



Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos: síndrome metabólico

Sergio A. Montenegro Herrera
Alejandra Ma. Jerez Valderrama
Isabella Echeverri Jiménez
Editores académicos

 Editorial
Universidad
Icesi

**Interacciones farmacológicas entre
plantas medicinales
y medicamentos:
síndrome metabólico**

Sergio A. Montenegro Herrera
Alejandra Ma. Jerez Valderrama
Isabella Echeverri Jiménez
Editores académicos

Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos: síndrome metabólico

© Sergio A. Montenegro Herrera, Alejandra Ma. Jerez Valderrama y Isabella Echeverri Jiménez (editores académicos), y varios autores.

Cali. Universidad Icesi, 2025.

pp. 268; 17x24 cm.

Incluye referencias bibliográficas.

ISBN: 978-628-7814-13-4)

DOI: <https://doi.org/10.18046/EUI/ee.5.2025>

Palabras Clave: 1. Interacciones farmacológicas, 2. Plantas medicinales, 3. Síndrome metabólico, 4. Biomedicina, 5. Farmacología.

Clasificación Dewey: 615.321

© Universidad Icesi

Primera edición / Agosto de 2025

Facultad de Ciencias de la Salud

Rector: Esteban Piedrahita Uribe

Director Académico: José Hernando Bahamón Lozano

Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud: María Elena Velásquez Acosta

Coordinador Editorial: Adolfo A. Abadía

Diseño de portada y diagramación: Paula Andrea Cubillos Gómez

Imagen de portada: Adobe Generative AI

Revisión de Estilo: Paola Vargas Heredia

Editorial Universidad Icesi

Calle 18 No. 122-135 (Pance), Cali – Colombia

Teléfono: +57 (2) 555 2334 | E-mail: editorial@icesi.edu.co

<https://www.icesi.edu.co/editorial>

Publicado en Colombia – *Published in Colombia*

La Editorial Universidad Icesi no se hace responsables de las ideas expuestas bajo su nombre, las ideas publicadas, los modelos teóricos expuestos o los nombres aludidos por los y las autoras. El contenido publicado es responsabilidad exclusiva de los y las autoras, no refleja la opinión de las directivas, el pensamiento institucional, ni genera responsabilidad frente a terceros en caso de omisiones o errores. El material de esta publicación puede ser reproducido sin autorización, siempre y cuando se cite el título, los y las autoras y la fuente institucional.

La publicación de este libro se aprobó luego de superar un proceso de evaluación doble ciego por dos pares expertos.

Índice

07	Prólogo <i>Dr. José Óscar Gutierrez Montes</i>
11	Introducción
17	Capítulo 1. Principios de las interacciones farmacológicas planta-fármaco <i>Sergio A. Montenegro Herrera, Alejandra Ma. Jerez Valderrama, Santiago Díaz Bejarano y Thalía Mejía Vanegas</i>
39	Capítulo 2. Aproximación social y antropológica a la medicina tradicional y las plantas medicinales <i>Sergio A. Montenegro Herrera, Alejandra Ma. Jerez Valderrama y Santiago Díaz Bejarano</i>
57	Capítulo 3. Fisiopatología del síndrome metabólico <i>José Fernando Fuertes Bucheli, Luisa Fernanda Riascos Herrera, Mateo Calderón Valencia e Isabella Echeverri Jiménez</i>
85	Capítulo 4. Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y antidiabéticos <i>Sergio A. Montenegro Herrera, Alejandra Ma. Jerez Valderrama, Santiago Díaz Bejarano y Mateo Calderón Valencia</i>
129	Capítulo 5. Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y antihipertensivos <i>Luisa Fernanda Riascos Herrera, Sergio A. Montenegro Herrera, Manuela Estrada Schweineberg, Alejandro Gómez Levy, Lucas Drouilhat Vega, Juan Pablo Tapia Alzate, Cesar Stiven Torres Morón, Mateo Calderón Valencia y Alejandra Ma. Jerez Valderrama</i>

241

Capítulo 6. Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y fármacos hipolipemiantes

*Alejandro Gómez Levy, Lucas Drouilhat Vega,
Juan Pablo Tapia Alzate, Sergio A. Montenegro Herrera,
Mateo Calderón Valencia y Alejandra Ma. Jerez Valderrama*

265

Sobre los autores

Agradecimientos

A Oscar Jelpud, Juan Chindoy y Querubín Queta, médicos tradicionales de las Comunidades Indígenas Pastos, Kamsá y Cofán, por su generosidad al compartir sus conocimientos sobre las propiedades medicinales de las plantas y por enriquecer esta obra con una perspectiva única y valiosa para el entendimiento de las interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y fármacos convencionales.

A todos los estudiantes de Medicina cuyo interés por la carrera va más allá del currículo y decidieron aceptar el reto de explorar y colaborar con la búsqueda de información para la elaboración de este manuscrito. Su contribución es de gran valor para el avance y rescate de conocimiento en este campo de la medicina.

Prólogo

En una era marcada por un creciente interés por la salud y el bienestar holísticos, el uso de productos de medicina natural ha ganado una popularidad significativa. La historia de la curación es un tapiz tejido con los hilos de la ciencia, la tradición y el descubrimiento. Cada vez más personas recurren a remedios herbales, suplementos y terapias alternativas para complementar los tratamientos médicos convencionales o buscan otras alternativas naturales, exponiendo la intrincada danza entre los fármacos y el amplio espectro de productos naturales, desde remedios herbales y suplementos dietéticos hasta alimentos y bebidas ricos en compuestos bioactivos (y no siempre con los mejores resultados).

Pero este libro va más allá de ser un mero catálogo de interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos. Más bien, profundiza en las sinergias que potencian los efectos terapéuticos y los enfrentamientos que plantean riesgos para la salud del paciente, haciendo un recorrido en aspectos de la química, la farmacología y la biología para comprender cómo toman forma estas interacciones a nivel molecular. Además, reconoce la importancia de las tradiciones culturales y las perspectivas holísticas que han guiado las prácticas de salud de la humanidad durante milenios. Y profundiza en las interacciones intrincadas y a menudo pasadas por alto entre las plantas medicinales y los medicamentos convencionales en el contexto de las enfermedades metabólicas.

El campo de los remedios naturales y los productos farmacéuticos tiene mucho potencial, pero es esencial navegarlo con precaución y conocimiento para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento para personas con trastornos o enfermedades metabólicas. Éstas abarcan una amplia gama de afecciones, incluidas la diabetes, la obesidad, la hiperlipidemia y el síndrome metabólico, que en conjunto afectan a millones de personas en todo el mundo,

provocando complicaciones de salud graves, como enfermedades cardiovasculares, problemas renales y neuropatías, por lo que el tratamiento eficaz es una preocupación primordial.

El uso de plantas, hierbas y suplementos dietéticos medicinales para controlar y tratar enfermedades metabólicas es una práctica profundamente arraigada en la medicina tradicional y ha ganado popularidad en la atención sanitaria contemporánea. Sin embargo, las posibles interacciones entre estos remedios naturales y los medicamentos recetados no siempre se comprenden bien y sus consecuencias pueden ser impredecibles. Es fundamental reconocer que, si bien los remedios naturales ofrecen numerosos beneficios, no están exentos de complejidades. Al igual que ocurre con los medicamentos farmacéuticos, las interacciones entre diferentes productos de medicina natural, así como entre estos productos y los tratamientos convencionales, pueden tener importantes implicaciones para nuestra salud.

Uno de los objetivos del libro es cerrar la brecha en el conocimiento que rodea a la coadministración de plantas medicinales y medicamentos en el contexto de enfermedades metabólicas, incluyendo aspectos claves como: descripción de las plantas medicinales y remedios naturales más utilizados en el tratamiento de enfermedades metabólicas, analizando el uso histórico de cada remedio, sus compuestos activos y sus posibles mecanismos de acción. Tratamientos farmacológicos convencionales disponibles para las enfermedades metabólicas, sus mecanismos de acción y posibles efectos secundarios. Conocer bien estos medicamentos es crucial para evaluar sus interacciones con los remedios a base de hierbas; en el libro se destacan las interacciones conocidas y potenciales entre las plantas medicinales y los medicamentos convencionales utilizados para controlar los trastornos metabólicos. Dilucida además los mecanismos bioquímicos detrás de estas interacciones y sus implicaciones clínicas. Y un aspecto muy importante, la Seguridad y Eficacia al combinar plantas medicinales con medicamentos recetados, brindando orientación sobre cómo los proveedores de atención médica y los pacientes pueden tomar decisiones informadas sobre las opciones de tratamiento.

Como conclusión, la lectura de éste singular texto, abre la discusión sobre las direcciones futuras de la investigación y la necesidad de un enfoque holístico de la atención médica que integre terapias tradicionales y modernas. Cumple

con el objetivo de dotar a los profesionales de la salud, a los investigadores y a las personas con enfermedades metabólicas, del conocimiento y las herramientas que necesitan para tomar decisiones informadas sobre sus opciones de tratamiento. Al comprender las posibles interacciones entre las plantas medicinales y los medicamentos, podemos optimizar los resultados de los pacientes y garantizar el tratamiento seguro y eficaz de las enfermedades metabólicas.

Esta exploración no pretende desalentar el uso de la medicina natural sino más bien empoderar a las personas con conocimientos. Y con la información correcta, tomar decisiones informadas sobre la salud del paciente, asegurando que los remedios naturales usados se ajusten a las necesidades y circunstancias específicas, enfatizando que las interacciones entre productos de medicina natural son un campo de estudio en continua evolución. Nuevas investigaciones arrojan luz sobre sinergias y riesgos potenciales previamente desconocidos. Por lo tanto, la información presentada aquí no es exhaustiva y debe considerarse junto con las últimas investigaciones y orientación profesional.

Parafraseando a un autor del siglo pasado, este libro consta de dos partes: la primera, lo que aparece en el texto; y la segunda, lo que no está escrito, ya que pertenece a la experiencia de cada médico o paciente. Pero, sobre todo, servirá como un recurso valioso para todos aquellos interesados en la intersección de la medicina tradicional y convencional moderna en el contexto de las enfermedades metabólicas.

Dr. José Óscar Gutierrez Montes

Introducción

En Colombia, uno de los primeros esfuerzos en el estudio de la flora medicinal endémica fue realizado por la Real Expedición Botánica del Nuevo Reino de Granada, que inició en 1783 y estuvo liderada por el médico y botánico español José Celestino Mutis. Su objetivo era hacer un inventario de “las riquezas naturales de España en altamar” (1).

Inicialmente, hubo una fuerte oposición a la empresa de Mutis por parte de la clase política y científica de Europa. No fue sino hasta que el Rey Carlos III de España nombró como Virrey al clérigo Antonio Caballero y Góngora, quien apoyó a Mutis en su proyecto, que se dio inicio a la Expedición Botánica (2).

La expedición botánica estableció su centro en San Sebastián de Mariquita, actual departamento del Tolima, e inició su operación con el apoyo de herbolarios y conocedores de los usos de las plantas, quienes las recolectaban en fresco y luego las pintaban. Las ilustraciones de las plantas debían ser muy realistas, ya que se requería que los científicos en Europa pudieran hacer sus análisis.

Además del valor científico de las ilustraciones, estas tienen un gran valor pictórico, resaltando la obra de Francisco Javier Mutis, considerado por el sabio alemán Alexander Von Humboldt como “el mejor pintor de flores del mundo” (2, 3). Los estudios de José Celestino Mutis se centraron en la flora medicinal, especialmente en la quina, hasta el punto de que él era el encargado del comercio de la quina con España. Además, fue el primero en concebir la idea original de la geografía de las plantas (4, 5).

José Celestino Mutis nunca pudo finalizar su obra. Antes de morir, la heredó a sus discípulos Jorge Tadeo Lozano, Francisco José de Caldas y Siforoso Mutis, quienes tuvieron una gran disputa por su liderazgo y luego se vieron envueltos en discusiones de corte político e independentista que culminaron en el fusilamiento de Francisco José de Caldas y Jorge Tadeo Lozano, y el exilio

de Siforoso Mutis. La Real Expedición Botánica del Nuevo Reino de Granada terminó de forma abrupta 30 años después tras la reconquista de España en 1816, y los resultados de la investigación fueron llevados a España, donde actualmente se encuentran almacenados en el Real Jardín Botánico de Madrid (6).

En el siglo XX, los principios activos disponibles para la práctica médica eran limitados en comparación con la variedad de medicamentos actuales. En ese periodo, la farmacología y la medicina experimentaron un gran avance en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

A principios del siglo XX, los medicamentos eran sobre todo compuestos derivados de plantas y minerales, como la quinina para tratar la malaria y la aspirina como analgésico. Sin embargo, a medida que avanzaba el siglo, se produjo una revolución en la industria farmacéutica con el descubrimiento de nuevos principios activos y el desarrollo de técnicas de síntesis química más sofisticadas. Gran parte de estos compuestos sintéticos se derivaban de plantas, lo que captó el interés de las compañías farmacéuticas al ofrecer una oportunidad comercial para extraer los principios activos de las especies vegetales.

La apertura económica que se inició a mediados del siglo XX permitió que muchos países aumentaran el suministro de materias primas, incluyendo las plantas medicinales. De América, se exportaron al viejo mundo plantas como la quina, la zarzaparrilla, la coca y la ipecacuana. En un principio, estas plantas fueron prohibidas debido a que provenían de culturas “aborígenes”; sin embargo, poco tiempo después, estas plantas y otros principios activos provenientes de América se incorporaron al arsenal de la farmacopea de la época.

Luego, en la segunda mitad del siglo XX con el advenimiento y la búsqueda de medicamentos más eficaces y seguros, el descubrimiento de los fármacos fue cediendo a un enfoque dirigido a la invención, es decir a la síntesis de compuestos potencialmente medicinales. No obstante, los compuestos sintéticos siguen siendo muchas veces en los compuestos líderes obtenidos de la flora medicinal.

Más recientemente, en Colombia, en 1993 se creó el Instituto de Investigación Alexander Von Humboldt, vinculado al Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible, para ser el brazo investigativo en biodiversidad del Sistema Ambiental (Sina). El Instituto Humboldt es el organismo encargado de generar el conocimiento necesario para evaluar el estado de la biodiversidad en Colombia (7).

En la actualidad, Colombia es uno de los países con mayor biodiversidad vegetal del mundo. Según datos del Instituto Humboldt, se estima que en Colombia existen 75,947 especies vegetales, de las cuales hasta el momento solo se han identificado 37,290. En lo que respecta a la flora medicinal, 2,768 especies se han catalogado como medicinales, de las cuales el 84.3% (2,333 especies) son consideradas nativas, el 9.7% (227 especies) endémicas y el 15.7% (435 especies) foráneas (8).

Por otra parte, la OMS (Organización Mundial de la Salud) ha promovido estrategias para la implementación y regulación de las plantas medicinales en la atención sanitaria. Según la Declaración de Beijing, adoptada en el congreso de la OMS sobre medicina tradicional, las plantas medicinales son un componente esencial en la atención primaria de la salud, especialmente en países en desarrollo. Esta declaración expone la necesidad de que los gobiernos, las comunidades internacionales y las asociaciones sanitarias trabajen juntos para asegurar que la medicina tradicional sea un pilar fundamental en la atención de la salud de la población (9, 10).

En Colombia, es común el uso y el comercio informal de plantas medicinales debido a un fuerte arraigo cultural de los conocimientos etnobotánicos tradicionales y creencias populares, la necesidad y dificultad de acceso a terapias convencionales, lo que muchas veces lleva a un uso inapropiado de esta alternativa terapéutica, que si bien es cierto podría ser beneficiosa para la salud de las personas, presenta los mismos riesgos inherentes a cualquier terapia convencional.

Con el fin de contribuir a la articulación de las plantas medicinales en el sistema sanitario colombiano y teniendo en cuenta las patologías crónicas más frecuentes y que más repercusiones económicas y sociales tienen sobre la población colombiana, este texto recopila parte de la evidencia sobre las principales interacciones farmacológicas que pueden presentarse tras el uso conjunto de plantas medicinales y medicamentos convencionales utilizados en el tratamiento de las patologías asociadas al síndrome metabólico, como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y las dislipidemias.

Se trata del primer texto en Latinoamérica que explora el campo de las interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y sus principios activos con fármacos convencionales. El libro contiene 6 secciones, en las cuales se

abordan diferentes tópicos, entre los que se encuentran: los principios generales de las interacciones farmacológicas, una visión alternativa de las interacciones farmacológicas desde una perspectiva popular y de la medicina tradicional, una revisión de la fisiopatología del síndrome metabólico y una revisión sobre la evidencia disponible de los efectos farmacológicos y los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos implicados en una potencial interacción farmacológica, tanto de los medicamentos convencionales como de las plantas y sus principios activos.

Referencias

1. Posada DM. La expedición botánica. *Boletín de Antropología*. 2020;35(59):156-174.
2. de Rueda MF. La flora de la Real Expedición Botánica, primera escuela de arte en el Nuevo Reino de Granada. *Anuario colombiano de historia social y de la cultura*. 1986;(13-14):41-61.
3. Escobar PP, Piedrahíta SD. El Instituto de Ciencias Naturales-Museo de Historia Natural de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia. *Revista de la Universidad Nacional*. 1979;18:87-95.
4. Mutis JC. El arcano de la quina: discurso que contiene la parte médica de las cuatro especies de quinas oficiales, sus virtudes eminentes y su legítima preparación. Madrid: Ibarra, Impresor de Cámara de SM; 1828.
5. Galvis Velasco LC. Recorrido didáctico por los caminos de la ruta de la quina de 1760-1785 de la Real Expedición Botánica [Tesis doctoral]. Bogotá: Universidad Jorge Tadeo Lozano; 2022.
6. Martín JC, editor. Celestino Mutis: Ciencia, arte y política. Madrid: Editorial Científica; 2011.
7. Acosta Galvis AR. Biodiversidad de la cuenca del Orinoco: bases científicas para la identificación de áreas prioritarias para la conservación y uso sostenible de la biodiversidad. Bogotá: Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt; 2019.
8. Alonso C, Amaya-Villarreal ÁM, Arbeláez-Cortés E, Arévalo PA, Baptiste MP, Bello LC, et al. Biodiversidad 2014: Reporte de Estado y Tendencias de la Biodiversidad Continental de Colombia. Bogotá: Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt; 2017.

9. Declaración de Beijing. Adoptada en el Congreso de la OMS sobre Medicina Tradicional. Beijing, China: Organización Mundial de la Salud; 2008 Nov 8.
10. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. Ginebra: OMS; 2013.

Capítulo

1

Principios de las interacciones farmacológicas planta-fármaco

Sergio A. Montenegro Herrera
Alejandra Ma. Jerez Valderrama
Santiago Díaz Bejarano
Thalía Mejía Vanegas

La farmacología es la ciencia que se encarga del estudio de los fármacos en todos sus aspectos: origen, propiedades, actividad biológica y usos terapéuticos (1). Un fármaco se puede definir como una sustancia química capaz de interactuar con un organismo y producir una respuesta biológica determinada. Un medicamento es un fármaco que tiene utilidad en el tratamiento, prevención o diagnóstico de alguna patología o la modificación de alguna condición corporal (2).

Teniendo en cuenta las anteriores definiciones, una planta medicinal, un fitoterapéutico o mejor aún, sus principios activos, son fármacos, que en ocasiones pueden ser utilizados como medicamentos y por tanto deben ser considerados como tal, ya que su consumo conlleva a los mismos riesgos que el consumo de un fármaco convencional, con la diferencia, que la investigación en plantas medicinales continúa incipiente, lo que se traduce en un desconocimiento más, no en la ausencia de los mismos.

El uso de plantas medicinales o alguno de sus productos derivados puede imitar, aumentar u oponerse al efecto de los fármacos convencionales (3). Dando lugar a lo que se conoce como una interacción farmacológica, que formalmente se puede entender como la acción que ejerce un fármaco sobre otro, a manera que alguno de ellos o ambos experimentan un cambio cuantitativo o cualitativo en sus efectos (4).

Las sustancias involucradas en las interacciones farmacológicas tienen unas características bien definidas: biotransformación por una ruta metabólica única, elevada aclaramiento presistémico, ventana terapéutica estrecha con concentraciones plasmáticas terapéuticas y tóxicas muy próximas o reacciones adversas dependientes de la dosis, cabe resaltar que las interacciones dependen de las características de cada fármaco en particular, y no del grupo farmacológico al que pertenece (5).

Las interacciones farmacológicas entre medicamentos y plantas medicinales son procesos complejos, que pueden ocurrir con múltiples medicamentos dirigidos a diferentes rutas metabólicas e involucrando uno o varios principios activos de la planta (6).

Pero el hecho de que se presente una interacción farmacológica no solo depende de los fármacos, sino también de factores relacionados con el paciente y sus patologías, que pueden condicionar las interacciones entre fármacos, a

manera que el riesgo de que aparezca una interacción farmacológica aumenta con el número de medicamentos suministrados, con la edad, y la gravedad de la enfermedad que padece (7).

Las interacciones farmacológicas no tienen manifestaciones clínicas específicas, pero se debe pensar en ellas, cuando un paciente está polimedicado, o en su terapéutica hace uso conjunto de fármacos convencionales y terapéuticas alternativas con plantas medicinales, fitoterapéuticos, suplementos dietarios, o cualquier otra sustancia que pueda ser considerada un fármaco; presente una reacción adversa o fracaso terapéutico (4).

