hobbs C, Upton R, Goldberg A. *Botanical safety handbook*. CRC Press. USA 1997.
- Spettoli E, Silvani S, Lucente P, Guerra L, Vicenzi C. Contact dermatitis caused by sesquiterpene lactones. *Am J Contact Dermat* 1998; 9(1):49-50.
- Reider N, Komericki P, Hausen BM, Fritsch P, Aberer W. The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (*Arnica montana* L.) and marigold (*Calendula officinalis* L.). *Contact Dermatitis* 2001; 45(5):269-72.
- Costa de Pasquale R, Busa G, Circosta C, Lauk L, Ragusa S, Ficarra P, Occhiuto F. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. III. Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion. *J Ethnopharmacol* 1985; 13(2):193-9.
- Malone D. NIH Studies St. John's Wort. *HerbalGram*. 1997; 41:13.
- Siegel RK. Ginseng abuse syndrome: problems with the panacea. *J Am Med Assoc* 1979; 241:1614-5.
- Haller C, Benowitz N. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343(25):1833-8.
- Kaderi-Otarod J, Conetta R, Kundo K, Farkash A. Ischemic stroke

- in a user of thermadrene a case study in alternative medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(3):343-6.
29. Petry RD, Reginatto F, de Paris F et al. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytother Res* 2001; 15(2):162-4.
 30. Rosecrans J, Defoo J, Youngken H. Pharmacological investigation of certain *Valeriana officinalis* extracts. *J Pharm Sci* 1961; 50:240-4.
 31. Chan TY, Tang CH, Critchley JA. Poisoning due to an over-the-counter hypnotic, Sleep-Qik (hyoscine, cyproheptadine, valerian). Chinese University of Hong Kong. *Postgrad Med J* 1995; 71:227-8.
 32. De Smet P, Keller K, Hansel R, Chandler F. *Adverse Effects of Herbal Drugs III*. Springer-Verlag. 1997.
 33. Schulz V, Hansel R, Tyler V. *Rational Phytoterapy*. Springer-Verlag. 2001.
 34. Hadley S, Pretly J. Valerian. *Ann Fam Physician* 2003; 67(8):1755-8.
 35. Schulz V, Hubner W, Ploch M. Clinical trials with phytopsycho-pharmacological agents. *Phytomedicine* 1997; 4(4):379-87.
 36. Cionga E, Constantinesco M, Popesco L. An investigation of the Lime Tree Blossom. *Academ Rouman Bull Sect SC* 1941; 24:331-42.
 37. Duke J. *Handbook of Medicinal Herbs*, CRS. Press. Florida. 1985.
 38. Alonso J. *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacología*. Isis Ed. 1998.
 39. Picardo M; Rovina R, Cristaudo A, Cannisraci C, Santucci B. Contact urticaria from *Tilia* sp. *Contact Dermatitis*. 1988; 19(1):72-3.
 40. Mur P, Feo Brito F, Lombardero M, Barber D, Galindo P, Gómez E, Borja J. Allergy to linden pollen (*Tilia cordata*). *Allergy* 2001; 56(5):457-8.
 41. Eriksson NE. Allergy to pollen from different deciduous trees in Sweden. *Allergy* 1978; 33:299-309.
 42. Strobl A, Pérez A, Yofre P, Risso S, Massari L. Intoxicaciones por tisanas caseras. X Congreso Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-106. Comodoro Rivadavia. Argentina. Abril 2001.
 43. Blumenthal M. Debunking the "ginseng abuse syndrome". *Whole Foods* 1991; 89-91.
 44. McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A. *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. Boca Raton, Florida. 1997.
 45. Hopkins MP, Androff L, Benninghoff BS. Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding. *Amer J Obst Gynecol* 1988; 159(5):1121-2.
 46. Negall C, Anderson L, Phillipson J. *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. 1996.
 47. Izzo A, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61(15):2163-75.
 48. Woerdenbag H, Van Beek T. *Ginkgo biloba*. In: *Adverse Effect of Herbal Drugs*. De Smet P. et al. (Eds). Springer-Verlag. 1997; 3:51-66.
 49. Vorberg G. *Ginkgo biloba* extract a long term study on chronic cerebral insufficiency in geriatric patient. *Clin Trials J* 1985; 22:149-57.
 50. AEM (Agencia Española del Medicamento). Ficha técnica de *Ginkgo biloba* como integrante de especialidad farmacéutica publicitaria. *Rev Fitoterapia* 2003; 3(1):63-4.
 51. Carballo A. *Plantas Medicinales del Escambray Cubano. Apuntes científicos*. Tramil VII. Colombia Enda Caribe. 1994.
 52. Benner M, Lee H. Anaphylactic reaction to chamomile tea. *J Allerg Clin Immunol* 1973; 52:307-8.
 53. Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, García R, Jerez M, Valdivieso R, Subiza E. Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea, a study of cross-reactivity with other composite pollens. *Allerg Clin Immunol* 1989; 84(3):353-8.
 54. Thien F. Chamomile tea enema anaphylaxis. *Med J Aust* 2001; 175(1):54.
 55. Alonso J. *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Ed. Corpus. 2007.
 56. Duke J. and Atchley A. *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press. Boca Raton Fl. USA. 1986.
 57. Gruenwald J. *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. 1998.
 58. Rapp WF. The toxicity of *Equisetum*. *American Fern Journal*. 1954; 44 (4):148-54.
 59. Artech García A, Vanaclocha B, Güenechea JI. *Fitoterapia: Vademecum de prescripción 3º ed*. Ed. Masson. Barcelona. 1998.