En general, se relacionan las interacciones farmacológicas con efectos negativos, como las reacciones adversas, las fallas terapéuticas o toxicidad, pero no todas las interacciones son negativas, pues hay algunas benéficas y pueden ser de utilidad terapéutica (5). Un ejemplo es el ritonavir, un retroviral inhibidor de la proteasa, que es capaz de inhibir la CYP_{3A4}, lo que reduce la eliminación presistémica de otros retrovirales administrados en el tratamiento TARGA (terapia retroviral altamente efectiva) que son metabolizados por la misma isoenzima, incrementando así sus concentraciones plasmáticas y haciendo posible utilizar dosis más bajas (5, 8).

El mejor conocimiento de los mecanismos fisiológicos implicados en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos ha permitido explicar cómo se producen muchas de las interacciones farmacológicas, lo que ha permitido, cada vez un uso más seguro de combinaciones entre fármacos convencionales. Para los profesionales de la salud y los pacientes es un desafío tomar decisiones sobre las combinaciones seguras de medicamentos y plantas medicinales, debido principalmente a la falta de evidencia científica y clínica, relacionada con las interacciones entre medicamentos y plantas. Además de la falta de conocimiento sobre la seguridad de estas combinaciones, se sabe poco sobre los compuestos responsables de estas interacciones, e incluso de los mecanismos involucrados en ellas (6).

Como se mencionó anteriormente las interacciones farmacológicas dependen de las características propias de cada fármaco y de cada paciente, resulta pretencioso recordar todas las interacciones farmacológicas y su relevancia clínica, y la utilización de listados exhaustivos es poco útil en la práctica médica. Sin embargo, conocer bien los medicamentos que se prescriben, tener

presente la existencia de las interacciones, conocer el perfil de los pacientes con mayor riesgo para presentarlas y las características de los medicamentos o sustancias más frecuentemente implicadas, puede ayudar a su diagnóstico, y lo que es más importante, su prevención.

Para entender las interacciones farmacológicas, es primordial conocer los principios de estas. Es por ello, que en esta sección se presentarán primero algunas nociones básicas desde la farmacología.

1.1 Farmacocinética e interacciones farmacocinéticas

La farmacocinética se encarga del estudio de los procesos dinámicos que les ocurren a los fármacos, desde su entrada al organismo por el proceso de absorción, pasando por su distribución y metabolismo hasta culminar con su eliminación. Dichos procesos se presentan simultáneamente, aunque en un momento determinado existe predominio de alguno de ellos.

Los fármacos pueden administrarse por vías enteral y parenteral y otras vías como la inhalatoria y la tópica. Entre las enterales están la vía oral, sublingual y rectal, y entre las parenterales están las vías intravenosa, intramuscular, intraósea, subcutánea e intradérmica.

Dado que las plantas medicinales, los fitoterapéuticos y sus productos derivados son principalmente administrados por vía enteral, lo que sigue a continuación enfatizará en estas vías de administración y especialmente en la vía oral.

Absorción

La absorción es el paso de los fármacos desde el compartimento externo a el compartimento presistémico y de ahí al compartimento sistémico. En el cuerpo hay superficies de absorción como el intestino, el estómago, el pulmón y la piel, que separan el compartimento externo del compartimento sistémico. Debido a que el epitelio intestinal tiene una mayor superficie, la absorción se presentará principalmente a este nivel (9).

Si un fármaco es administrado por vía oral, debe atravesar una barrera, el epitelio del tracto gastrointestinal, en el cual hay una serie de factores que posibilitan o restringen este proceso. La absorción intestinal está influenciada por las características fisicoquímicas del fármaco, así como también por parámetros fisiológicos como, por ejemplo, la composición y volumen del contenido gastrointestinal, el tiempo de tránsito, la microbiota, las enzimas metabolizadoras de fármacos y los transportadores de fármacos y otros factores como lo son, el consumo con alimentos y otros fármacos (10).

Aunque la absorción se presenta principalmente a nivel intestinal, hay que considerar las características fisicoquímicas de los fármacos. Por ejemplo, en el caso de que un fármaco sea ácido, este se va a absorber más rápidamente en el estómago debido al pH ácido de este, mientras que, si el fármaco es una base, este se va a absorber más rápidamente en el intestino, por el pH superior del mismo (9).

El rol de la microbiota intestinal en la absorción de los medicamentos a menudo se pasa por alto. Los efectos de la flora intestinal en el metabolismo de los medicamentos continúan aún desconocidos. La acción de la microbiota sobre el fármaco puede darse por dos mecanismos, uno directo y otro indirecto, en el directo la microbiota produce enzimas que principalmente generan reacciones de reducción e hidrólisis, que pueden inactivar los fármacos, activar profármacos o formar metabolitos tóxicos. En el indirecto, la microbiota intestinal afecta la transcripción de proteínas y enzimas hepáticas e intestinales encargadas del metabolismo de los fármacos, aumentando o disminuyendo sus niveles. Por ejemplo, la regulación a la baja del gen que codifica para la enzima CYP3A4, que es una de las principales enzimas relacionadas con el metabolismo de xenobióticos (11).

Uno de los casos mejor conocidos es el de la digoxina. Se sabe que después de su administración por vía oral, la digoxina es metabolizada principalmente por bacterias anaerobias, que reducen el anillo de lactona de la digoxina, dando lugar a la dihidrodigoxina, lo que produce una disminución en la eficacia del tratamiento con este fármaco (19). Por otra parte, se ha visto que la presencia de digoxina induce la expresión del operón CGR (Cardiac Glycoside Reductase), que da lugar a la codificación de un citocromo. Se sabe que una dieta rica en proteínas con residuos de arginina inhibe la expresión

de dicho operón, lo que podría aumentar sus niveles plasmáticos al inhibir su metabolismo (12).

Por otra parte, las enzimas citocromo P - 450 (CYP) que si bien es cierto son menos abundantes que en el hígado, también se expresan en la pared intestinal y pueden disminuir la biodisponibilidad oral de una amplia variedad de medicamentos como el midazolam y la ciclosporina en el caso de la CYP_{3A4} (13).

El metabolismo de los medicamentos en la pared intestinal no se limita a los CYP e involucra otras enzimas como la glutatión-S-transferasa (GST), la carboxilesterasa-2 (CES2), la fosfatasa alcalina del borde en cepillo (FA) cuyos mecanismos exactos no son claros; debido a que la enzima tiene múltiples funciones en el mantenimiento de la función intestinal (pH, absorción de lípidos, modulación de la flora intestinal), las glucuronidasas (UGT), (10).

Otras proteínas que juegan un papel importante en la absorción celular y el transporte de eflujo de compuestos endógenos y exógenos son los transportadores de las superfamilias ABC Y SLC. Uno de los transportadores más estudiados es la glucoproteína P, que limita la absorción intestinal (14).

Es interesante la sinergia que ocurre entre los sistemas de transporte y los sistemas metabólicos, por ejemplo, la CYP_{3A4} intestinal y la glucoproteína P, que trabajan en conjunto en una especie de intento por evitar la acumulación de tóxicos, además de que son reguladas por los mismos mecanismos (15). Un ejemplo de lo anterior es la ciclosporina, que tiene una pobre biodisponibilidad oral debido a un metabolismo intestinal elevado por parte de la isoenzima CYP_{3A4} combinado con un eflujo eficaz mediado por la glucoproteína P (16).

Por otra parte, los alimentos modifican el pH, que dependiendo de las características del fármaco ello puede favorecer o impedir el proceso de absorción (17). Otros factores son el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal, que cuando aumentan, disminuyen la absorción (18).

Distribución

Una vez el fármaco es absorbido, este viaja por el torrente sanguíneo en el cual puede ir libre o fijado a proteínas, que dependiendo del grado de vascularización de los órganos y de estructuras especiales como la barrera

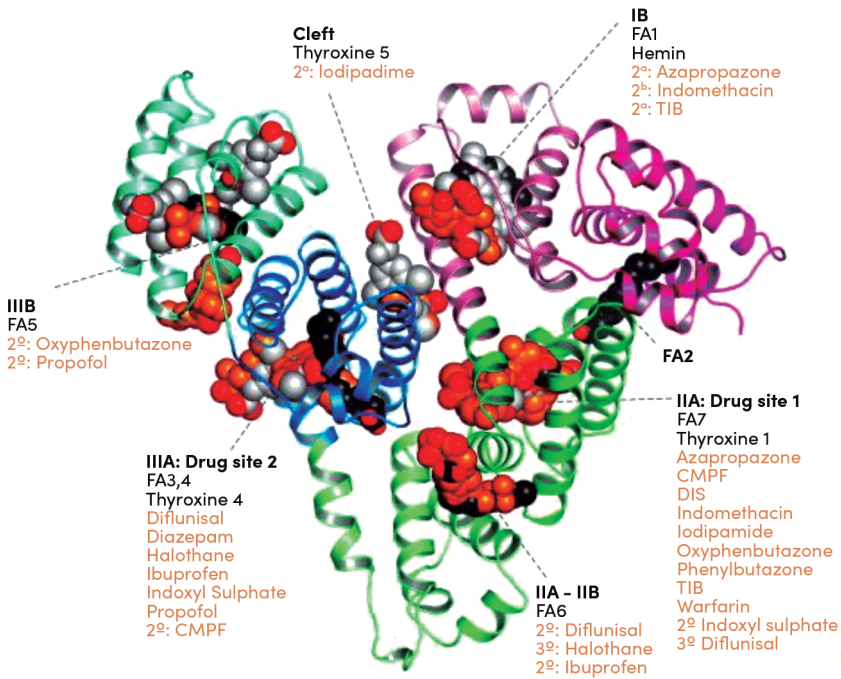
hematoencefálica, el fármaco llega en mayor o menor cantidad a su blanco molecular (1). Este proceso se conoce como distribución.

La afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas determina el volumen de distribución. Así pues, fármacos con gran afinidad a la albúmina y proteínas plasmáticas, tienen un volumen de distribución pequeño, y en este caso el fármaco queda confinado al compartimento intravascular; si, por el contrario, la afinidad del fármaco por las proteínas plasmáticas es baja, tendrá un alto volumen de distribución (19). La excepción ocurre cuando un fármaco tiene baja unión a proteínas plasmáticas, pero tiene una alta afinidad por proteínas tisulares, en este caso el fármaco tendrá un alto volumen de distribución, como por ejemplo la digoxina y los antidepresivos tricíclicos (20).

El plasma humano contiene más de 3000 proteínas distintas (21), las más importantes desde el punto de vista de fijación de los fármacos son: la albúmina, la α -1- glucoproteína, las lipoproteínas y las gammaglobulinas (22). Las cuales pueden fijar fármacos mediante uniones físicas reversibles, como puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals, o uniones irreversibles por enlaces covalentes (23).

Entre las proteínas más importantes que pueden transportar y almacenar fármacos está la albúmina y la alfa 1 glucoproteína ácida. La albúmina, al ser la proteína más abundante del plasma transporta fármacos ácidos, básicos y neutros mientras que la alfa 1 glucoproteína ácida solamente transporta fármacos básicos, pero dado que sus niveles plasmáticos son bajos, estos fármacos son transportados en su mayoría por la albúmina (19).

La albúmina es la proteína más abundante, y la máxima responsable de la fijación de fármacos. Tiene un peso molecular de 66kDa, y consta de tres dominios helicoidales homólogos I-III cada uno con dos subdominios A y B, dos de los sitios más importantes son el IIA y el IIIA. La albúmina fija especialmente fármacos neutros y ácidos débiles, en unos sitios específicos, en el N- terminal de las proteínas, aunque también fija fármacos básicos, pero de una forma inespecífica (24).



► Figura 1. Estructura de la albúmina

Los ligandos son representados en una representación de relleno de espacio; los átomos de oxígeno son de color rojo; todos los demás átomos en ácidos grasos (ácido mirístico), otros ligandos endógenos (hemina, tiroxina) y medicamentos son de color gris oscuro, gris claro y naranja, respectivamente. Tomado de: Ghuman, J., et al. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin; 2005, (31).

La α -1-glicoproteína es una proteína pequeña y ácida, con un peso molecular de 41kDa y un gran contenido en ácido siálico, lo que le confiere su naturaleza ácida y un bajo pKa. Su concentración oscila entre 0.4 – 1.0 g/L, se incrementa con procesos inflamatorios, malignidad y/o estrés, y se disminuye en trastornos hepáticos y renales. Por su naturaleza ácida fija principios activos básicos como Imipramina, lidocaína, propranolol y quinidina (25).

Las lipoproteínas son una familia de complejos macromoleculares constituidas por apoproteínas anfipáticas, fosfolípidos y lípidos neutros. Fisiológicamente, transportan cargas apolares principalmente colesterol y triglicéridos a sus destinos respectivos a través de un sistema de reconocimiento de

ligando-receptor altamente organizado (26). Fijan principalmente fármacos liposolubles, con elevado volumen de distribución y generalmente de naturaleza básica (27). Su concentración es dependiente de factores como el sexo, la edad, la dieta y procesos patológicos.

Las globulinas, que pueden ser α , β , o χ globulinas, su peso molecular varía según la clase a la que pertenecen. Las α y β globulinas presentan fuerte afinidad por numerosas sustancias, por ejemplo; la TBG y las hormonas tiroideas, la ceruloplasmina y el cobre, la hemopexina y el grupo hemo, la transferrina y el hierro. Las χ globulinas reaccionan específicamente con antígenos, inapreciablemente con fármacos, aunque existen terapias de anticuerpos conjugados con drogas, que están diseñadas para transportar drogas de molécula pequeña, selectivamente a las células que expresan un antígeno objetivo específico, al tiempo que limitan la exposición sistémica a la droga (28).

La fracción libre es la porción de fármaco activa, puede atravesar la mayoría de las membranas biológicas, unirse a su blanco molecular y producir una acción biológica determinada y aclararse hepática o renalmente (15). La fracción de fármaco que viaja unida a proteínas funciona como reservorio.

La fracción de fármaco libre puede alterarse por variables como: la concentración de fármaco en el cuerpo, la cantidad y calidad de proteína plasmática, y la presencia de otros fármacos unidos a las proteínas del plasma. A concentraciones bajas la mayor parte del fármaco puede fijarse a las proteínas, pero a concentraciones altas, los sitios de unión se saturan, lo que produce un incremento en la concentración de fármaco libre. Si la cantidad de proteína plasmática decrece como sucede en la desnutrición, patologías hepáticas, o renales, ello también aumentaría la fracción de fármaco libre. Adicionalmente, la calidad de las proteínas plasmáticas puede afectar el número de sitios de unión del fármaco (22).

Metabolismo

El proceso de metabolismo o biotransformación se da en todos los órganos y células del organismo, pero es en el hígado y más específicamente en el hepatocito donde este proceso cobra mayor importancia (29, 30). El metabolismo es por el cual un fármaco activo se inactiva, aunque hay excepciones como en los profármacos, a los que les sucede lo contrario. En este proceso, además de

que los fármacos son inactivados, se transforman en compuestos más hidrosolubles y por tanto más fáciles de eliminar y más difíciles de reabsorber (31).

En la biotransformación se distinguen dos fases, una fase I o también llamada fase no sintética, en la que predominan reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis; y una fase II o llamada también fase sintética que implica reacciones de conjugación con sustancias como el ácido glucurónico (32).

El metabolismo de fase I sucede principalmente en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos, aunque también a nivel de la membrana de los enterocitos, los pulmones, los riñones y la piel (31), en donde se encuentra integrado el sistema metabolizador de fase I más importante y que participa en la eliminación del 70-85% de los fármacos conocidos, tal es el sistema de oxidación microsomal CYP450, que es una superfamilia de hemoproteínas constituida por más de 50 isoenzimas distribuidas en 18 familias, de las cuales solo unas pocas son responsables del metabolismo de la mayoría de los fármacos (33). Entre las isoenzimas más importantes están la CYP3A4, CYP2D6 y la CYP2C9 (32).

De todas las reacciones catalizadas por el sistema de oxidación microsomal CYP450, la oxidación es la más frecuente y básicamente consiste en introducir un átomo de oxígeno en forma de radical hidroxilo en la molécula original (34). Para que esto suceda, la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) proporciona dos electrones para reducir un átomo de oxígeno molecular en agua e insertar otro electrón en el sustrato, según la siguiente reacción:

$$RH + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow ROH + H_2O + NADP$$

RH = sustrato; ROH = metabolito oxidado.

Luego de la hidroxilación, sucede una segunda reacción que puede ser una desalquilación, una desaminación, una desulfuración, una deshalogenación o una deshidrogenación (32). Hay factores que pueden modificar la acción de la CYP450 entre los que están: la edad, que en el caso de los ancianos y los neonatos las enzimas tienen una disminución en su funcionalidad o están en concentraciones bajas respectivamente; patologías hepáticas, desnutrición y variabilidad genética étnica y poblacional para alguna isoenzima (34).

Existen fármacos que pueden aumentar la expresión de los genes de estas enzimas, y por tanto aumentar la concentración de estas y acelerar el metabolismo de otros fármacos, fenómeno que se conoce como inducción enzimática (35). Hay otros fármacos que interfieren en el sitio catalítico de la enzima y

se produce otro fenómeno conocido como inhibición enzimática en el cual la eliminación de un determinado fármaco se ve disminuida (36).

En cuanto respecta a las reacciones de fase II, en ella intervienen enzimas transferasas, como la glucuroniltransferasa, metiltransferasa, la glutatión S transferasa, que conjugan el fármaco con otra molécula con el fin de hacerla más hidrosoluble y de esta manera el fármaco pueda ser eliminado y no reabsorbido (32).

Eliminación

Una vez el fármaco es inactivado y se encuentra en su forma hidrosoluble, este es excretado, todas las secreciones corporales pueden servir de vehículo para la excreción de fármacos, pero los mecanismos más representativos son el renal y el biliar (32). Otras vías como la saliva, el sudor o la leche materna son menos representativas y la excreción pulmonar cobra importancia en el caso de fármacos en estado gaseoso a temperatura corporal, como los anestésicos generales (37, 38). A continuación, se describe el aclaramiento renal y biliar.

La estructura funcional del riñón es la nefrona, los mecanismos que hacen posible la eliminación de fármacos son: la filtración glomerular, en la cual el fármaco biotransformado libre atraviesa la membrana del glomérulo. La secreción tubular, que sucede a nivel del túbulo contorneado proximal, en el que participan sistemas de transporte especializados de moléculas que hacen posible el paso de las mismas desde el intersticio hacia el lumen del túbulo y que gracias a la presencia de unas bombas Na^+/H^+ , que acidifican el medio intraluminal, se genera una trampa iónica lo que impide el proceso de reabsorción y facilita el proceso de secreción. Y la reabsorción tubular, cuyo principal mecanismo es la difusión simple, ya que cuando se reabsorbe agua, se crea un gradiente de concentración favorable para el paso de moléculas desde el túbulo distal hacia el plasma (39).

El flujo plasmático renal es de unos 600-650 ml/min, de los que la tasa de filtración glomerular corresponde al 20%, es decir, 100-140 ml se filtran por los riñones cada minuto (40), por lo anterior si un fármaco se filtra en los glomérulos y no se reabsorbe en los túbulos ni se secreta, su depuración será similar a la velocidad de filtración glomerular. Si una molécula se filtra, pero a su vez se reabsorbe totalmente, su depuración renal será o, en la misma línea,

y teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, los fármacos tendrán valores de depuración renal entre 0 y 650 ml/min.

Algunos fármacos son tomados por el hepatocito desde la sangre mediante difusión pasiva o transporte activo y luego excretados, biotransformados o no, en la bilis a través de la membrana del canalículo biliar, o secretados en la sangre por la membrana sinusoidal. Las moléculas en la bilis, una vez llegan al duodeno, pueden ser eliminadas en las heces o reabsorbidas en el intestino, en el proceso conocido como circulación enterohepática. La depuración biliar es difícil de evaluar por el difícil acceso al tracto hepatobiliar, por lo que esto se logra comúnmente cuantificando los metabolitos en heces (41).

La velocidad con la que los fármacos se eliminan depende de la cinética de eliminación del fármaco, la cual puede ser de primer orden o lineal, o de orden 0 o no lineal. Para entender este concepto hay que tener en cuenta la definición de vida media, que es el tiempo que tarda un fármaco en disminuir su concentración a la mitad a partir de la concentración lograda después de su administración. Cuando la cinética de eliminación es de orden 0, la velocidad de eliminación es constante e independiente de la concentración, cuando la cinética de eliminación es de primer orden, la velocidad de eliminación depende de la concentración del fármaco y la vida media se mantiene constante (42).

1.2 Farmacodinámica e interacciones farmacodinámicas

Una vez que el fármaco llega a su sitio de acción, es capaz de modificar la fisiología normal del organismo mediante la interacción con su diana farmacológica. Estas dianas son de naturaleza proteica y pueden ser de diversos tipos, como enzimas, canales y receptores de membrana, en un fenómeno conocido como mecanismo de acción.

Las interacciones farmacodinámicas se producen en el mecanismo de acción de un fármaco cuando otro actúa sobre el mismo receptor o modifica la respuesta del órgano efector. Como consecuencia, puede aparecer sinergia o antagonismo. Estas interacciones son más predecibles que las farmacocinéticas, ya que en ellas tiene menos influencia la variabilidad biológica y, en general, los fármacos del mismo grupo suelen ocasionar el mismo tipo de interacciones.

Según la teoría de ocupación de receptores, el fármaco se une a su receptor y forma un complejo fármaco-receptor. Luego, el efecto del fármaco será directamente proporcional a la cantidad de complejos formados. En otras palabras, a mayor cantidad de complejos, mayor será el efecto del fármaco (43). La potencia del fármaco no solo depende de la ocupancia de los receptores, sino también de la velocidad de asociación y disociación del complejo fármaco-diana farmacológica, que está determinada por la afinidad. La afinidad se define como la capacidad que tiene un fármaco para unirse a un receptor y formar complejos, mientras que la disociación es el término opuesto a la afinidad.

El fármaco es un análogo de un metabolito endógeno, por lo que el receptor libre puede ocuparse tanto por el fármaco como por el metabolito endógeno (44). De ahí que el fármaco no es más que un modulador fisiológico. En general, los fármacos pueden ser agonistas totales o parciales y antagonistas en el caso de que la proteína blanco sea un receptor. En el caso de que el blanco molecular sea una enzima, el fármaco puede ser un agonista alostérico que aumente la afinidad por un determinado sustrato o un inhibidor enzimático implicado en la degradación de algún metabolito, o cuyo comportamiento sea el de un sustrato falso. Si la proteína es un canal, el fármaco puede ser un bloqueador o un activador de ese canal.

Un fármaco es un agonista cuando ocupa el receptor, lo activa y genera una respuesta. La velocidad con la que se forman y disocian los complejos fármaco-receptor determinará las veces que el fármaco realice su acción. Si esto sucede más rápidamente, el fármaco tendrá más potencia. Si el fármaco es un agonista total, producirá un efecto máximo, mientras que, si es un agonista parcial, el fármaco no llegará a su efecto máximo y hará una meseta. Por otro lado, un fármaco puede ser antagonista, una molécula que ocupa el receptor, pero no lo activa y por tanto no desencadena una cascada de señalización y compite con los agonistas endógenos suprimiendo su acción.

Si el fármaco actúa sobre una enzima, este puede bloquearla y evitar la transformación de los sustratos en productos, como por ejemplo la umbeliferona un compuesto cumarínico presente en diversas plantas como el apio, el perejil, la zanahoria del cual se ha demostrado que actúa como un inhibidor competitivo de la enzima vitamina K epóxido reductasa. La umbeliferona se une al sitio activo de la enzima y bloquea la entrada de la vitamina K impidiendo

que se convierta a su forma activa, lo que a su vez implica que los factores de coagulación dependientes de Vitamina K no puedan ser activados (45).

Si la enzima bloqueada se encarga de la degradación del fármaco o un sustrato endógeno, aumentaría las concentraciones de metabolito activo y, por tanto, se incrementarían sus acciones. Como por ejemplo la monoamino oxidasa (MAO) una enzima involucrada en la degradación de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y la norepinefrina. Que puede ser inhibida por algunos flavonoides como la quercetina, el kampferol, la luteolina, el resveratrol y la curcumina (46, 47).

El fármaco también puede ser un sustrato falso de la enzima, lo que generaría la producción de metabolitos inactivos e incapaces de activar a los receptores, como por ejemplo el propranolol que actúa como sustrato falso de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) (48).

El fármaco puede actuar sobre algún transportador de membrana bloqueándolo, y así aumentar la concentración del fármaco en alguno de los compartimentos y aumentando las veces que este acciona al receptor. Como, por ejemplo, la rifampicina que tiene la capacidad de inhibir el péptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1) el cual a su vez está implicado en la eliminación hepática de simvastatina, pravastatina y rosuvastatina lo que puede aumentar la exposición a este tipo de fármacos y el riesgo de efectos secundarios como la rabdomiólisis (49, 50).

El fármaco también puede modificar la acción de algún canal iónico bloqueándolo, y por tanto modificando el potencial de membrana.

1.3 Tipos de interacciones farmacológicas

Existen varias formas de clasificar las interacciones farmacológicas. En general, estas se clasifican según el mecanismo de interacción, que a su vez se pueden subclasificar según la dirección de la interacción, las consecuencias de la interacción, el efecto generado y la gravedad del efecto generado, tal y como se muestra en la siguiente tabla:

► **Tabla 1.**

Clasificación de las interacciones farmacológicas.

Clasificación de las interacciones farmacológicas	
Según	Pueden ser
Mecanismo de interacción	Farmacocinética
	Farmacodinámica
	Mixta
Dirección de la interacción	Unidireccional
	Bidireccional
Consecuencias de la interacción	Beneficiosa
	Perjudicial
Efecto farmacológico generado	Incrementado
	Disminuido
	Toxicidad
	Efectos adversos
	Fracaso terapéutico
Gravedad del efecto generado	Leve
	Moderado
	Severo

Según el mecanismo de interacción, una interacción farmacológica puede ser, farmacodinámica, farmacocinética o mixta. Es farmacodinámica cuando se produce una modificación en la acción que el fármaco tiene sobre el organismo, bien sea a nivel del receptor, de la cascada intracelular involucrada en la acción del receptor, o sobre los mecanismos de regulación. Es farmacocinética cuando la interacción farmacológica modifica los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos y es mixta cuando involucra la modificación tanto de procesos farmacocinéticos como farmacodinámicos (51).

De acuerdo con la dirección de la interacción, las interacciones farmacológicas pueden ser unidireccionales o bidireccionales. En toda interacción farmacológica existe un fármaco o un grupo de fármacos que desencadenan la modificación de la acción de otro fármaco, en este caso se trata de una interacción farmacológica unidireccional. Mientras que, si ambos fármacos

modifican su actividad recíprocamente, se trata de una interacción farmacológica bidireccional (4).

De acuerdo con las consecuencias de la interacción, una interacción farmacológica puede ser beneficiosa o perjudicial. Es beneficiosa aquella que conlleva a un aumento de la actividad terapéutica o disminuye la toxicidad y se trata de una interacción farmacológica perjudicial cuando se aumenta la toxicidad, se disminuye la actividad terapéutica o se aumentan los efectos no deseados (51).

Según el efecto generado, la interacción farmacológica puede ser: un efecto farmacológico incrementado, un efecto farmacológico disminuido, toxicidad, efectos adversos y fracaso terapéutico. A su vez dichos efectos pueden ser leves, moderados o graves (52).

1.4 Normatividad colombiana sobre medicinas y terapias alternativas y complementarias

Para empezar, es importante mencionar que las MTAC (Medicinas y Terapias Alternativas y Complementarias) que se han incorporado en Colombia, no son autóctonas, sino que toman las corrientes medicinales originarias de otras culturas, como la medicina tradicional china y la medicina ayurveda. También, implementa diferentes prácticas que no son parte de la medicina tradicional como lo son: la medicina homeopática, la osteopatía, la neuralterapia, las terapias manuales y los ejercicios terapéuticos, la terapia bioenergética y la terapia con filtros.

El marco legal de las MTAC en Colombia inició en 1869 que, junto a la Ley 14 de 1962, aludió al ejercicio de la homeopatía y al personal médico correspondiente para su práctica. Años después, la Ley 100 de 1993 contempla una ampliación en la regulación de MTAC, además de la medicina homeopática, donde se afirman disposiciones importantes para la prestación de estos servicios por parte de los profesionales de la salud, al igual que en la Resolución 02927 de 1998 que concretiza definiciones y regulaciones de las terapias alternativas.

El Decreto 1011 de 2006 hace referencia al Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud, y en sus anexos para la habilitación de prestadores, se incluyen los

servicios de MTAC. Adicionalmente, la Resolución 1043 de 2006 identifica a estos servicios como de carácter ambulatorio y en la Resolución 2003 de 2014, se definen procedimientos y condiciones que deben cumplir los prestadores de servicios de salud en cuanto a MTAC.

La Ley 1438 de 2011 se reforma el sistema general de seguridad social en salud y se considera la interculturalidad para la implementación de la Atención Primaria en Salud, también, esta se incluye en las regulaciones del derecho fundamental a la salud en la Ley 1751 de 2015 y en la Resolución 429 de 2016 en los Modelos de la Política de Atención Integral en Salud. La Resolución 5171 de 2017 incluye a las MTAC y MTC en la Clasificación Única de Procedimientos en Salud. Por último, la Ley 691 de 2001, reglamenta la participación de grupos étnicos en el SGSSS.

En cuanto a la normatividad de los medicamentos a base de productos naturales y la fabricación de estos, la industria farmacéutica debe alinearse a las regulaciones expedidas en las normas vigentes del INVIMA. Del mismo modo, se encuentra regulado el Talento Humano en Salud para la prestación de los servicios anteriormente mencionados:

- **Decreto 677 de 1995:** Reglamenta medicamentos y preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, específicamente con el régimen de registros sanitarios, envases, etiquetas, rótulos, empaques, nombre y publicidad.
- **Decreto 3553 de 2004:** Regula el régimen de registro sanitario, vigilancia y control sanitario de los medicamentos homeopáticos.
- **Decreto 1737 de 2005:** Reglamenta la preparación, distribución, dispensación, comercialización, etiquetado, rotulado y empaque de medicamentos homeopáticos.
- **Decreto 2266 de 2004:** Reglamenta los regímenes de registros sanitarios, y de vigilancia y control sanitario y publicidad de los productos fitoterapéuticos.
- **Resolución 126 de 2009:** Establecen las condiciones esenciales para la apertura, funcionamiento, vigilancia y control sanitario de las tiendas naturistas. (Modificada por Resolución 157 de 2010 y Resolución 662 de 2011).

- **Resolución 3131 de 1998:** Expone el manual de buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos con base en recursos naturales vigentes.
- **Ley 1164 de 2007:** Por medio de la cual se regula el Talento Humano en Salud. En el artículo 19, expone que los profesionales autorizados para ejercer una profesión del área de la salud podrán utilizar la medicina alternativa y procedimientos de las terapias alternativas y complementarias en el ámbito de su disciplina.

En este capítulo, exploramos a fondo las bases fundamentales para el estudio de las interacciones farmacológicas, y su explicación desde sus mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos, además de que se abordaron las regulaciones legales colombianas que rigen el uso de plantas medicinales y productos fitofarmacéuticos.

En el siguiente capítulo se estudiarán las interacciones farmacológicas desde una visión antropológica de la sabiduría popular y de los pueblos indígenas de la Amazonía colombiana, que son importantes para lograr una visión más amplia de la farmacognosia y de las Interacciones Farmacológicas que pueden existir entre plantas medicinales y medicamentos convencionales.

Referencias

1. Laurence L, Brunton RHD, Björn C. Knollmann. Goodman Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica; 2019.
2. Fernández PL, Moreno A. Velázquez Farmacología básica y clínica / Velázquez Basic and Clinical Pharmacology. Editorial Medica Panamericana Sa de; 2008.
3. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000;355(9198):134-138.
4. De Cos M. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez J, editor. *Farmacología Humana* Ed Masson. 2003;3:165-176.
5. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Medicina Clínica*. 2006;127(7):269-275.
6. Feltrin C, Oliveira Simões CM. Reviewing the mechanisms of natural product-drug interactions involving efflux transporters and metabolic enzymes. *Chemico-Biological Interactions*. 2019;314:108825.

7. Weideman RA, McKinney WP, Bernstein IH. Predictors of potential drug interactions. *Hospital Pharmacy*. 1998;33(7):835-840.
8. Sevrioukova IF, Poulos TL. Interaction of human cytochrome P₄₅₀3A₄ with ritonavir analogs. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012;520(2):108-116.
9. Talevi A, Bellera CL. Drug Absorption. In: Talevi A, Quiroga PAM, editors. *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 11-31.
10. Nicolas JM, Bouzom F, Hugues C, Ungell AL. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharm Drug Dispos*. 2017;38(3):209-230.
11. Sousa T, Paterson R, Moore V, Carlsson A, Abrahamsson B, Basit AW. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *Int J Pharm*. 2008;363(1-2):1-25.
12. Koppel N, Bisanz JE, Pandelia ME, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and characterization of a prevalent human gut bacterial enzyme sufficient for the inactivation of a family of plant toxins. *Elife*. 2018;7:e33953.
13. Gavhane YN, Yadav AV. Loss of orally administered drugs in GI tract. *Saudi Pharm J*. 2012;20(4):331-344.
14. Hong M. Biochemical studies on the structure-function relationship of major drug transporters in the ATP-binding cassette family and solute carrier family. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;116:3-20.
15. Berggren S, Gall C, Wollnitz N, Ekelund M, Karlbom U, Hoogstraate J, et al. Gene and protein expression of P-glycoprotein, MRP₁, MRP₂, and CYP_{3A4} in the small and large human intestine. *Mol Pharm*. 2007;4(2):252-257.
16. Barbarino JM, Staatz CE, Venkataramanan R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenetics and genomics*. 2013;23(10):563-585.
17. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, et al. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs*. 2017;77(17):1833-1855.
18. Narang AS, Balakrishnan A, Morrison J, Li J, Wang J, Gu H, et al. Role of regional absorption and gastrointestinal motility on variability in oral absorption of a model drug. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;117:333-345.

19. Schmidt S, Gonzalez D, Derendorf H. Significance of protein binding in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci.* 2010;99(3):1107-1122.
20. Iisalo E. Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacokinet.* 1977;2(1):1-16.
21. Iisalo E. Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacokinet.* 1977;2(1):1-16.
22. Schwenk JM, Omenn GS, Sun Z, Campbell DS, Baker MS, Overall CM, et al. The Human Plasma Proteome Draft of 2017: Building on the Human Plasma PeptideAtlas from Mass Spectrometry and Complementary Assays. *J Proteome Res.* 2017;16(12):4299-4310.
23. Talevi A, Bellera CL. Drug Distribution. In: Talevi A, Quiroga PAM, editors. *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 33-53.
24. Chen K, Kurgan L. Investigation of atomic level patterns in protein--small ligand interactions. *PLoS One.* 2009;4(2):e4473.
25. Ghuman J, Zunszain PA, Petitpas I, Bhattacharya AA, Otagiri M, Curry S. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. *J Mol Biol.* 2005;353(1):38-52.
26. Huang Z, Ung T. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Drug Metab.* 2013;14(2):226-238.
27. Chaudhary J, Bower J, Corbin IR. Lipoprotein Drug Delivery Vehicles for Cancer: Rationale and Reason. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6327.
28. Wasan KM, Brocks DR, Lee SD, Sachs-Barrable K, Thornton SJ. Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(1):84-99.
29. Vezina HE, Cotreau M, Han TH, Gupta M. Antibody-Drug Conjugates as Cancer Therapeutics: Past, Present, and Future. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(Suppl 10):S11-S25.
30. Sahi J, Grepper S, Smith C. Hepatocytes as a tool in drug metabolism, transport and safety evaluations in drug discovery. *Curr Drug Discov Technol.* 2010;7(3):188-198.
31. Beckwitt CH, Clark AM, Wheeler S, Taylor DL, Stolz DB, Griffith L, et al. Liver 'organ on a chip'. *Exp Cell Res.* 2018;363(1):15-25.

32. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis.* 2017;21(1):1-20.
33. Talevi A, Bellera CL. Drug Metabolism. In: Talevi A, Quiroga PAM, editors. *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 55-80.
34. Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368(1612):20120431.
35. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-141.
36. Tompkins LM, Wallace AD. Mechanisms of cytochrome P450 induction. *J Biochem Mol Toxicol.* 2007;21(4):176-181.
37. Venkatakrishnan K, Obach RS, Rostami-Hodjegan A. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 enzymes: strategies for diagnosis and drug–drug interaction risk assessment. *Xenobiotica.* 2007;37(10-11):1225-1256.
38. Pichai E, Lakshmanan M. Drug Elimination. In: Raj GM, Raveendran R, editors. *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action.* Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 117-129.
39. Dale O, Brown BR, Jr. Clinical pharmacokinetics of the inhalational anaesthetics. *Clin Pharmacokinet.* 1987;12(3):145-167.
40. Yin J, Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug–drug interactions. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2016;6(5):363-373.
41. Mangan C, Stott MC, Dhanda R. Renal physiology: blood flow, glomerular filtration and plasma clearance. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2018;19(5):254-257.
42. Ghibellini G, Leslie EM, Brouwer KL. Methods to evaluate biliary excretion of drugs in humans: an updated review. *Mol Pharm.* 2006;3(3):198-211.
43. Talevi A, Bellera CL. Drug Excretion. In: Talevi A, Quiroga PAM, editors. *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 81-96.

44. Salahudeen MS, Nishtala PS. An overview of pharmacodynamic modelling, ligand-binding approach and its application in clinical practice. *Saudi Pharm J.* 2017;25(2):165-175.
45. Currie GM. Pharmacology, Part 1: Introduction to Pharmacology and Pharmacodynamics. *J Nucl Med Technol.* 2018;46(2):81-86.
46. Riveiro ME, De Kimpe N, Moglioni A, Vazquez R, Monczor F, Shayo C, et al. Coumarins: old compounds with novel promising therapeutic perspectives. *Current medicinal chemistry.* 2010;17(13):1325-1338.
47. Rajeswari A, Sabesan M. Inhibition of monoamine oxidase-B by the polyphenolic compound, curcumin and its metabolite tetrahydrocurcumin, in a model of Parkinson's disease induced by MPTP neurodegeneration in mice. *Inflammopharmacology.* 2008;16:96-99.
48. Mathew B, Suresh J, E Mathew G, Parasuraman R, Abdulla N. Plant secondary metabolites-potent inhibitors of monoamine oxidase isoforms. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry.* 2014;14(1):28-33.
49. Ziegler MG, Chernow B, Woodson LC, Coyle J, Cruess D, Lake CR. The effect of propranolol on catecholamine clearance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1986;40(1):116-119.
50. Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(1):130-133.
51. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008;359(8):789-799.
52. Borges AL, Vazquez P, Fernández LJ, Tandrón JMC, Aguilar HA, Rodríguez BYB, et al. Interacciones medicamentosas. *Acta Farm Bonaerense.* 2002;21(2):139-148.
53. Colmenares-Guillén LE, Carrillo-Ruiz M, Morales-Murillo VG, López y López JG. Validación de un algoritmo de clasificación para la identificación de interacciones farmacológicas. *Ingeniería, investigación y tecnología.* 2019;20(2):1-15.

Capítulo

2

Aproximamiento social y antropológico a la medicina tradicional y las plantas medicinales

Sergio A. Montenegro Herrera
Alejandra Ma. Jerez Valderrama
Santiago Díaz Bejarano

2.1 Sobre la medicina ancestral de los pueblos indígenas del Putumayo

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), la medicina tradicional se puede entender como “la suma total de conocimientos, habilidades y prácticas basadas en teorías, creencias y experiencias oriundos de las diferentes culturas, sean o no explicables, y usados en el mantenimiento de la salud, así como en la prevención, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades físicas o mentales” (1).

El departamento del Putumayo es una de las entidades territoriales pertenecientes a la Amazonía colombiana en donde, a pesar del paso del tiempo y de los cambios generacionales, aún se resguardan diversos pueblos indígenas como lo son los pueblos Awá, Cofán, Coreguaje, Embera, Inga, Kamsá, Nasa, Siona, Uitoto y Pastos. Cada uno con sus creencias y tradiciones propias, pero comparten el conocimiento de los recursos proporcionados por la selva y que satisfacen sus necesidades de alimentación, vivienda, vestido y restablecimiento de la salud, entre otras.

Las plantas con propiedades medicinales son parte fundamental de la medicina tradicional de los pueblos indígenas y de la riqueza florística de la Amazonia colombiana, pues muchas veces son la única alternativa terapéutica disponible para recuperar la salud y sanar las dolencias que los aquejan.

El acceso de los pueblos indígenas a los medicamentos alopáticos se ve limitado por motivos religiosos y/o culturales que propenden al uso de sus prácticas médicas tradicionales, la dificultad para recibir atención sanitaria en cualquier nivel de complejidad del sistema de salud y en especial a los servicios de baja complejidad y de atención primaria, por dificultad de acceso geográfico o renuencia y desconfianza de las personas para acceder a dichos servicios. Por las anteriores y muchas otras razones, estas comunidades hacen uso de la medicina tradicional y ancestral.

Por otra parte, el conocimiento y evidencia actual de plantas medicinales es limitado, aunque son una alternativa terapéutica tan utilizada. La mayoría de los estudios disponibles son de estudios *in vitro* e *in vivo* en modelos experimentales animales y son escasos los estudios en humanos. La falta de evidencia alimenta el desconocimiento y la renuencia del personal sanitario

de aceptar a las plantas medicinales como verdaderos fármacos discriminándolas y cayendo en la errónea creencia de inocuidad y olvidando los riesgos inherentes al consumo de cualquier medicamento.

Durante julio del 2021, se visitó el departamento del Putumayo y más específicamente a sus comunidades indígenas Pasto, Kamsá y Cofán, y se entrevistaron a algunos de sus chamanes y curacas, quienes fungen como médicos tradicionales y líderes religiosos de estas comunidades y quienes además son los principales prescriptores de plantas medicinales.

En dichas entrevistas se abordaron temas como los conceptos de salud y enfermedad, el origen y las causas de las enfermedades y el tratamiento que proporcionan a sus pacientes para tratar algunas de las patologías crónicas no transmisibles más frecuentes.

Para estas comunidades el concepto de salud guarda relación con el del modelo biopsicosocial en cuanto la palabra salud implica un bienestar físico, mental y social, pero difiere de este ya que incluyen en ese concepto un estado de armonía con la naturaleza. La concepción de la enfermedad difiere en gran medida de la visión que tiene la medicina occidental ya que para ellos el origen de las enfermedades tiene un origen mágico y corresponde a un “desequilibrio energético”, a la acción de entes sobrenaturales potencialmente dañinos denominados por ellos “maleficios” o son secundarias a desequilibrios psíquicos que se traducen en enfermedades físicas.

Los maleficios se pueden entender como enfermedades causadas por otro ser humano con finalidad heteroagresiva. En una de las entrevistas se mencionó a la planta denominada popularmente por la comunidad indígena Kamsá como “boté” a partir de la cual se elabora un brebaje que se incorpora en las bebidas cuyo efecto, según los términos de uno de los taitas, es que “la persona no puede estar bien, afectando su trabajo, apetito y su estado en general. La persona no muere al instante, pero con el tiempo lo hace, por el daño que hace el brebaje con la planta, ya que la persona debe tomar a la persona un vasado del maleficio de la intención”.

El taita es quien ejerce la medicina tradicional y es también una autoridad indígena, taita es una denominación general a los médicos tradicionales. Al igual que los médicos alópatas, los médicos tradicionales tienen distintas jerarquías. Así pues, bajo la figura de médico tradicional o de taita se distinguen dos figuras: la del chamán y la del curaca.

Los grados de curaca y chamán se diferencian en que el primero es un médico tradicional de menor jerarquía y con menor experiencia que el segundo. Ambos saben diferenciar entre el bien y el mal y reconocer el origen de las enfermedades, pero el segundo posee una mayor habilidad para reconocer las enfermedades y un mayor conocimiento sobre los métodos, insumos y herramientas para sanarlos.

Según el médico tradicional Kamsá Juan Chindoy, el taita debe discernir entre la enfermedad física y la enfermedad psicológica y espiritual. Determinar si es un maleficio o no y hasta qué punto la enfermedad es física y/o psicológica. Si se quisiera comparar a los médicos tradicionales con los médicos alópatas un curaca haría las veces de un médico general y un chamán las de un médico especialista.

El arsenal terapéutico de los médicos tradicionales en su mayor parte es obtenido de la naturaleza y es de origen animal, vegetal y/o mineral. Aunque por mucho la principal fuente de medicinas utilizadas es la de origen vegetal. Según su cosmovisión cada planta tiene un espíritu propio y es capaz de restaurar el equilibrio energético y combatir los maleficios que deterioran el estado de salud de las personas.

Su gran conocimiento de la naturaleza proviene de diversas fuentes. Una parte que es transmitida por los médicos tradicionales de mayor jerarquía a sus aprendices a través de los relatos de sus experiencias y prácticas médico-religiosas tradicionales, otra parte que se logra mediante la observación empírica del efecto y/o toxicidad de sus preparados en el ser humano, inicialmente probados por el médico tradicional y sus aprendices y luego extendido a otros miembros de su comunidad. Y la última, y la que ellos consideran la más importante, la que logran mediante “visiones” que tienen durante una de las ceremonias médico-religiosas más importantes de su cultura, como son las tomas de Yagé o según su denominación popular de “remedio”. Durante esta ceremonia, el chamán logra un mejor entendimiento de la naturaleza e identifica en ella los insumos requeridos para ayudar a sanar las dolencias de los miembros de su comunidad. Para ellos “El yagé no es un alucinógeno ni una planta psicodélica. El yagé es una planta que posee un espíritu vivo y que les enseña cómo vivir en paz y en armonía con la Pacha Mama”.

Según Óscar Gelpud, un curaca descendiente de los pueblos Pastos y Cofán: “El yagé funciona como un bombillo, para que el bombillo encienda debe llegar energía de dos cables, con un solo cable no va a funcionar...el yagé es el bejuco y hay otra planta que se llama la chagropanga. Con la combinación de esas dos plantas se activa la visión y orienta al Chaman para realizar la sanación”. Según la cosmovisión de los médicos tradicionales del Putumayo, tomar yagé es fundamental para una adecuada valoración de los pacientes, ya que el yagé les permite percibir y determinar los desequilibrios de “la composición energética” que son los causantes de las patologías y adicionalmente los orienta en la combinación y preparación de plantas medicinales para poder tratar las enfermedades y reestablecer ese “equilibrio energético”.

Ya desde una visión más occidental, el ayahuasca es el nombre que recibe una bebida tradicional de los pueblos indígenas del Putumayo y otros pueblos indígenas Suramericanos elaborada a partir de la cocción de diversas especies vegetales, entre las cuales están: *Psychotria viridis*, comúnmente conocida como chacruna; *Diplopterys cabrerana*, conocida como chagropanga o chaliponga, que son plantas ricas en un metabolito secundario conocido con el nombre de dimetiltriptamina; y *Banisteriopsis caapi*, coloquialmente conocida como yagé o ayahuasca en cuya composición fitoquímica están presentes moléculas como la harmina o la tetrahidroharmina.

La dimetiltriptamina es una molécula psicotrópica análoga de la serotonina, que por sí misma no induce alucinaciones ni alteración alguna en el estado de conciencia, debido a que cuando es consumida, rápidamente es degradada enzimáticamente por la monoamino oxidasa, pero que cuando esta molécula viene en preparados con otras moléculas como la harmina o la harmalina, esta enzima es inhibida, y se produce una elevación de los niveles de dimetiltriptamina. En ese momento es cuando se produce un cuadro psicotrópico variable, propio del consumo de ayahuasca (2, 3).

Para que los efectos sean perceptibles, se requieren 20mg (0,25 mg/kg) de dimetiltriptamina y 120mg (1,5mg/kg) de harmina, mientras que para alcanzar el umbral alucinógeno se necesitan 30mg de dimetiltriptamina (0,38 mg/kg) y 120mg de harmina. Cada médico tradicional adiciona diferentes plantas a su preparado y en distintas proporciones, ello en función de la enfermedad que vaya a tratar. Es así como existen muchas diferencias tanto en contenido

como en concentración de principios activos en cada uno de los preparados de ayahuasca (4).

La cosmovisión indígena no está tan alejada de la concepción de la medicina occidental, pues en el caso de patologías psiquiátricas como la depresión, teniendo en cuenta el origen de las neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas en el cerebro y sus proyecciones en muchas áreas del cerebro, está claro que los sistemas monoaminérgicos son responsables de muchos síntomas conductuales, como cambios en el estado de ánimo, la vigilancia, la motivación, la fatiga y la psicomotricidad (5). Así pues, la depresión probablemente se podría deber a una deficiencia funcional de las monoaminas cerebrales como la norepinefrina, la serotonina y la dopamina. Lo anterior de alguna manera podría corresponder y/o correlacionarse con el llamado “desequilibrio espiritual” de la cosmovisión indígena.

Dentro del tratamiento de la depresión, es común que se suministren fármacos antidepresivos como por ejemplo los inhibidores de la recaptura de serotonina como la sertralina o la fluoxetina, antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y otros como la moclobemida que es un inhibidor de la monoamino oxidasa. Luego, la medicina tradicional amazónica nos presenta otra propuesta para el manejo de patologías como la depresión, tal es el caso de la ayahuasca, cuyos principios activos son capaces de inhibir a la monoamino oxidasa y al tiempo funcionar como análogos de la serotonina y otras monoaminas, y cuyo efecto alucinógeno se produce a dosis más elevadas que a las que produce un efecto antidepresivo. En ese orden de ideas, la ayahuasca podría ser utilizada como un tratamiento alternativo en casos de depresiones resistentes, según lo descrito por Palhano y colaboradores (6).

En últimas, en patologías como la depresión ya sea el desequilibrio espiritual para los chamanes o el desequilibrio monoaminérgico para los neurocientíficos, termina por provocar dolencias en las personas, de ahí la importancia de que estos conocimientos se complementen y sirvan en un futuro para buscar alternativas al manejo de las distintas patologías que abundan y aquejan al ser humano. De que no se satanice ni se subvalore el uso de las plantas medicinales ni las prácticas médicas tradicionales.

A la consulta de los médicos tradicionales acuden pacientes con patologías variadas y de distintos grados de complejidad. Cuando hay patologías compli-

cadadas como por ejemplo el cáncer, los taitas no garantizan sanación. Refieren que necesitan hacer un análisis detallado de “la estructura corporal” para saber si la persona reaccionará de forma adecuada al medicamento que se le va a administrar y que “si lo asimila bien, así la enfermedad sea grave se va a curar, pero si el cuerpo no asimila bien el medicamento, no se va a curar”. Así como también acuden un gran número de personas con patologías crónicas no transmisibles como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las dislipidemias.

Según El taita Querubín Queta, máxima autoridad Cofán, enfermedades como la hipertensión arterial subyacen a desequilibrios psíquicos y de “nervios” y es por esta razón que la hipertensión arterial puede ser tratada con plantas que tengan propiedades tranquilizantes como “el Toronjil”, “la Valeriana”, “la Pasiflora” o las semillas de “Coquindo” que pueden curar los “nervios” y secundariamente regulan la presión arterial.

Según el taita Juan Chindoy, una de las enfermedades de más difícil tratamiento es la diabetes. Relata según su experiencia que de 10 personas diabéticas que atiende solamente 2 se curan con la medicina tradicional. Pero es una enfermedad que se puede estabilizar y esto va a depender en mayor medida de la “estructura corporal” de la persona y de la fe que deposite la persona en la planta. Refiere que en su práctica médica utiliza la planta conocida popularmente como “Bálsamo rosado”, menciona que se trata de una cáscara de un árbol del bajo Putumayo y otras plantas como la “Insulina”, el Yarumo, la cual es una planta, que, además de tener propiedades hipoglucemiantes al quemarlo y mezclar sus cenizas con tabaco pulverizado, puede curar la sinusitis.

En cuanto respecta a las contraindicaciones e interacciones farmacológicas relacionadas con el uso de plantas con propiedades medicinales, los médicos tradicionales consideran que la medicina tradicional tiene unas mínimas contraindicaciones debido a que estos remedios no tienen “ningún tipo de procesamiento químico”, pero que se debe tener cuidado con plantas con energías negativas que son tóxicas y/o aquellas que son de utilidad en los maleficios.

Actualmente, diversas iniciativas buscan recuperar el conocimiento médico tradicional que ha sufrido una pérdida gradual con el tiempo. Según el taita Juan Chindoy:

hay muchas personas que quieren convertirse en curacas, pero realmente no hacen bien el trabajo. Lastimosamente la gente busca un medio de

subsistencia, y nuestra medicina se convierte en algo para ganar dinero, pero realmente tienen poco conocimiento sobre el tema. Gran parte de los mayores (personas con gran experiencia y conocimiento) se han muerto y se han llevado su conocimiento.

Por otra parte, los médicos tradicionales afirman que en el pasado fueron discriminados debido a sus creencias, y desde la conquista y evangelización consideraron todas estas prácticas ancestrales como brujería y a la vista de ellos era pecado mortal participar de dichas prácticas, lo cual ocasionó la pérdida de saberes ancestrales y culturales.

Relatan que en el alto Putumayo sufrieron discriminación en las escuelas de los hermanos Maristas, y fue por la discriminación y evangelización que perdieron gran parte de su religión, cultura, lengua y conocimientos ancestrales que, si en un comienzo hubiesen sido valorados y no castigados, estos conocimientos habrían perdurado y la historia sería distinta. Situación similar sufrieron otros pueblos indígenas del Putumayo tras su contacto con la “civilización”. Taitas Sionas denuncian que, en su juventud, durante su estancia en internados de curas católicos, les obligaron a aprender español y rezar muchas veces recurriendo a la violencia y ahora que son médicos tradicionales de alta jerarquía están denunciando esos atropellos por parte de la iglesia.

Oscar Jelpud menciona que en la Amazonía aún existen pueblos indígenas que huyeron ante la llegada de los españoles y de la religión católica y nunca han tenido contacto con la “civilización” o su contacto es muy escaso. Menciona que en la Amazonía colombo-ecuatoriana se encuentra la comunidad Guarán. Una comunidad que preserva su identidad y conocimientos milenarios, solamente se los ve cuando salen a las orillas del río a hacer trueques con miembros de otras comunidades indígenas con las que tienen lazos comerciales, pero que estas personas no pueden nunca bajarse de los botes y están fuertemente armados con lanzas y cerbatanas.

Un caso similar sucedió con un grupo humano del que se sabe muy poco y se cree pertenecen a los Pastos que sobreviven en un sitio no explorado de la selva y decidieron separarse tras su negativa al contacto con los españoles y establecerse en algún sitio del santuario de flora y fauna en la selva colombiana.

La selva y sus comunidades aún resguardan gran parte de sus misterios y conocimientos ancestrales, los cuales son fuertemente reservados, pues consi-

deran que son una de sus más valiosas posesiones y, si bien es cierto, pudiesen ser de gran ayuda para la humanidad, también pudiesen representar un gran peligro para la misma; además, que se consideran históricamente vulnerados y su conocimiento arrebatado, por lo que este necesita ser protegido y evitar la repetición de su historia.

2.2 Sobre el uso de las plantas medicinales en los mercados populares

En las últimas décadas, el uso de medicinas complementarias y alternativas (CAM, por sus siglas en inglés) y la medicina a base de hierbas para el manejo de enfermedades crónicas no transmisibles, como lo son la Diabetes Mellitus tipo 2, la Hipertensión Arterial, y la Dislipidemia, entre otras, ha venido en aumento. Según cifras de la OMS al menos un 80% de las personas ha utilizado plantas con propiedades medicinales o alguno de sus derivados para tratar sus dolencias (7, 8).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la “medicina a base de hierbas” se define como el uso de plantas con propiedades medicinales, o derivados que contengan sus principios activos con fines terapéuticos (9, 10). La OMS ha promovido estrategias para la articulación del uso de plantas con propiedades medicinales en la atención en salud. Bien lo demuestran la declaración de Alma-Ata, en donde queda manifiesto que las plantas son un componente esencial dentro de la atención primaria en salud (APS) y la declaración de Beijing en donde señalan que, en países en vía de desarrollo, esta práctica es fundamental en lo concerniente a APS y expone la necesidad que tienen los gobiernos, las comunidades internacionales y las asociaciones sanitarias para velar porque la medicina tradicional sea un pilar fundamental que auxilie la salud de la población (11, 12, 13).

Si bien es cierto que las plantas con propiedades medicinales podrían ayudar a un mejor control de patologías crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipidemia, es común que la gente las considere inocuas y el personal médico las subvalore, pues desconocen que los preparados a base de plantas medicinales no solamente se constituyen por un solo principio

activo, sino que son mezclas complejas de principios activos, cada uno con una farmacocinética y una farmacodinamia propia, que no son del todo conocidas, lo cual podría estar relacionado con un uso inapropiado y a su vez con la aparición de toxicidad y efectos adversos, y en caso de uso conjunto con otros medicamentos, condicionar la aparición de interacciones farmacológicas.

Colombia es uno de los países con mayor biodiversidad en flora vegetal en el mundo. Goza además de una geografía privilegiada y abundantes ecosistemas que favorecen la presencia de un elevado número de seres vivos. Esta diversidad biológica también se manifiesta en plantas y productos vegetales. Según un estudio del Instituto Humboldt, se identificaron 2.768 especies como plantas con propiedades medicinales de las cuales el 84,3% (2.333 especies) son nativas del neotrópico, el 9,7% (227 especies) son endémicas de algunas regiones del país. También se registran 435 plantas medicinales foráneas (15,7%); de estas, 41 especies (9,4%) se han naturalizado en el territorio nacional (14).

Las plantas aprobadas para uso medicinal por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), se encuentran descritas dentro del Vademécum Colombiano de Plantas Medicinales (VCPM) en el cual según reporta el instituto Alexander Von Humboldt solo el 4,3% (119 especies) han sido incluidas en este documento; y de estas más del 67% corresponden a especies foráneas y menos del 33% a vegetación nativa (14).

En Colombia se han realizado diferentes estudios sobre el uso de plantas con propiedades medicinales en mercados populares. Como el de Guerrero y Támara (15), en el cual se recopiló información sobre la comercialización y uso de quince plantas medicinales en tres mercados populares de Bogotá, comparando el uso tradicional informado con estudios farmacológicos y toxicológicos reportados en diferentes fuentes bibliográficas, como el de Giraldo, et al (12), en el que encontraron que algunas de las plantas mencionadas por los vendedores en 8 plazas de mercado en la ciudad de Bogotá (Colombia) no se reportan en el Vademécum Colombiano de Plantas Medicinales y algunas de las especies reportadas en este documento, tienen otros usos populares no descritos en él.

La incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, la hipertensión, la Diabetes Mellitus tipo 2 y las dislipidemias ha venido en aumento y se han convertido en un problema de salud pública alrededor del

mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año fallecen alrededor de 2,8 millones de personas por obesidad o sobrepeso (16). En Colombia, según la Encuesta Nacional de Salud Nutricional de 2015, existe una prevalencia en adultos de 18 a 64 años con sobrepeso de 37,7 % y obesidad de 18,7% (17).

La obesidad debe ser entendida como un estado inflamatorio crónico que condiciona el desarrollo de resistencia a la insulina y a su vez a la aparición de patologías asociadas al síndrome metabólico; tales son hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 y dislipidemia (18).

En Colombia, según una revisión sistemática y metaanálisis de prevalencia de hipertensión arterial, publicado en la revista *Acta médica colombiana*, encontró que esta enfermedad tiene una prevalencia en la población general del 24% y que esta aumenta según el grupo etario, siendo entre los adultos entre 18 y 24 años del 4.6%, en menores de 50 años del 22.33%, y en mayores o iguales a 50 años aumenta hasta el 51.62% (19).

Por otro lado, de acuerdo con la información reportada por la cuenta nacional de alto costo, se evidenció que entre el 1 de julio de 2019 y 30 de julio del 2020, en el país hay 1.676.885 personas con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. Valle del Cauca, Bogotá, Antioquia, Bolívar y Huila son las entidades territoriales con mayor prevalencia de esta enfermedad con un rango que oscila entre 2,77% y 3,93% (20).

Finalmente, en lo que respecta a la Dislipidemia, el estudio PURE, coordinado por el Population Health Research Institute, permitió evidenciar que la prevalencia de esta patología en personas entre 35 y 70 años del territorio nacional fue del 87,7%, sustancialmente mayor entre las personas mayores de 50 años, hombres, residentes rurales y aquellos con un nivel de educación y de ingreso más bajo. Siendo la Hipercolesteremia LDL y la hipertrigliceridemia los desórdenes más frecuentes, que pueden ser explicados por la alta ingesta de carbohidratos condicionada por los factores culturales y raciales que en nuestro país subsisten (21).

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto el amplio uso y el rol de la medicina tradicional y de los saberes populares, que en su mayoría son adquiridos por tradición o recomendación, en el tratamiento de las patologías asociadas al síndrome metabólico. Al comparar la información proporcionada

por los vendedores, con las indicaciones y posibles utilidades de las plantas reportadas en el VCPM; se encontró que estas en su mayoría coincidían. Sin embargo, los vendedores de las plazas de mercado mencionan además otras indicaciones de las plantas, las cuales pueden ser promisorias por su emergente utilidad terapéutica. Ahora bien, dentro del VCPM no están descritas algunas de las especies vegetales más frecuentemente citadas en nuestro estudio, de ahí la importancia de actualizar este título, que es el único documento oficial en Colombia disponible para la consulta de este tópico.

Por ejemplo, la “Insulina” (*Justicia secunda*), también conocida como “Singamochila”, “Sanguinaria” o “Taticardia”, no está reportada en el VCPM y de la cual se ha descrito, que además de tener propiedades antidiabéticas, presenta actividad antiurolitiasica (22, 23). Del mismo modo, el Cidrón (*Lippia citriodora*), que a pesar de que es una de las plantas más citadas por los vendedores para el tratamiento de la hipertensión arterial, dicha indicación no se encuentra descrita en el VCPM.

Avanzando en el tema, si bien es cierto que el uso apropiado de las plantas con propiedades medicinales podría representar un beneficio en el control de las patologías de interés, la mayoría de las personas que comercializan estos productos consideran que las plantas son inocuas, lo que podría llevar a un uso irracional e indiscriminado, olvidando los riesgos inherentes a su consumo y condicionar fallos terapéuticos, toxicidad, interacciones farmacológicas y en el peor de los casos la muerte.

En la misma línea, los comerciantes reconocen que el consumo diario y en exceso podría ser riesgoso por “recargar el hígado”; sin embargo, la gran mayoría no reportaron detalles de los efectos adversos asociados a su consumo, ni relacionados al uso conjunto con medicamentos convencionales. Un pequeño grupo de encuestados hizo la salvedad que la combinación de medicamentos hipoglucemiantes con plantas que exhiben propiedades antidiabéticas podrían desencadenar eventos hipoglucémicos.

Un claro ejemplo de lo anterior es el “Cofreí” (*Symphytum officinale*), que es utilizado y ampliamente recomendado por los comerciantes para el tratamiento del “colesterol alto”, desconociendo que dentro de su composición fitoquímica están presentes alcaloides pirrazolidínicos, compuestos ampliamente estudiados de los cuales se sabe que son hepatotóxicos y carcinogénicos

(24); y en altas concentraciones, o peor aún, si se da con medicamentos que pueden afectar la función hepática, el riesgo de hepatotoxicidad es inminente (por ejemplo, las mismas Estatinas, fármacos utilizados en el tratamiento de hipercolesterolemia).

Otro ejemplo es el “Mastranto”, que presenta actividad antihipertensiva debido a sus propiedades diuréticas. Existe la posibilidad que su administración conjunta con medicamentos diuréticos como la furosemida podría ser blanco de interacciones farmacológicas de tipo sinérgico y producir desórdenes hidroelectrolíticos de tipo hipocalemia y el riesgo de presentar arritmias mortales, así mismo, se propone que el consumo concomitante con digitálicos podría aumentar dicho riesgo (25).

Para el caso del “Diente de León”, si se administra en conjunto con antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes o AINES se deben tener precauciones ya que podría aumentar el riesgo de sangrado (26).

Se deben tener consideraciones especiales en distintos grupos poblacionales, en los cuales su patología de base les confiere un riesgo mucho mayor que la población general de presentar reacciones adversas a medicamentos. Dentro de ellos se destaca el grupo de las pacientes gestantes, pacientes con enfermedad renal crónica, pacientes con hepatopatías y pacientes adultos mayores.

Los mecanismos implicados en la fisiopatogenia pueden coexistir o pueden ser aislados según el grupo poblacional. Para las pacientes embarazadas, el uso de plantas con múltiples principios activos dentro de su composición fitoquímica implica un mayor riesgo de que estos pasen a la circulación feto placentaria y se comporten como teratógenos. Actualmente, la información disponible sobre el uso de plantas en el embarazo es discutido y no se cuenta con los estudios suficientes para recomendar su uso debido a los conflictos éticos que confieren el desarrollo de los mismos para las plantas más comúnmente citadas en el presente texto.

Para el caso de pacientes ancianos con patologías de base como hepatopatías o enfermedad renal crónica, la presencia de dichas enfermedades confiere una alteración en las reacciones farmacocinéticas de metabolismo y eliminación. Uno de los mecanismos implicados es la disfunción del sistema de oxidación microsomal hepático CYP450, responsable de múltiples reacciones enzimáticas.

Originando un umbral más limítrofe para la aparición de toxicidad y eventos adversos en comparación a la población general (27).

Por otro lado, es interesante conocer la distinción empírica que los vendedores de plantas medicinales realizan entre decocción e infusión. A pesar de que la mayor parte de los vendedores utilizan el término de manera intercambiable, la literatura plantea que sí hay diferencias en estas formas de preparación pues existen principios activos termolábiles. Esto sugiere que si una planta con dichos metabolitos es sometida a decocción, el efecto terapéutico de dicha especie se vería disminuido (28).

El campo de la fitofarmacología es un campo promisorio, ya que, a partir del conocimiento de la composición fitoquímica de las plantas, su actividad farmacológica y sus posibles usos terapéuticos podría ser un punto de partida para la creación de nuevos medicamentos y por ende de la búsqueda de más y mejores alternativas para el tratamiento de las distintas patologías.

El conocimiento actual de fitofarmacología continúa incipiente. Es por esto, que los gobiernos nacional y local deberían realizar esfuerzos que contribuyan a realizar más investigaciones en este campo de la farmacología, ya que de esta manera se garantizaría un uso seguro y racional de este tipo de recursos y se evitaría incurrir en interacciones farmacológicas y fracasos terapéuticos que conlleven a un pobre control de las patologías y consecuentemente, al aumento de los índices de morbilidad que repercuten en la salud de las comunidades y en costos al sistema de salud.

Este capítulo permite ampliar el panorama y mejorar el entendimiento de las Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos convencionales, pues va más allá de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos que explican las interacciones farmacológicas y permite tener una visión desde la sabiduría popular y de los pueblos indígenas de la Amazonía colombiana. El siguiente capítulo contiene una descripción fisiopatológica detallada del síndrome metabólico, que permitirá tener una visión más holística del síndrome metabólico y propiciar el entendimiento de las potenciales interacciones entre plantas medicinales y medicamentos, hipoglucemiantes, antihipertensivos e hipolipemiantes.

Referencias

1. Organización Mundial de la S. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. OMS Ginebra; 2013.
2. Escobar Cornejo GS. Las propiedades farmacocinéticas del ayahuasca. *Liberabit*. 2015;21(2):313-319.
3. McKenna DJ, Towers GHN, Abbott F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and β -carboline constituents of ayahuasca. *Journal of ethnopharmacology*. 1984;10(2):195-223.
4. Callaway JC, Raymon LP, Hearn WL, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, et al. Quantitation of N, N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. *Journal of analytical toxicology*. 1996;20(6):492-497.
5. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(1):7-20.
6. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychological medicine*. 2019;49(4):655-663.
7. Bermúdez A, Oliveira-Miranda MA, Velázquez D. La Investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: Una revisión de sus objetivos y enfoques actuales. *Interciencia*. 2005; 30:453-459.
8. Chang HY, Wallis M, Tiralongo E. Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review. *J Adv Nurs*. 2007;58(4):307-319.
9. World Health O. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. Organización Mundial de la Salud; 2002.
10. Wani MS, Parakh SR, Dehghan MH, Polshettiwar S, Chopade V, Chaturwar S. Herbal medicine and its standardization. *Pharmaceutical Reviews*. 2007;5(6):411038-411049.
11. World Health O. Declaration of Alma-Ata. World Health Organization. Regional Office for Europe; 1978.
12. Giraldo Quintero SE, Bernal Lizarazú MC, Morales Robayo A, Pardo Lobo AZ, Gamba Molano L. Traditional use of medicinal plants in markets Bogotá, DC. *Nova*. 2015;13(23):73-80.

13. de Beijing D. Adoptada en el Congreso de la OMS sobre Medicina Tradicional, Beijing (China), 8 de noviembre de 2008.
14. Alonso C, Amaya-Villarreal ÁM, Arbeláez-Cortés E, Arévalo PA, Baptiste MP, Bello LC, et al. Biodiversidad 2014. Reporte de Estado y Tendencias de la Biodiversidad Continental de Colombia: Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt; 2017.
15. Guerrero EL, Támara SM. Evaluación de los usos populares, información química, farmacológica y toxicológica de 15 especies medicinales vendidas en tres plazas de mercado de Bogotá [tesis de grado]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2005.
16. Osorio MJA. Sobrepeso como factor de riesgo. El farmacéutico: profesión y cultura. 2019; 581:16-24.
17. Herrán OF, Bermúdez JN, Zea MDP. Cambios alimentarios en Colombia; resultados de dos encuestas nacionales de nutrición, 2010-2015. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud. 2020;52(1):21-31.
18. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord.* 2018;23(2):149-157.
19. Sánchez MSZ, Sánchez CPZ, López PAC, Sanabria MS, Hernández SCH. Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia. *Acta Médica Colombiana.* 2019;44(4):136-147.
20. Día mundial de la diabetes 2021 [Internet] Cuenta de alto costo; 2021 Disponible en: cuentadealtocosto.org.
21. Camacho PA, Otero J, Pérez M, Arcos E, García H, Narvaez C, et al. The spectrum of the dyslipidemia in Colombia: The PURE study. *International Journal of Cardiology.* 2019; 284:111-117.
22. Franco J, Mesa A, Ocampo Jiménez O, Monsalve ZI. Efecto antiuroliásiico de extractos de Justicia secunda Valh (Singamochila) en un modelo experimental in vitro. En: III Congreso Colombiano de Bioquímica y Biología Molecular – C2B2; 1-3 de noviembre de 2018; Bogotá, Colombia.
23. Theiler BA, Istvanits S, Zehl M, Marcourt L, Urban E, Caisa LO, et al. HPTLC Bioautography Guided Isolation of α -Glucosidase Inhibiting Compounds from Justicia secunda Vahl (Acanthaceae). *Phytochem Anal.* 2017;28(2):87-92.
24. Comfrey. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.

25. Ramírez JH, Palacios M, Gutiérrez O. [Diuretic effect of an infusion of the herbal plant, *Salvia scutellarioides*, in rats]. *Biomedica*. 2006;26(1):145-149.
26. Ministerio de Protección S. *Vademécum Colombiano de Plantas Medicinales*. Imprenta Nacional de Colombia Bogotá; 2008
27. Weideman RA, McKinney WP, Bernstein IH. Predictors of potential drug interactions. *Hospital Pharmacy*. 1998;33(7):835-840.
28. Sharapin N. *Fundamentos de tecnología de productos fitoterapéuticos*: CAB; 2000.

Capítulo

3

Fisiopatología del síndrome metabólico

José Fernando Fuertes Bucheli
Luisa Fernanda Riascos Herrera
Mateo Calderón Valencia
Isabella Echeverri Jiménez

3.1 Síndrome metabólico

Definición

El síndrome metabólico (SM), –también denominado “síndrome de resistencia a la insulina”, “síndrome X”, “cintura hipertriglicéridémica” y “el cuarteto mortal– es un grupo de anomalías metabólicas que incluyen la resistencia a la insulina, la obesidad central, la hipertensión arterial y la dislipidemia aterogénica (Tabla 1). Cuando se establece, indica un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (1), cáncer (2), demencia (3), ataques cerebrovasculares recurrentes y mortalidad (4). Infortunadamente, se ha vuelto cada vez más relevante debido al aumento exponencial de la obesidad en todo el mundo. El diagnóstico precoz es importante para emplear eficazmente la modificación del estilo de vida y factores de riesgo (5).

Historia

En 1761 se publicó *De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis*, donde se describieron las bases anatómicas de muchas enfermedades; aquí Morgagni identificó la asociación entre obesidad intraabdominal, metabolismo anormal y aterosclerosis extensiva. En 1947, Vague informa que la obesidad corporal superior se asocia con ciertas anormalidades metabólicas. En 1963, Reaven et al. describieron en pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo, mayores glucemias basales, tolerancia a la glucosa alterada e hipertriglicéridemia comparados con controles. En 1988, Reaven et al. observaron que varios factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, hiperglucemia) tendían a estar juntos, a este conjunto lo llamó síndrome X, y lo reconoció como factor de riesgo múltiple para la enfermedad cardiovascular. Reaven y otros postularon posteriormente que la resistencia a la insulina es la base del síndrome X (por tanto, el síndrome también se ha denominado como síndrome de resistencia a la insulina). Finalmente, en 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo el término síndrome metabólico como entidad diagnóstica con criterios definidos (6). Desde la descripción inicial de esta patología, se han propuesto varias modificaciones de sus criterios diagnósticos.

Componentes del síndrome metabólico

El SM es una constelación de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular; entre ellos se encuentra la resistencia a la insulina; dada por la alteración de la glucosa en ayunas, alteración de la tolerancia a la glucosa o franca diabetes mellitus (DM) tipo 2 (7), y otros factores de riesgo que deben ser diagnosticados teniendo en cuenta los valores determinados como normales para cada población, puesto que son cambiantes (Tabla 1). Estos son: obesidad, determinada por el perímetro abdominal o índice de masa corporal; hiperlipidemia, sea hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia de lipoproteínas de baja densidad (LDL); hipertensión o microalbuminuria (5). No obstante, la Federación Internacional de Diabetes en su intento de estandarizar los criterios, refiere que un paciente presenta síndrome metabólico cuando presenta tres o más de los descritos anteriormente, además, precisan que la obesidad abdominal no es un requisito previo para el diagnóstico.

► Tabla 1.

Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (tres o más).

Condiciones	Resistencia a la insulina	Hipertensión arterial	Obesidad (No es un requisito)		Hiperlipidemia	
	Glucosa en ayunas	PA (mmHg)	Obesidad central Pa (cm)	IMC	HDL-C (mg/dL)	H-TG (mg/dL)
NCEP ATP III	M y H: 110 mg/dl o ≥ 6.1 mmol/L	M y H: $\geq 130/85$ o Tratamiento previo	M: ≥ 88 H: ≥ 102	M: ≥ 30 H: ≥ 30	M: < 50 H: < 40 o Tratamiento previo	M y H: ≥ 150 o Tratamiento previo
IDF	M y H: 100 mg/dl o ≥ 5.6 mmol/L	M y H: $\geq 130/85$ o Tratamiento previo	M: ≥ 88 (90) * H: ≥ 102 (94) *	M: ≥ 30 H: ≥ 30	M: < 50 H: < 40 o Tratamiento previo	M y H: ≥ 150 o Tratamiento previo

* Perímetro abdominal para Colombia. NCEP ATP III, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*; IDF: Federación Internacional de Diabetes, PA: Presión arterial, MA: Microalbuminuria, Pa: Perímetro abdominal, IMC: Índice de masa corporal, RI: Resistencia a la insulina, H-LDL: Hipercolesterolemia, H-TG: Hipertrigliceridemia, M: Mujeres, H: Hombres, mmHg: Milímetros de mercurio, LDL: Lipoproteína de baja densidad, HDL: Lipoproteína de alta densidad, cm: Centímetros, USA: Estados Unidos de Norte América.

Epidemiología

La prevalencia del SM varía constantemente según la definición utilizada en el momento, la edad, el género y la etnia la prevalencia de síndrome metabólico en mujeres afroamericanas es 57% más alta que en hombres afroamericanos y 26% más alta en mujeres hispanas en comparación con hombres hispanos (5), de modo que no se cuenta con datos globales similares sobre esta afección, pero dado a que este es aproximadamente tres veces más común que la diabetes, se puede estimar que la prevalencia mundial es aproximadamente una cuarta parte de la población mundial. En otras palabras, más de mil millones de personas en el mundo en el 2022 se ven afectadas por el SM (7). Se ha estimado que la prevalencia de esta patología en el sur de América tiene una media del 14 al 30% (8).

La incidencia del SM a menudo es paralela a la incidencia de obesidad y DM tipo 2 (7); y acorde con los reportes realizados por el Atlas de la diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) en su novena edición (2019), se estimó que en América Central y del Sur, 31,6 millones de adultos de entre 20 y 79 años tienen DM, lo cual corresponde al 9,4 % de esta población. De estos, 13,3 millones (41,9 %) están sin diagnosticar. Así mismo, aproximadamente el 85,5% de los adultos con diabetes viven en entornos urbanos y el 87,5 % viven en países de ingresos medios. La prevalencia de la diabetes es mayor en mujeres (17,9 millones; 10,4 %) que en hombres (13,8 millones; 8,4 %) (9).

Específicamente, en Colombia, los reportes de la Cuenta de Alto Costo indican que 3 de cada 100 colombianos tienen DM. Sin embargo, dado el subregistro, se estima que el número real es mucho más elevado y que una de cada 10 personas en Colombia estaría padeciendo esta enfermedad; dado que casi la mitad de los individuos con esta patología no saben que están enfermos. En la actualidad, la Diabetes es una de las principales causas de fallecimiento en personas entre los 30 y los 70 años. En el año 2019, se reportaron 1.294.940 personas diagnosticadas con esta patología, con mayor prevalencia en la ciudad de Bogotá y los departamentos de Antioquia y Valle del Cauca. Adicionalmente, se encontró que, en el país, las mujeres son las más afectadas por la enfermedad, representando el 59,54% de los casos totales (10).

Desencadenantes

El SM es un conjunto de signos de laboratorio y síntomas de origen multifactorial, que indican un alto riesgo cardiovascular; se encuentran involucrados factores epigenéticos y genéticos. Con el aumento de la evidencia científica, se han identificado varios factores promotores del SM susceptibles de modificación; por ejemplo, un estilo de vida proinflamatorio (con escasa o nula actividad física y con alto consumo de calorías) (8), conllevan a un estado de riesgo cardiovascular y metabólico. También, condiciones que generan aumento del cortisol circulante, como el estrés, la ansiedad, la depresión, el síndrome de Cushing, entre otros. Así mismo, factores de riesgo cardiovascular bien conocidos como el consumo de tabaco (7).

El crecimiento epidémico de la obesidad y el SM en un corto período de tiempo indica que a pesar de existir una predisposición genética, esta corresponde a un componente menor, mientras que la epigenética adquiere un papel más importante, debido a los cambios genéticos sin modificación del ADN, por el aumento de la edad y la exposición a factores ambientales como la alimentación alta en carbohidratos (11), sedentarismo, estresores y algunos medicamentos, como los que alteran el microbioma normal o los usados en la depresión, la psicosis y el VIH (7,12).

Es así, que la aceptación del estilo de vida occidental, la dieta alta en carbohidratos, el mayor uso de automóviles y más tiempo en interiores usando redes sociales, viendo televisión o jugando videojuegos, sumado a estresores sociales, se convierten en una fuerza impulsora importante para el aumento de la prevalencia del SM. Por lo tanto, para detener y controlar realmente la epidemia del síndrome metabólico, se necesita un enfoque multi, inter y transdisciplinario que involucre a actores sociales y gubernamentales.

Fisiopatología

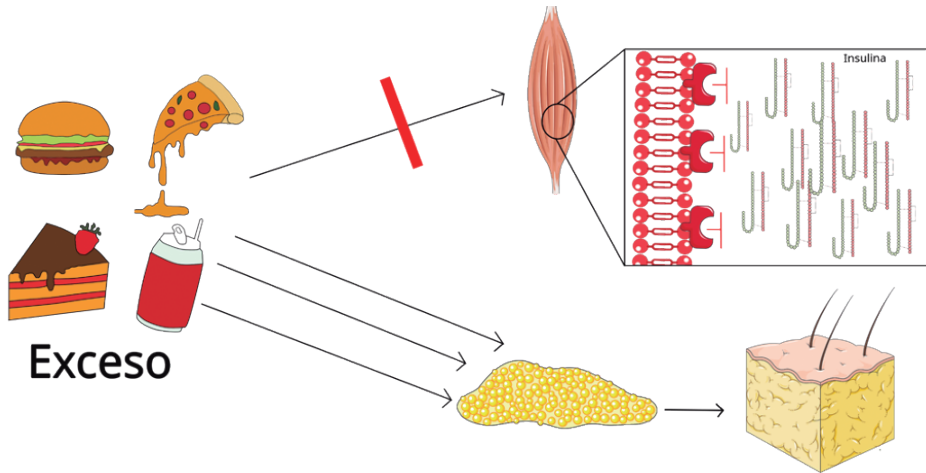
Para entender el SM debemos mirar la fisiopatología de sus principales componentes, pues hasta el momento no se ha elucidado un mecanismo fisiopatológico central que pueda explicar el conjunto de alteraciones observadas. Además, porque cada vez que se exploran las causas de las causas,

no ha sido posible identificar una única que desencadene el SM, sino que es la interacción directa e indirecta de los siguientes principales mecanismos, no obstante, se debe tener en cuenta que los eventos que se describirán no son secuenciales.

La resistencia a la insulina como mecanismo protector al estrés oxidativo

La adaptabilidad fisiológica en la sensibilidad a la insulina es un mecanismo importante por el cual el cuerpo puede regular la distribución de nutrientes entre los tejidos, necesaria por las amplias fluctuaciones en la ingesta dietética y la actividad física, y eventos de la vida como el rápido crecimiento puberal, el embarazo, la enfermedad y el envejecimiento. Por ejemplo, en respuesta a una sobrealimentación a corto plazo, se produce una rápida caída de la sensibilidad a la insulina que permite la desviación de nutrientes del músculo esquelético al tejido adiposo para su almacenamiento (13).

Por lo anterior, se propone que, en respuesta a la sobrenutrición crónica, los tejidos que normalmente responden a la insulina, como el corazón y el músculo esquelético, se protegen de la toxicidad inducida por nutrientes al volverse resistentes a la insulina. De lo contrario, se produciría una entrada excesiva de nutrientes mixtos en las células, que finalmente conllevaría a la sobrecarga de la cadena de transferencia de electrones, generando disfunción mitocondrial y aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este fenómeno propuesto se puede observar en los pacientes con diabetes hiperinsulinémica grave, quienes son más propensos a desarrollar nefropatía diabética y tener eventos coronarios, de acuerdo con el concepto de estrés metabólico inducido por la insulina (13) (Figura 1).



► **Figura 1.**

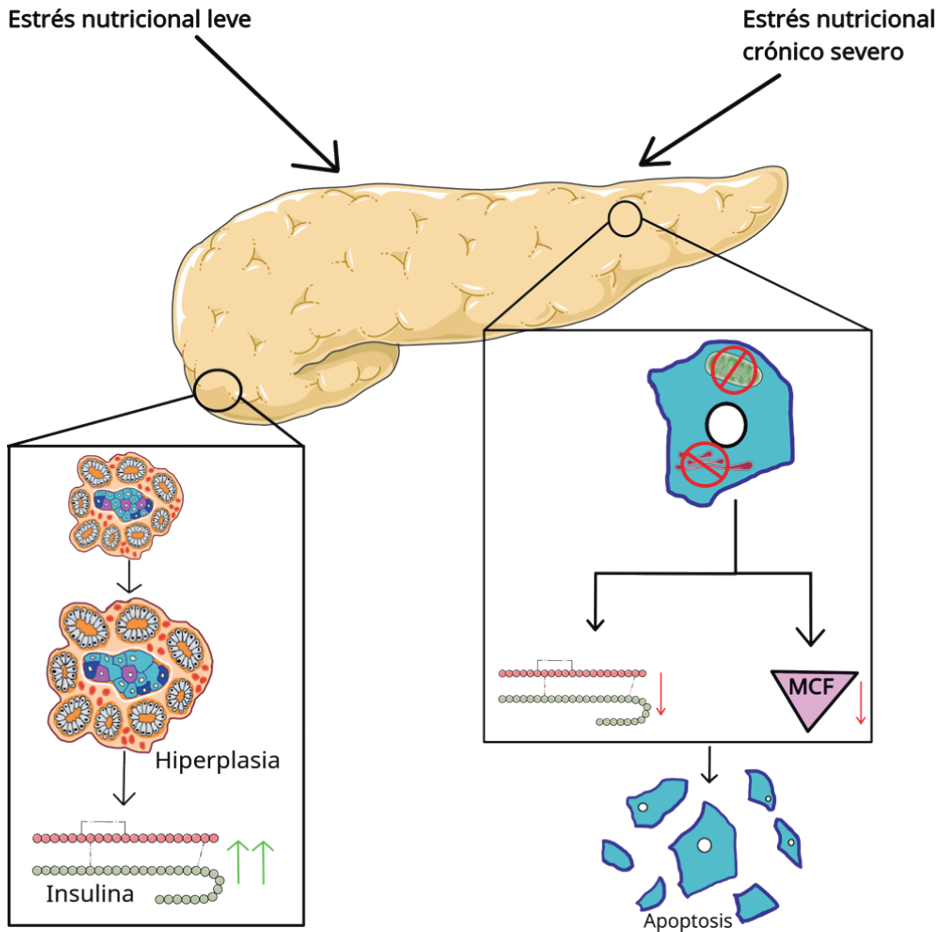
Cambios tisulares en la sensibilidad a la insulina ante un exceso en la ingesta de nutrientes.

Aunado a lo anterior, se deben también considerar los cambios fenotípicos y funcionales que ocurren a nivel de la células β pancreáticas en relación con el consumo de alimentos, pues, las células β pancreáticas responden a la estimulación de glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos (AA) mediante la producción de factores de acoplamiento metabólico (MCF) a través de varias vías en el citosol, el retículo endoplasmático (RE) y las mitocondrias, y estos MCF desempeñan un papel fundamental en la secreción óptima de insulina para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo. En ese orden de ideas, el suministro de niveles normales de nutrientes da como resultado una secreción de insulina suficiente para mantener la homeostasis de la glucosa (14).

Sin embargo, la disponibilidad excesiva de nutrientes, como la glucosa, los lípidos y los aminoácidos, inicialmente provocan un estrés nutricional leve en las células β , lo que lleva a una secreción basal elevada. Durante esta etapa, las células β experimentan hiperplasia que da como resultado islotes más grandes, y hay un desplazamiento hacia la izquierda en la dependencia de la dosis de glucosa de la secreción de insulina debido a múltiples cambios moleculares. No hay muerte celular, y las células β hacen frente al estrés metabólico a través de procesos adaptativos que incluyen vías de desintoxicación del exceso de nutrientes. Esta etapa leve de estrés nutricional, que a menudo se acompaña de

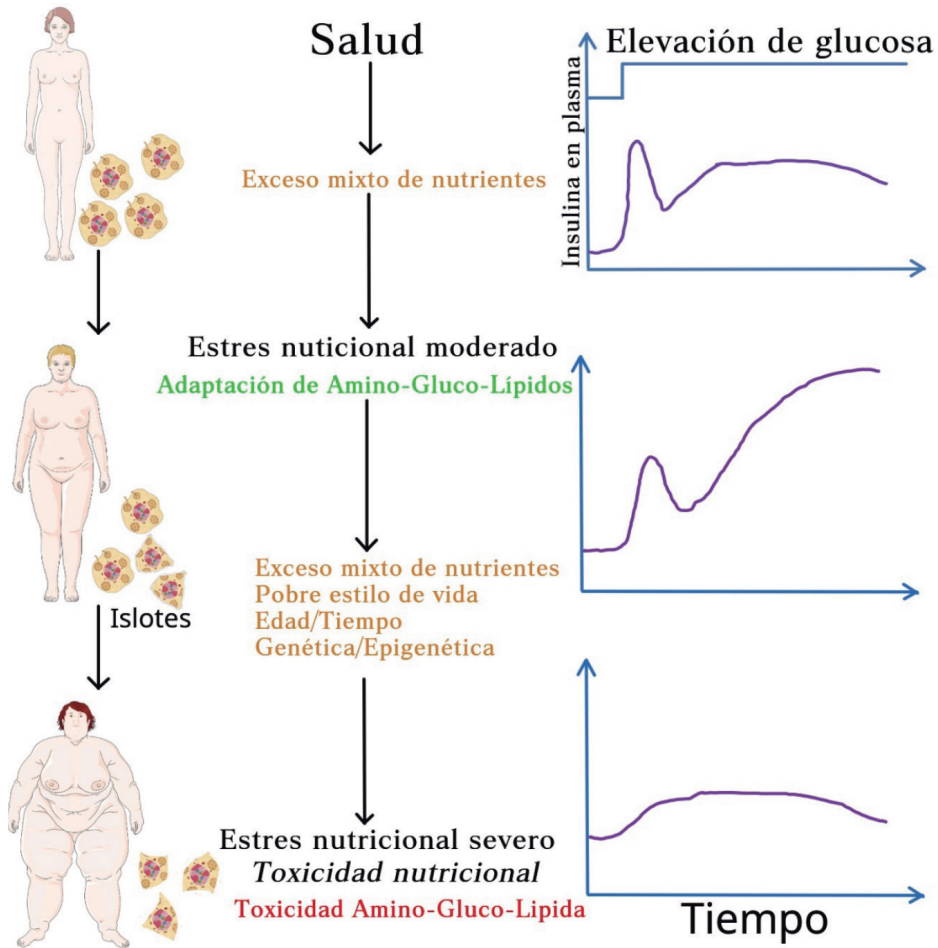
un estilo de vida deficiente, con exceso de nutrientes prolongado, y envejecimiento, ejerce un daño crónico y sostenido en las células β que se ve agravado por la composición genética/epigenética de un individuo (14).

La perpetuación de esta condición conlleva a la disfunción mitocondrial y del retículo endoplasmático, acompañado de una producción reducida de MCF y, por ende, una disminución de la síntesis y secreción de la insulina, lo cual se traduce en la disfunción y el fracaso de las células β (14), (Ilustraciones 2 y 3).



► **Figura 2.**

Cambios fenotípicos y funcionales de las células Beta pancreáticas como consecuencia de la alta ingesta de nutrientes.



► **Figura 3.**

Desarrollo de la disfunción de las células Beta del páncreas debido al estrés por exceso de nutrientes. Tomada y modificada a partir de Nutrient-Induced metabolic Stress, Adaptation, Detoxification, and Toxicity in the Pancreatic β -Cell. Diabetes. 2020; 69(3): 279-290.

Perfil lipídico alterado como consecuencia de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se asocia con una inhibición reducida de la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo, lo cual conduce a un aumento de la lipólisis y, por lo tanto, al incremento del flujo portal de ácidos grasos libres

(AGL) al hígado, contribuyendo así a una de las principales fuentes de Triglicéridos (TG) en ayunas, componente esencial de las VLDL. Este aumento conlleva a la disminución de la degradación de apoB y facilita la producción de VLDL, debido a que el ensamblaje y la secreción de estas partículas está estrictamente coordinado por la expresión génica y postranscripcional de Apo100 –una proteína constitutiva central de la partícula VLDL–, siendo este último proceso regulado al alza en presencia de altos niveles de lípidos hepáticos (15).

Las altas concentraciones de VLDL dan como resultado niveles más bajos de colesterol HDL-C, debido al intercambio de lípidos mediado por proteínas de transferencia de éster de colesterol entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la carga de colesterol de las partículas de HDL (15). Como consecuencia, la capacidad de eliminación del colesterol y la función endotelial mediada por óxido nítrico –que son las principales métricas de la función de las HDL– se ven alteradas (16).

En general, se cree que el transporte inverso de colesterol (RCT) es el efecto antiaterogénico central de las HDL. En el proceso de RCT, el primer paso consiste en la secreción de apoA-I, principalmente por el hígado y el intestino. La apoA-I secretada interactúa funcionalmente con el miembro 1 de la subfamilia A del transportador dependiente de ATP (ABCA1), y esta interacción conduce a la transferencia de fosfolípidos celulares y colesterol a apoA-I pobre en lípidos. La apoA-I lipídasa se convierte luego gradualmente en partículas, en forma de disco, enriquecidas en colesterol no esterificado. La esterificación del colesterol libre por la enzima lecitina / colesterol aciltransferasa (LCAT) convierte las partículas en forma de disco en partículas esféricas de HDL, las cuales promueven aún más la salida de colesterol celular a través del transportador dependiente de ATP G1 (ABCG1) y el receptor captador de clase B tipo I (SR-BI). Finalmente, las partículas de HDL restantes regresan al hígado, interactuando con el receptor SR-BI, que elimina el colesterol para la excreción de ácidos biliares (16).

Además de este proceso, las HDL también poseen varias otras funciones atero protectoras putativas, asociadas a las propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y antioxidantes, así como a la capacidad de apoyar la fisiología endotelial. Por ende, hasta el momento, muchos estudios clínicos han

demostrado que el nivel de HDL-C se asocia negativamente con el riesgo de eventos cardiovasculares, pues se ha visto que para una disminución de 5 mg / dl en el nivel de HDL-C, hubo un riesgo incremental del 14% de los mismos (16).

Adicionalmente, la producción de quilomicrones, en el intestino, está regulada por la insulina y por los AGL circulantes, tal como ocurre con la producción de VLDL en el hígado. De modo que, en un estado de resistencia a la insulina, habría un aumento en la producción de quilomicrones, cuyos ácidos grasos derivados son una fuente importante de TG a nivel hepático. Por otro lado, la Lipoproteína lipasa (LPL), que se adhiere a la superficie luminal del endotelio vascular, desempeña un papel importante en la eliminación de quilomicrones, y su actividad se ve disminuida en los estados de resistencia a la insulina, contribuyendo así, al aumento de estas partículas en el compartimento vascular (15).

Asimismo, el aclaramiento retardado de VLDL junto con la actividad de LPL reducida, permiten el aumento del ingreso de los remanentes de VLDL a la pared del vaso y el incremento en la conversión a pequeñas partículas de LDL, con también alta capacidad de penetración a la vasculatura. Sumado a que estas pequeñas partículas tienen cambios conformacionales en apoB, que deterioran la eficiencia de la eliminación mediada por el receptor de LDL, circulan durante más tiempo, y son aún más susceptibles a la oxidación, glicación y glicooxidación. Dichas moléculas en su estado oxidado promueven la aterosclerosis a través de uno o más de los siguientes mecanismos (17,18):

- Funcionan como quimioatrayentes para los monocitos, que finalmente se convierten en macrófagos tisulares quedando atrapados dentro de la pared del vaso.
- Son promotoras de cambios inflamatorios e inmunes a través de la liberación de citocinas por parte de los macrófagos y la producción de anticuerpos.
- Su captación no regulada a través de la vía depuradora conduce a una acumulación excesiva de LDL modificadas dentro de los macrófagos –células espumosas–, que terminan rompiéndose, liberando así LDL oxidadas, enzimas intracelulares y especies reactivas de oxígeno que pueden dañar aún más la pared de los vasos.

- Causan alteración de la superficie de las células endoteliales y deterioran la función endotelial reduciendo la liberación de óxido nítrico (NO), mediador principal de la vasodilatación dependiente del endotelio. Asimismo, los niveles elevados de colesterol también aumentan la producción endotelial de ROS, que pueden unirse al NO e inactivarlo.
- Aumentan la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano, lo que contribuye a la vasoconstricción y la formación de trombos intravasculares.
- Además, inhiben la actividad de la NO sintasa de las plaquetas, que a su vez estimula la actividad y la agregación plaquetarias.

La disminución en los niveles de HDL y la alteración en su función junto con la de los demás lípidos son factores importantes en el desarrollo de enfermedad cardiovascular al modificar la función endotelial (Figura 4).

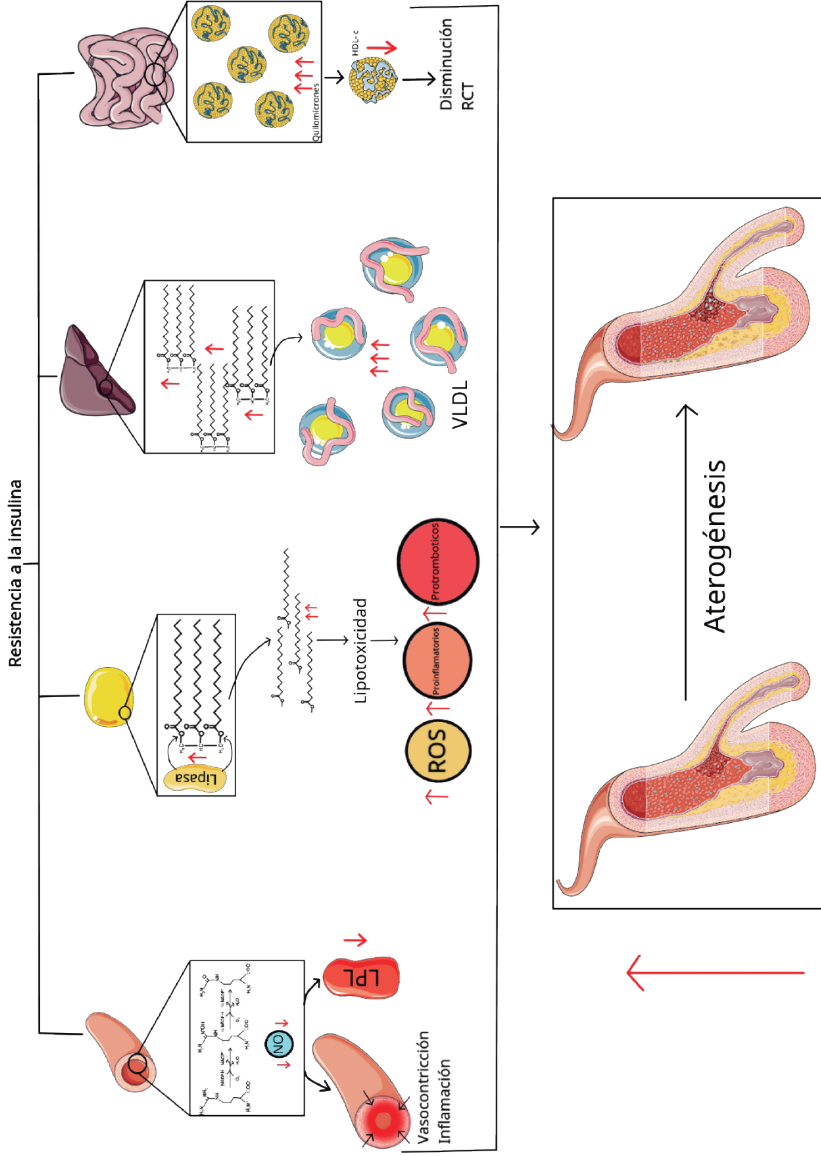
Disfunción endotelial como consecuencia de un entorno resistente a la insulina

La disfunción endotelial es uno de los primeros eventos que promueve la enfermedad aterosclerótica. La homeostasis endotelial depende del equilibrio entre mediadores que promueven la vasodilatación tales como el óxido nítrico (NO) o la prostaciclina; y los que promueven la vasoconstricción como la angiotensina II o la endotelina 1 (ET-1), siendo estos mecanismos afectados por la resistencia a la insulina (19); fisiológicamente, la insulina promueve la activación de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K / Akt), lo cual conlleva a la fosforilación de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) unida a la membrana, con la posterior síntesis de óxido nítrico (NO). Sin embargo, en los estados hiperglucémicos que resultan de la resistencia a la insulina, se altera la activación de PI3-K y, por ende, se afecta la fosforilación de la eNOS, conllevando a la disminución de la síntesis de NO (19).

La función de eNOS es crítica para el mantenimiento de la homeostasis vascular apropiada. La señalización del NO conduce directamente a la dilatación de los vasos sanguíneos mediante la estimulación de la guanidil ciclasa soluble, lo que conduce a un aumento del monofosfato de guanosina cíclico y la posterior relajación del músculo liso vascular. Por otro lado, el NO ejerce efectos antiplaquetarios mediante la inhibición de la agregación y adhesión

plaquetaria. Además, el NO derivado de eNOS de las plaquetas probablemente tenga efectos inhibidores tanto autocrinos como paracrinos en un trombo en desarrollo, para limitar la formación de coágulos patológicos. También, el NO disminuye la expresión de la proteína 1 quimioatrayente de macrófagos, lo que limita el tráfico de leucocitos al endotelio. Adicionalmente, el NO altera la funcionalidad de las proteínas CD11/CD18 en los leucocitos, disminuyendo su capacidad para adherirse a la pared endotelial. En conclusión, el NO tiene un importante papel en procesos antiinflamatorios, antitrombóticos y antiproliferativos, por lo que su disminución afecta la homeostasis vascular, favorece el desarrollo de disfunción endotelial, aterosclerosis y, por lo tanto, aumenta el riesgo cardiovascular (20).

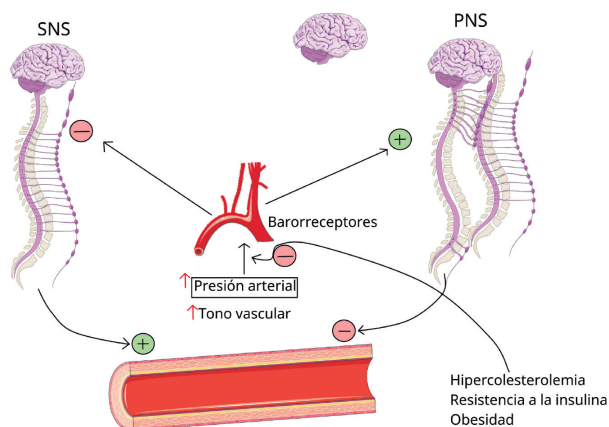
De otro lado, la resistencia a la insulina también está relacionada con la disfunción endotelial a través de la lipotoxicidad, que se ve potenciada por la dislipidemia (en particular, cuando el HDL-C es bajo) (5); la insulina inhibe la lipólisis, así que la resistencia a la insulina conduce a un aumento de los ácidos grasos libres circulantes que inhiben aún más el efecto anti lipolítico de la insulina (5). La presencia de estos ácidos grasos libres nocivos estimula la vía mediada por proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y estimula la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), incluida la producción de mediadores proinflamatorios y protrombóticos a través de la estimulación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH II oxidasa). El resultado de la activación de la vía MAPK, es el incremento de la producción de ET-1 en medio de la disminución de la producción de NO, que además de surtir un efecto vasoconstrictor, promueve la actividad mitogénica, llevando a la aterosclerosis mediante la proliferación de células musculares lisas y proteínas vasculares (19), (Figura 4).



► **Figura 4.** Disfunción endotelial y aterogénesis como consecuencia de la resistencia a la insulina.

Resistencia a la insulina, grasa visceral e inflamación crónica: una interacción que promueven la hipertensión arterial

En el contexto de obesidad central y síndrome metabólico, la hipertensión arterial se debe al aumento en el gasto cardíaco y en la resistencia vascular periférica; ambos, promovidos por la disminución en la excreción de sodio en la nefrona debido a la hiperinsulinemia, generada por la resistencia a la insulina (21, 22); de ahí, que la hiperinsulinemia sea considerada como un predictor significativo del aumento del grosor de las capas íntima-media de las arterias en personas con hipertensión arterial, y es un indicativo de riesgo cardiovascular elevado (23, 24). Cuando no hay síndrome metabólico, el aumento del volumen intravascular es detectado por los barorreceptores de los vasos sanguíneos, los cuales actúan para mantener la homeostasis de la presión arterial mediante la inhibición del sistema nervioso simpático y la activación del parasimpático. Sin embargo, la hipercolesterolemia, la obesidad y los estados resistentes a la insulina, afectan la sensibilidad de los barorreceptores, y las elevaciones de la presión arterial no son contrarrestadas por el barorreflejo (Figura 5). La evidencia disponible sugiere que la vía NO, fundamental para mediar la acción vasodilatadora de la insulina para favorecer la absorción de glucosa, puede estar disminuida en pacientes con resistencia a la insulina (25). De hecho, la señalización de NO puede ser disfuncional en individuos con resistencia a la insulina e hiperglucemia (24, 26-28).



► **Figura 5.**

Disminución en la sensibilidad de los barorreceptores y aumento de la presión arterial.

En la obesidad central, hay hipertrofia e hiperplasia de adipocitos viscerales (grasa visceral), células de donde se secreta la hormona leptina que, dentro de una de sus funciones, está la de impulsar la activación del sistema nervioso simpático, y cuando se encuentra en niveles crónicamente altos reduce la natriuresis y conduce a disminuciones en el NO vascular biodisponible; por lo que esta grasa visceral, a través de la secreción de leptina, es capaz de aumentar la presión arterial (29, 30), disminuir la función endotelial (31) y aumentar el estrés oxidativo (32). Uno de los factores de riesgo para el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es la obesidad, y a su vez, el SAHOS es un importante factor de riesgo para el desarrollo de HTA, esto, dado por el aumento del tono simpático durante los microdespertares (21, 22, 24). Sin embargo, en cuanto a la obesidad central y la liberación de leptina, se genera una activación del sistema nervioso simpático en un entorno de regulación disminuida por los barorreceptores poco sensibles en el contexto de síndrome metabólico, lo cual tienen el potencial de aumentar el tráfico nervioso simpático renal, promover la producción de renina en las células yuxtglomerulares, y activar el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y retroalimentar positivamente al SNS mediante la inhibición de la recaptación de norepinefrina en las terminales nerviosas simpáticas presinápticas.

El tejido adiposo también tiene un papel importante en la relación entre la resistencia a la insulina y el aumento de la rigidez cardiovascular; ya que secreta el 30% de angiotensinógeno circulante, mejora la señalización a través de la angiotensina II y activa el SRAA. Además, en evidencia creciente, se considera que los adipocitos son una fuente importante de producción de aldosterona que al activar el receptor mineralocorticoide (MR) en el tejido vascular, genera estrés oxidativo, inflamación, modulación inmune desadaptativa y fibrosis, conllevando también al aumento en su rigidez (33, 34). Adicionalmente, los adipocitos y otras células del tejido adiposo sintetizan y liberan adipocinas, unas moléculas de señalización bioactivas, que incluyen adiponectina y leptina (secretada predominantemente por adipocitos), resistina y otras citoquinas inflamatorias (secretadas predominantemente por macrófagos estromales en el tejido adiposo), incluido el factor de necrosis tumoral TNF- α y la interleucina IL-6 (24, 35, 36). La liberación por parte del tejido adiposo de resistina regula la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa (37) y promueve

la liberación de citoquinas proinflamatorias (incluyendo TNF- α e IL-12) por células inmunes (37-40) y la expresión de estas citoquinas en el tejido adiposo puede actuar para exacerbar las respuestas inflamatorias asociadas con la aterosclerosis (33, 41), aumento de la rigidez vascular y al desarrollo de resistencia a la insulina (24, 42).

De otro lado, se sugiere que la vía NO es fundamental para mediar la acción vasodilatadora de la insulina, acción que favorece la absorción de glucosa, sin embargo, esta vía puede ser disfuncional en pacientes con resistencia a la insulina e hiperglucemia (24, 26, 27). Claramente, entonces, la señalización defectuosa de NO puede representar un mecanismo clave en la promoción de la hipertensión en pacientes resistentes a la insulina. También, aumenta la destrucción del NO biodisponible en el tejido cardiovascular y reduce la activación de la NO sintasa. Además, con la activación del receptor de angiotensina I, aumentan los niveles de estrés oxidativo (ERO), responsables del estado proinflamatorio y de la disfunción de las células beta del páncreas (21, 22).

Todo lo anterior, lleva al aumento de la resistencia vascular y afecta el flujo sanguíneo al tejido muscular esquelético, lo cual puede conducir a una mayor resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, generando un círculo vicioso que promueve una mayor expansión del volumen y la hiperfiltración renal. La expansión del volumen sanguíneo intravascular y el aumento de la resistencia vascular periférica, con el tiempo, conducen a hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y excéntrica y deterioro de la relajación diastólica cardíaca. En conclusión, la hiperleptinemia, la activación del SRAA, el SNS y la hiperinsulinemia interactúan para promover la HTA asociada con la obesidad, la resistencia a la insulina y el SM, lo cual se exagera por el bucle de retroalimentación positiva entre el SRAA y el SNS para aumentar la HTA en pacientes con obesidad, resistencia a la insulina y los demás componentes del SM (5, 21).

Inflamación crónica, resistencia a la insulina e hipertensión arterial; producto de la dieta occidental tradicional y el sedentarismo

La obesidad no debe ser diagnosticada solo con la medición del peso y el índice de masa corporal (IMC), sino también con la medición del perímetro abdominal estandarizado para cada grupo poblacional, ya que personas con IMC

normal pueden tener obesidad central. La obesidad central es particularmente importante, ya que se ha asociado a la severidad de COVID-19, así como en el desencadenamiento de enfermedades crónicas no transmisibles; como la DM tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipidemia.

Cuando hay obesidad central, usualmente está acompañada de un desequilibrio entre el tejido adiposo visceral y subcutáneo; la obesidad central se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de adipocitos viscerales generada por la necesidad de almacenar el exceso de glucosa en forma de lípidos; el aumento no solo en el tamaño, sino también en el número de adipocitos viscerales, implica que la grasa visceral secreta más cantidad de moléculas de las que secretaba cuando existía un equilibrio entre el tejido adiposo subcutáneo y visceral. Los depósitos de grasa visceral contribuyen a la inflamación crónica por la secreción de TNF, IL-6, proteína C reactiva y fibrinógeno, que contribuyen a la resistencia a la insulina, ya que la lipólisis visceral conduce a un mayor suministro de ácidos grasos libres al hígado a través de la circulación esplácnica. Además, contribuyen a la síntesis creciente de triglicéridos y a la producción de apolipoproteína B, que contiene la lipoproteína de muy baja densidad rica en triglicéridos (LDL) en el hígado. También, contribuye en el aumento de la presión arterial, al secretar más angiotensina II. La resistencia a la insulina, junto a la hiperglucemia e hiperinsulinemia generadas, impulsan la expresión de un fenotipo que típicamente involucra tanto dislipidemia aterogénica como hipertensión (43). Un estado inflamatorio crónico, determinado por una condición de hipoxia y disfunción de adipocitos, resulta en una secreción exuberante de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina (IL) 1β e IL-6 y el reclutamiento de células inmunes, macrófagos, células T y células B, creando un asa de inflamación autoregeneradora (44), con mayores niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-6 o proteína C reactiva en adultos con sobrepeso y obesos (45). Este tercer evento tomó gran relevancia en 2020, cuando, la obesidad se identificó como un factor de riesgo para presentar COVID-19 severo y muerte.

El estado inflamatorio crónico también puede tener múltiples promotores, por ejemplo, el sedentarismo y la disbiosis intestinal. La obesidad conocida per se está asociada a una composición debilitada del microbioma intestinal (46). Los efectos de la dieta sobre la composición microbiana intestinal y su

papel en los mecanismos patogénicos responsables tanto de la obesidad como de la inflamación sistémica, hepática y del tejido adiposo, representan en este momento uno de los temas más prometedores de la investigación; pues una alteración tanto de la microbiota intestinal como de sus funciones podría ser la clave para la interpretación de los complejos mecanismos patogénicos de diferentes tipos de patologías, especialmente metabólicas.

Entre los factores capaces de modificar la composición del microbioma intestinal, la edad y la dieta son los más importantes; la dieta es uno de los principales factores que regulan la composición microbiana intestinal y difiere cualitativa y cuantitativamente en pacientes con sobrepeso y obesos, si se compara con los no obesos. Los diferentes patrones de hábitos dietéticos pueden afectar la microbiota intestinal; una revisión del efecto de las dietas “occidentales”, “basadas en plantas”, “altas en grasas”, “cetogénicas médicas” y “mediterráneas” sobre la composición de la microbiota intestinal tanto en ratones como en sujetos humanos, Beam A expuso en el 2021 (47) que la “dieta occidental” tradicional que es alta en grasa, alta en azúcar procesada y baja en fibra da como resultado un aumento de *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Mollicutes*, *Bacteroides spp.*, *Alistipes spp.* y *Bilophila spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Shigella* (bacterias oportunistas), al tiempo que disminuye *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Lactobacillus spp.*, *Roseburia spp.*, *E. Rectale*, *Bacillus bifidus* y *Enterococcus* (bacterias beneficiosas) resultando en una reducción en la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), aumento de lipopolisacáridos bacterianos, trimetilamina-N-óxido (TMAO) y citoquinas inflamatorias, lo que aumenta el riesgo de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición, la obesidad y la diabetes tipo II (47). En individuos obesos se ha demostrado una disminución del 50% en el número de bacterias del género *Bacteroides* y un aumento proporcional de *Firmicutes*. El aumento en el número de *Bacteroides* está relacionado con la reducción del índice de masa corporal (IMC) en pacientes obesos (1, 48).

Por el contrario, la adherencia a una dieta rica en granos enteros, frutas y verduras, aumenta la proporción de bacterias beneficiosas y disminuye la proporción de bacterias oportunistas, reduce los lipopolisacáridos bacterianos, trimetilamina-N-óxido (TMAO) y citoquinas inflamatorias, y aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), reduciendo la

inflamación y el riesgo de obesidad y diabetes tipo II (47); los granos enteros son fuentes concentradas de fibra dietética, almidón resistente y oligosacáridos, así como carbohidratos que escapan a la digestión en el intestino delgado y se fermentan en el intestino, produciendo SCFA. Los SCFA se han asociado como protectora de la inflamación crónica intestinal, de ahí que las bacterias productoras de SCFA sean consideradas beneficiosas en los humanos (49).

El ejercicio físico también puede modificar la composición del microbioma intestinal, ya que hay mayor diversidad de esta en personas con actividad física que en sedentarios (50). La poca diversidad en el microbioma intestinal se relaciona con una mayor tendencia a aumentar de peso (51). La microbiota intestinal es capaz de interactuar con diferentes sistemas de señalización autocrinos, paracrinos y endocrinos de nuestro organismo, que controlan el sistema inmunitario, el metabolismo y la homeostasis funcional del tejido adiposo; el metabolismo de la fosfatidilcolina de los fosfolípidos de la dieta por parte de las enzimas bacterianas provoca la formación de trimetilamina (tMa) metabolizada por las monoxigenasas hepáticas de Flavina a TMAO, que es capaz de estimular la actividad de los macrófagos e inducir la aterosclerosis, condición que podría explicar, al menos en parte, el mayor riesgo cardiovascular en pacientes con hábitos dietéticos particulares. Además, la misma dieta puede ser capaz de desencadenar alteraciones metabólicas e inflamatorias como ocurre en sujetos que siguen la dieta occidental, que es capaz de influir en la señalización de citocinas, tiene una acción directa sobre las células inmunitarias y aumenta la expresión de los receptores tipo toll (tlr) y la permeabilidad intestinal (IP) (50). El receptor de arilo de hidrocarburos (ahr) es un factor de transcripción, cuya actividad está regulada por un gran número de componentes de la dieta y modula la respuesta inmune, promueve la expresión génica de la interleucina (il) -22, que mantiene la integridad de la capa mucosa entérica y aumenta la producción de moco en la superficie intestinal, así como la diferenciación de algunos linfocitos intraepiteliales con actividad inmunomoduladora. Un inductor importante de la actividad ahr es el triptófano que tiene una acción antiinflamatoria tras su metabolismo por la microbiota (por ejemplo, lactobacilos, a indol 3-aldehído), así como después de su conversión en quinurenina por la indoleamina 2,3-dioxigenasa y mediante la formación de niacina, capaz de inducir la producción de péptidos

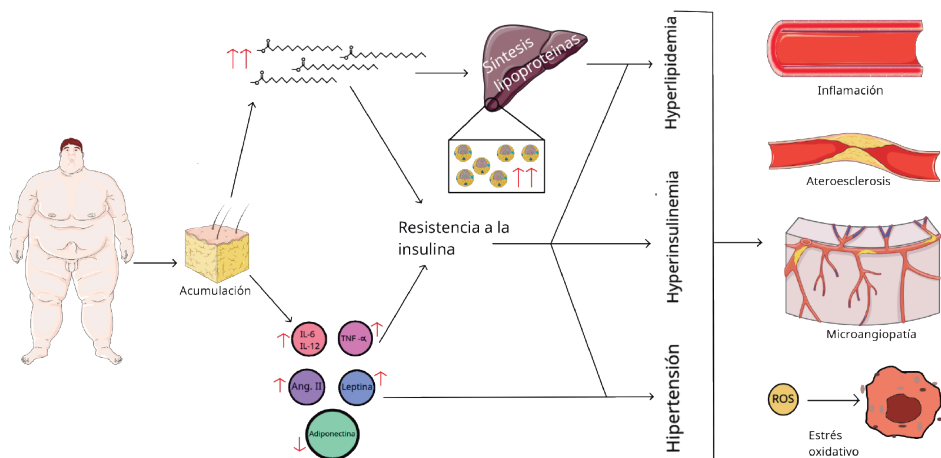
antiinflamatorios y antimicrobianos (52-54). Cuando las familias bacterianas que promueven la actividad de la ahr disminuyen por la dieta y el sedentarismo, entonces, disminuye el efecto antiinflamatorio, por lo que el establecimiento del estado inflamatorio crónico es más factible.

Los tres principales eventos inducidos por la obesidad interactúan mutuamente para favorecer la expresión del fenotipo del SM: dislipidemia, hipertensión e hiperglucemia. Este fenotipo se asocia con una enfermedad cardiovascular elevada que generalmente involucra tanto microangiopatía como aterosclerosis. Como se menciona, entender la complejidad de las interacciones simultáneas directas e indirectas de los distintos mecanismos fisiopatológicos aún es materia de investigación, no obstante, para entender cómo inicia este proceso, puede considerarse que si hay exceso de consumo de calorías en la dieta, que no se gasta energéticamente, será guardado en tejido adiposo, si el almacenamiento es crónico, generará un desequilibrio entre el tejido adiposo visceral y subcutáneo, que conlleva a una disfunción en los adipocitos y promoverá un estado proinflamatorio crónico. Además, de manera simultánea, la dieta rica en azúcares procesadas generará una disbiosis intestinal que la hará incapaz de producir su efecto antiinflamatorio y promoverá el estado inflamatorio crónico.

Adicionalmente, la obesidad central, al enviar más ácidos grasos libres al hígado, promueve la resistencia a la insulina, la cual conlleva a que la glucosa en sangre no pueda ingresar a las células (hiperglucemia), por lo que se generará mayor estimulación de las células β del páncreas para que este secrete más insulina (hiperinsulinemia), situación que puede agotar a las células Beta del páncreas y convertir a los pacientes obesos con diabetes tipo 2 en insulino dependientes. De otro lado, la hiperinsulinemia, la hiperglucemia y las adipoquinas liberadas por la grasa visceral pueden llevar a un perfil lipídico anormal e inflamación vascular, lo cual promueve el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) e hipertensión arterial; debido a la rigidez y daño del endotelio cardiovascular. En ese sentido, tener obesidad central es un factor de riesgo para el establecimiento de una enfermedad cardiometabólica, que en conjunto o individualmente, se deben manejar de manera integral y multidisciplinaria para disminuir su morbilidad y mortalidad asociadas.

Para el 2022, aún se considera que las intervenciones efectivas en la dieta y el ejercicio son fundamentales para reducir factores de riesgo de enfermedades, promover un bienestar físico, social, mental y para generar un cambio saludable y sostenido en el peso de las personas. No obstante, considerar que la obesidad central y el síndrome metabólico se generan sólo por un exceso de calorías consumidas y una vida sedentaria y, que además pueden “curarse” únicamente con dieta y ejercicio es controversial, ya que conceptualizar la obesidad como un trastorno del equilibrio energético reafirma un principio de la física que no considera a los mecanismos biológicos simultáneos y no secuenciales que promueven el desequilibrio entre la grasa visceral y subcutánea, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la inflamación crónica. Por lo anterior, se plantea que la prevención y el tratamiento tanto de la obesidad central como del síndrome metabólico debe enfocarse de manera integral y multidisciplinaria, es decir, mitigar los factores que generan la hiperinsulinemia e inflamación crónica, promover la pérdida saludable de peso y restablecer el equilibrio de la grasa visceral y subcutánea.

Para lograr una reducción saludable de peso y mantenerla en el tiempo, se deben tener presentes los determinantes sociales de la salud que pueden influir en la no adherencia al manejo no farmacológico y al farmacológico; la exposición y el fácil acceso a productos ricos en azúcar, las situaciones estresantes, al igual que comorbilidades o comportamientos autodestructivos (atracones, bulimia nerviosa, entre otros), que se exacerban aún más en situaciones sociales estresantes, deberían gestionarse. Además, el acceso a la salud para abordar de manera integral y multidisciplinaria a estos pacientes debería ser de rutina (Figura 6).



► **Figura 6.**

Consecuencias cardiometabólicas de un estado inflamatorio crónico generado por el aumento de la grasa visceral.

Este capítulo aborda la Intrincada fisiopatología del Síndrome Metabólico. El entendimiento de las bases celulares y moleculares implicadas en las vías asociadas al desarrollo del síndrome metabólico y sus patologías asociadas, permite tener una visión más amplia y facilita la comprensión farmacológica de las potenciales interacciones entre plantas medicinales y medicamentos hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antihipertensivos. Las Interacciones más frecuentes se desarrollarán en los siguientes capítulos.

Referencias

1. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilot L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-1132.
2. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2402-2411.
3. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and

- metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018;53(11):1149-1160.
4. Zhang F, Liu L, Zhang C, Ji S, Mei Z, Li T. Association of metabolic syndrome and its components with risk of stroke recurrence and mortality: A meta-analysis. *Neurology.* 2021;97(7): e695-e705.
 5. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215-225.
 6. Pineda CA. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med.* 2008;39(1):96-106.
 7. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12-19.
 8. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(1):32-38.
 9. Suvi Karuranga, Belma Malanda, Pouya Saecedi, Paraskevi Salpea. Atlas de la diabetes de la FID (Novena edición 2019). ISBN: 978-2-930229-87-4: Federación Internacional de Diabetes (FID); 2019.
 10. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Tres de cada 100 colombianos tienen diabetes. Gov.co. [citado el 28 de octubre de 2022].
 11. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas M-I, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(1):1-10.
 12. Cimino I, Coll AP, Yeo GSH. GDF15 and energy balance: homing in on a mechanism. *Nat Med.* 2017;23(10):1119-1120.
 13. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118-127.
 14. Prentki M, Peyot M-L, Masiello P, Madiraju SRM. Nutrient-induced metabolic stress, adaptation, detoxification, and toxicity in the pancreatic β -cell. *Diabetes.* 2020;69(3):279-290.
 15. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(9):771-782.
 16. Zhang T, Chen J, Tang X, Luo Q, Xu D, Yu B. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):223.

17. Pedreño J, de Castellarnau C, Cullaré C, Sánchez J, Gómez-Gerique J, Ordóñez-Llanos J, et al. LDL binding sites on platelets differ from the “classical” receptor of nucleated cells. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(11):1353-1362.
18. Chen LY, Mehta P, Mehta JL. Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function. *Circulation*. 1996;93(9):1740-1746.
19. Satish M, Saxena SK, Agrawal DK. Adipokine dysregulation and insulin resistance with atherosclerotic vascular disease: Metabolic syndrome or independent sequelae? *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12(5):415-424.
20. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307-321.
21. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):129-137.
22. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364-376.
23. Zavaroni I, Ardigò D, Zuccarelli A, Pacetti E, Piatti PM, Monti L, et al. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia predict carotid intimal medial thickness in patients with essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(1):22-27.
24. Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther*. 2008;117(3):354-373.
25. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications*. 2002;16(1):92-102.
26. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest*. 1994;94(3):1172-1179.
27. Sobrevia L, Nadal A, Yudilevich DL, Mann GE. Activation of L-arginine transport (system y+) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in human endothelial cells. *J Physiol*. 1996;490(3):775-781.
28. Scherrer U, Sartori C. Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic overactivity and cardiovascular morbidity. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(4):315-323.

29. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension*. 1998;31(1):409-414.
30. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol*. 2013;34(3):137-143.
31. Knudson JD, Dincer UD, Zhang C, Swafford AN Jr, Koshida R, Picchi A, et al. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(1):H48-H56.
32. Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(2):H904-H911.
33. Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ, Sowers JR. Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance: an early contributor to diabetes-related vascular disease? *Diabetes*. 2013;62(2):313-319.
34. Jia G, Habibi J, Aroor AR, Martinez-Lemus LA, DeMarco VG, Ramirez-Perez FI, et al. Endothelial mineralocorticoid receptor mediates diet-induced aortic stiffness in females. *Circ Res*. 2016;118(6):935-943.
35. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep*. 2006;58(Suppl):81-88.
36. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(4):505-528.
37. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-312.
38. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005;111(7):932-939.
39. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(4):1092-1101.
40. Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical compli-

- cations, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(6):1244-1252.
41. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-1695.
 42. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(3):137-145.
 43. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1813-1822.
 44. Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cell Microbiol.* 2014;16(10):1484-1492.
 45. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69(1):29-35.
 46. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez M-J. Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Aten Primaria.* 2020;52(7):496-500.
 47. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut Microbiota. *Nutrients.* 2021;13(8):2795.
 48. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470-1481.
 49. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Masart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(33):14691-14696.
 50. Federico A, Dallio M, Di Sarno R, Giorgio V, Miele L. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(4):337-344.
 51. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-546.
 52. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocar-

- bon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013;39(2):372-385.
53. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol*. 2013;34(3):137-143.
 54. Wang H-K, Yeh C-H, Iwamoto T, Satsu H, Shimizu M, Totsuka M. Dietary flavonoid naringenin induces regulatory T cells via an aryl hydrocarbon receptor mediated pathway. *J Agric Food Chem*. 2012;60(9):2171-2178.

Capítulo

4

Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y antidiabéticos

Sergio A. Montenegro Herrera
Alejandra Ma. Jerez Valderrama
Santiago Diaz Bejarano
Mateo Calderón Valencia

El uso de plantas medicinales, terapias alternativas y/o complementarias para el tratamiento de la diabetes ha venido en aumento en las últimas décadas. Se estima que por lo menos un 72% de los pacientes diabéticos ha hecho uso de plantas medicinales, suplementos dietarios y otras terapias alternativas y/o complementarias en conjunto con hipoglucemiantes convencionales, bien sea con el fin de tratar la diabetes u otras patologías (1, 2).

Sin embargo, el uso concurrente de plantas medicinales y medicamentos hipoglucemiantes plantea problemas de seguridad, ya que a diferencia de los medicamentos convencionales, las plantas medicinales tienen múltiples principios activos, de los cuales se desconoce la forma en que interactúan entre sí y la forma en que interactúan cuando se toman en combinación con medicamentos convencionales, que si bien es cierto pueden funcionar como coadyuvantes y lograr un mejor control metabólico y glucémico por acciones sinérgicas y/o aditivas, pueden significar también el fracaso terapéutico o condicionar la aparición de efectos adversos como la hipoglucemia.

Existen varios grupos de fármacos convencionales que son utilizados para tratar la diabetes; entre los que se encuentran: los secretagogos de insulina como las sulfonilureas, glinidas, análogos de incretinas como DPP-4 y GLP-1, SGLT-2, e insulinas, así como también un sin número de plantas medicinales que son y han sido utilizadas debido a sus propiedades hipoglucemiantes.

4.1 Insulina

La insulina es una hormona peptídica producida y liberada en el páncreas por las células beta de los islotes de Langerhans, cuya principal función es mantener la homeostasis de la glucosa en el organismo. La secreción de insulina ocurre en dos momentos. El primero se produce tras la ingesta de alimentos especialmente aquellos ricos en carbohidratos y el segundo que corresponde a una liberación basal de insulina (3).

El gen de la insulina, presente en el cromosoma 11, codifica para la proteína preproinsulina, la cual interactúa con la ribonucleoproteína citosólica y se transloca al retículo endoplasmático en donde se produce proinsulina. Luego la proinsulina se pliega y se transporta al aparato de Golgi en donde ingresa a

vesículas secretoras y se forma la insulina y el péptido C, que son almacenados y luego secretados por las células β pancreáticas (4).

La insulina secretada por las células β del páncreas provoca la entrada de glucosa en las células, estimula la gluconeogénesis en las células musculares y hepáticas, la lipogénesis en el hígado y el tejido adiposo y la síntesis de proteínas en las demás células del organismo (5).

La acción de la insulina inicia cuando esta se une a su receptor en la membrana plasmática, lo que provoca la activación de cascadas de señalización intracelular que conducen, entre otros efectos, a la expresión de transportadores de glucosa (GLUT) en la membrana, lo que facilita la entrada de la glucosa a la célula. La insulina aumenta la expresión de transportadores como el GLUT 4, especialmente en los miocitos, adipocitos, y de GLUT 1 y GLUT 2 en neuronas y hepatocitos en donde se requiere un flujo constante de glucosa para satisfacer las demandas metabólicas de este tipo de células (5).

Homeostasis de los niveles de glucosa en sangre

El páncreas tiene una función endocrina al secretar hormonas pancreáticas (insulina, glucagón y somatostatina) y una función exocrina al secretar enzimas digestivas como la amilasa, la lipasa y el tripsinógeno. En cuanto respecta a la función endocrina, los islotes pancreáticos contienen 5 tipos de células: las células α liberan glucagón, las células β producen amilina, péptido C e insulina, las células PP producen y liberan polipéptido pancreático, las células δ secretan somatostatina y las células ϵ secretan ghrelina.

La insulina disminuye los niveles de glucosa en sangre, el glucagón los aumenta, la somatostatina inhibe al glucagón y a la insulina, el polipéptido pancreático regula la función exocrina y endocrina del páncreas y la ghrelina es una hormona implicada en el control del apetito (6).

Cuando hay hiperglucemia, las células β pancreáticas secretan insulina y estimulan el transporte de glucosa hacia el músculo y los adipocitos, se inhibe la gluconeogénesis y promueve la glucogenogénesis y la lipogénesis. En estados hipoglucémicos el glucagón es secretado por las células α pancreáticas y promueve la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis e incrementando los niveles de glucosa en sangre (3, 6).

Cuando hay un déficit de insulina o las células del organismo no responden adecuadamente a ella, se desarrolla una patología conocida como diabetes mellitus. En la diabetes tipo 1, el páncreas no produce suficiente insulina, mientras que en la diabetes tipo 2, las células del cuerpo no responden adecuadamente a la insulina que se produce, o hay una producción insuficiente de insulina conllevando a estados hiperglucémicos y dependiendo del caso al requerimiento de un tratamiento hipoglucemiante con insulina.

Clasificación de las insulinas

Las insulinas se clasifican comúnmente según su origen y/o según su duración de acción. Según su origen puede ser insulina humana o insulina análoga. La insulina humana puede ser regular o también conocida como insulina R, la cual tiene una acción rápida y por lo general se utiliza preprandialmente para controlar los niveles glucémicos posprandiales; o insulina NPH, la cual tiene una acción intermedia y proporciona un efecto hipoglucemiante más prolongado en el tiempo (10-16 horas), en comparación con la insulina regular (6-8 horas).

Las insulinas análogas son aquellas que fueron modificadas estructuralmente para tener distintos perfiles de acción y pueden ser insulinas rápidas o de acción corta, las cuales tienen un inicio de acción entre los 15 y los 30 minutos posteriores a su aplicación y su efecto dura aproximadamente de 3-5 horas, insulinas de acción prolongada o basales cuyo efecto farmacológico inicia entre 1-2 horas y dura entre 18 a 24 horas.

Las insulinas análogas son tan eficaces como las humanas en cuanto respecta a su efecto hipoglucemiante, no obstante, debido a sus particularidades farmacodinámicas presentan un mejor perfil de seguridad (mejor control glucémico y menos riesgo de hipoglucemia) y permiten esquemas de tratamiento más flexibles (7). Entre las insulinas análogas de acción prolongada se encuentran las insulinas: Glargina, Detemir, Degludec, y entre las de acción rápida se encuentran las insulinas: Lispro, Aspart y Glulisina (8).

La que sigue es una tabla que resume las principales características de las insulinas.

► **Tabla 1.**

Principales características de las insulinas humanas y de las insulinas análogas.

Tipo de Insulina	Duración de acción	Insulina	Tiempo de inicio de acción	Tiempo máximo de acción	Duración de la acción
Humana	Acción corta	Regular	30 min	1,5-3,5 hs	7-8 hs
	Acción Intermedia	NPH	1,5-4 hs	2,8-13 hs	24 hs
Análogos de Insulina	Acción rápida	Lispro	15 min	30-70 min	2-5 hs
		Aspart	10-20 min	1-3 hs	3-5 hs
		Glulisina	10-20 min	55 min	6 hs
	Acción prolongada	Glargina	1-3 hs	Sin pico	18 hs
		Detemir	1-2 hs	Sin pico	24 hs
		Degludec	0,5-1,5 hs	Sin pico	48 hs

(min: minutos, hs: horas)

A continuación, se describen algunas de las interacciones farmacológicas entre plantas medicinales e insulina.

Maracuyá (*Passiflora edulis*)

Sobre esta especie, al igual que otras especies del género *Passiflora*, se sabe presentan propiedades hipoglucemiantes y/o antioxidantes, las cuales son atribuidas a los flavonoides, la evidencia *in vivo* obtenida a partir de modelos experimentales (roedores) de diabetes, muestra que la administración de flavonoides produce una reducción significativa en las cifras glucémicas, además de una disminución en la ganancia de peso en los modelos experimentales (9).

Los flavonoides potencialmente inhiben la alfa glucosidasa, lo que inhibe a nivel del tracto gastrointestinal el desdoblamiento del glucógeno y la liberación de glucosa (10). Flavonoides, como la quercetina, presentan un efecto hipoglucemiante relacionado con la reducción de la peroxidación de lípidos, la absorción de glucosa por GLUT 2, la inhibición de PI3K; además de la estimulación de la captación de glucosa en células musculares y la activación de AMPK (11). Otros flavonoides como el Kampferol pueden aumentar la secreción

de insulina por parte de las células β pancreáticas y mejorar la captación de glucosa por las células a través de las vías de la proteína quinasa C y PI3K (11).

Si bien es cierto que la administración conjunta de maracuyá con insulina potencialmente podría aumentar el riesgo de hipoglucemia, existe evidencia *in vivo*, en ratas con una dieta rica en grasas, que muestra que la administración de harina de cáscara de maracuyá mejora la sensibilidad a la insulina, aumentando las incretinas y el neuropéptido satietogénico hipotalámico. Además, existe evidencia en pacientes diabéticos de que la administración de cáscara de maracuyá con su tratamiento hipoglucemiante de base, mejoró el control glucémico de estos pacientes (12, 13).

Por lo anterior se podría pensar que la administración conjunta de insulina con cáscara de maracuyá en un paciente diabético podría mejorar el control glucémico e inclusive disminuir los requerimientos de insulina.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

El *Hypericum perforatum*, comúnmente conocido como hierba de San Juan, es una especie ampliamente utilizada debido a sus propiedades antidepresivas asociada a la presencia de compuestos como la hipericina y la hiperforina de las cuales existe evidencia de que son capaces de inhibir la MAO-A y la MAO-B, que inhiben la recaptura de serotonina, norepinefrina y dopamina, que potencialmente pueden inducir la expresión de receptores de serotonina 5-HT (2) en la corteza frontal y provocar cambios en los niveles de neurotransmisores en la áreas del cerebro implicadas en el desarrollo de la depresión (14).

Por otra parte, estos principios activos presentan evidencia, en modelos murinos, de que pueden inhibir las vías de señalización mediadas por el receptor de insulina y por tanto el consumo conjunto de hierba de San Juan pudiese provocar un antagonismo competitivo con la insulina y provocar fracasos terapéuticos o un aumento en el requerimiento de insulina (15).

Alcachofa (*Cynara scolymus*)

La alcachofa presenta en su composición fitoquímica gran variedad de ácidos fenólicos y flavonoides. En sus hojas se ha determinado la presencia de los ácidos cafeico y quínico y compuestos como la luteolina, la quercetina y el

Kampferol, que como se mencionó anteriormente presentan un efecto anti-diabético (11, 16).

Existe evidencia *in vivo* de que la administración de alcachofa puede coadyuvar en el control de las cifras glucémicas. En ratas diabéticas se encontró que provoca una reducción postprandial de la glucemia (17). Por otra parte, en un metaanálisis se encontró que la suplementación con alcachofa y productos de alcachofa puede reducir significativamente la glucemia sérica en ayunas, sin modificación de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (18).

Lo anteriormente mencionado puede estar relacionado con la presencia de los flavonoides, los cuales, por diversos mecanismos, pueden modificar el metabolismo de la glucosa. La administración de alcachofa puede potenciar el efecto de la insulina.

Diente de león (*Taraxacum officinale*)

El *Taraxacum officinale*, miembro de la familia asteráceas, es comúnmente conocido como diente de león, esta es utilizada desde el siglo X y XI para diferentes patologías, sus propiedades terapéuticas se han atribuido a las raíces y hojas. Se le atribuyen efectos antidiabéticos por sus componentes tales como lactonas sesquiterpénicas, triterpenos/fitoesteroles (taraxasterol), fenoles, flavonoides y ácidos fenólicos. Diferentes estudios sobre sus extractos han demostrado que aumentan la liberación de insulina en las células β pancreáticas, por lo que al ser usado en conjunto con la insulina puede potenciar los efectos adversos de esta (19).

Quina (*Cinchona officinalis*)

La corteza de la Quina históricamente ha sido utilizada como fuente para obtener quinina y sus derivados debido a su efecto antipalúdico. La Quinina es un metabolito secundario abundante en la corteza de la quina y de la cual se ha demostrado es capaz de estimular y potenciar la liberación de insulina al imitar el efecto de la glucosa al disminuir la permeabilidad al K^+ de la membrana de las células β , y conducir la entrada de Ca^{2+} a través de canales dependientes de voltaje. En un estudio observacional, realizado en 28 pacientes con malaria severa tratados con quinina administrada de forma endovenosa, se observó en

todos los pacientes un estado hiperinsulinémico e hipoglucémico y 9 desarrollaron hipoglucemia severa. Teniendo en cuenta lo anterior se puede aducir que la corteza de la quina y su metabolito la quinina al ser administrados de forma conjunta con insulina puede potenciar estados hipoglucémicos. En la misma línea la quinina, al aumentar la secreción de insulina al ser administrada de forma conjunta con fármacos secretagogos de insulina, aumenta el riesgo de hipoglucemia (20, 21).

Canela (*Cinnamomum zeylanicum*)

La canela es una especie cuyo principal uso es en la gastronomía ya que aporta a las distintas recetas su sabor y olor particular. La canela es rica en cinamaldehído, uno de sus principales principios activos y del cual existe evidencia de su actividad hipoglucemiante ya que tiene la capacidad de potenciar la expresión de proteínas involucradas en el transporte de glucosa y las vías de señalización intracelulares de la insulina. La administración conjunta de esta especie con insulina podría coadyuvar en el control glucémico, no obstante, podría potenciar los efectos adversos de la insulina (22).

Berberina

La berberina es un alcaloide que se encuentra en distintas especies vegetales como, por ejemplo: el Agracejo (*Berberis vulgaris*), el mandrake (*Podophyllum peltatum*) o la planta de mil pesos (*Aristolochia fimbriata*). Existe evidencia de que la berberina presenta un efecto hipoglucemiante asociado a distintos mecanismos. Por una parte, protege las células β pancreáticas y aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos a través de la inducción de la actividad de los receptores GLUT-1, GLUT-4 y de insulina tipo 1 (Ins-1). En el hígado, la berberina inhibe las vías FOXO1, SREBP1 y ChREBP, y el ARNm de HNF-4 α (factor nuclear de hepatocitos 4 alfa) que dificultan los procesos de gluconeogénesis y a nivel intestinal bloquea la α -glucosidasa contribuyendo a la disminución de la absorción de glucosa (23).

Teniendo en cuenta la capacidad hipoglucemiante multiblanco e insulino-mimético de la berberina, la administración conjunta de plantas ricas en este compuesto o de productos que lo contengan podría potenciar los efectos de la insulina y de los otros grupos de medicamentos antidiabéticos.

Espanta Novia (*Catharanthus roseus*)

Es una especie cuyo principal uso es ornamental. No obstante, en su composición fitoquímica están presentes compuestos de importancia medicinal como vinblastina, vincristina y reserpina y otros compuestos como la Serpentina, que es un alcaloide extraído de la raíz de esta especie y del cual existe evidencia *in vivo* e *in vitro* de que presenta actividad antidiabética.

En un estudio *in vitro* se encontró que la serpentina presenta afinidad por el receptor de insulina y que su administración combinada con insulina mejoró significativamente la capacidad de la insulina para activar la vía de señalización de la insulina y mejoró significativamente la capacidad de absorción de glucosa en un cultivo celular. Por otra parte, en ratones diabéticos inducidos por una dieta alta en grasas y estreptozotocina, la serpentina prolongó significativamente el tiempo de hipoglucemia de la insulina, redujo significativamente el uso de insulina exógena e inhibió la secreción de insulina endógena (24). Teniendo en cuenta lo anterior, la serpentina puede ser útil como sensibilizador de la insulina.

► **Tabla 2.**

Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales e insulina.

Fármaco	Planta Nombre común	Planta Nombre Científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Insulina	Maracuyá	<i>Passiflora edulis</i>	Flavonoides (Quercetina, Kampferol, luteolina)	Sinergismo de potenciación	Mejor control glucémico
Insulina	Hierba de San Juan	<i>Hypericum perforatum</i>	Hipericina hiperforina	Antagonismo competitivo por el receptor de insulina	Fracaso terapéutico
Insulina	Alcachofa	<i>Cynara scolymus</i>	Flavonoides (Luteolina, Quercetina, Kampferol) Ácidos fenólicos (ácido cafeico, ácido quínico)	Sinergismo de potenciación	Mejor control glucémico

Fármaco	Planta Nombre común	Planta Nombre Científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Insulina	Diente de león	<i>Taraxacum officinale</i>	taraxasterol	Sinergismo de sumación	Aumento riesgo de efectos adversos
Insulina	Quina	<i>Cinchona officinalis</i>	Quinina	Sinergismo de sumación	Aumento riesgo de efectos adversos
Insulina	Canela	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Cinamaldehído	Sinergismo de potenciación	Mejor control glucémico
Insulina	Plantas ricas en berberina	Plantas ricas en berberina	Berberina	Mejora la sensibilidad periférica a la insulina	Mejor control glucémico
Insulina	Espanta novia	<i>Catharanthus roseus</i>	Serpentina	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico

4.2 Secretagogos de insulina y sensibilizantes de insulina

Los secretagogos de insulina son fármacos que estimulan a las células beta pancreáticas para que segreguen insulina. Los secretagogos incluyen a las sulfonilureas, glinidas y análogos de incretinas como DPP-4 y GLP-1.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas actúan uniéndose al receptor SUR, que es una subunidad de un complejo de canales de potasio e inhiben su actividad, lo que provoca la despolarización de la membrana celular, la exocitosis de la insulina almacenada en un proceso dependiente de calcio, y por tanto el efecto hipoglucemiante de esta familia de fármacos. Las sulfonilureas logran una disminución de la glucemia basal de 50-70 mg/dl y un descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 1,5-2% (25, 26).

Se han descrito diversas isoformas de receptores para sulfonilureas, cada uno con una distribución anatómica propia. Los localizados en el páncreas y las neuronas (SUR-1), el miocardio (SUR-2A) y las células musculares lisas vasculares (SUR-2B). La importancia clínica radica en que las sulfonilureas no solamente actúan sobre los receptores de los islotes pancreáticos (SUR1), sino que también sobre los receptores cardiacos y vasculares (SUR2), lo que condiciona la aparición de efectos adversos como el aumento en la mortalidad por causas cardiovasculares (10).

El principal efecto secundario de las sulfonilureas es la hipoglucemia, que se presenta más frecuentemente en personas de edad avanzada, con alteraciones hepáticas y/o renales, ello debido a sus características farmacocinéticas (metabolismo hepático y eliminación renal). Otros efectos secundarios de las sulfonilureas incluyen náusea y vómito, ictericia colestásica, agranulocitosis, anemia aplásica y hemolítica, reacciones de hipersensibilidad generalizada, reacciones dermatológicas y la ganancia de 1-3 kg de peso (27).

El efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas puede incrementarse por varios mecanismos, que incluyen: un aumento en la absorción, desplazamiento de los sitios de fijación a proteínas, disminución de metabolismo hepático y una disminución en su eliminación renal y/o biliar según las características farmacocinéticas de eliminación propias de cada miembro de esta familia de medicamentos. El incremento del efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas incrementa a su vez el riesgo de hipoglucemia, el principal efecto adverso de las sulfonilureas y asociado a este el riesgo de muerte.

Las sulfonilureas se absorben de manera eficaz en el tubo digestivo, sin embargo, los alimentos y la hiperglucemia pueden alterar su absorción, debido a que producen un aumento en la motilidad del tracto gastrointestinal. La absorción se ve disminuida por este fenómeno en el caso de la glipizida, mientras que no sucede así con la glibenclamida en que los alimentos no guardan relación con su absorción (27-29).

Una vez en el plasma, las sulfonilureas se distribuyen unidas a proteínas, especialmente la albúmina entre un 90-99%. Debido a que la mayor parte de estos fármacos se distribuyen unidos a proteínas plasmáticas, algunos compuestos herbales como los salicilatos del sauce (*Sáliz alba*), pueden desplazar a las sulfonilureas de los sitios de fijación a proteínas, con lo que incrementan

transitoriamente el fármaco libre y por tanto la proporción de fármaco activo, lo que potencialmente puede desencadenar en hipoglucemia; este fenómeno sucedía con mayor frecuencia con las sulfonilureas de primera generación como la tolbutamida pero no con medicamentos de generaciones posteriores (30).

Luego las sulfonilureas sufren metabolismo hepático mediante la enzima CYP2C9, que es la enzima primaria responsable de la biotransformación de los hipoglucemiantes orales, de los antiinflamatorios no esteroideos, de los bloqueadores del receptor de angiotensina II, así como de algunos compuestos herbales. Lo que puede dar lugar a la aparición de interacciones farmacológicas tras la administración conjunta de estas sustancias, bien sea por la formación de metabolitos tóxicos o por la inhibición de esta enzima y la consecuente acumulación de sustratos (31).

Estudios *in vitro* e *in vivo* han encontrado que los flavonoides son potentes inhibidores de la enzima CYP2C9. De ahí que la administración conjunta de productos herbales ricos en estos compuestos, como es el caso de la amentoflavona y la biflavona presentes en el Ginkgo-biloba y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la morina y la morusina de la mora (*Morus alba*), la eupatilina del ajeno (*Genus artemisia*), las catequinas del té verde (*Camellia sinensis*), la sibilina del cardo mariano (*Silybum marianum*), entre otros compuestos herbales, con sulfonilureas, potencialmente de lugar a la hipoglucemia, secundaria al aumento de la biodisponibilidad de las sulfonilureas (32-36).

El mismo fenómeno sucede tras el consumo de plantas ricas en cumarinas como las furocumarinas de las uvas (Bergamotina, bergaptol, dihidroxiber-gamotina, paradisina A, y paradisina B), terpenoides como las saponinas triterpénicas y el ginsenósido del ginseng, quinonas como la diacereina de las hojas del aloe o el senna. Alcaloides como la noscapina derivada de la amapola (*Papaver somniferum*), entre otros. (31, 37-41).

Este fenómeno podría ser más acentuado en personas con susceptibilidad genética, es decir en aquellas personas con las variantes alélicas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 las cuales presentan una actividad enzimática reducida en un 30 y 80% respectivamente (42).

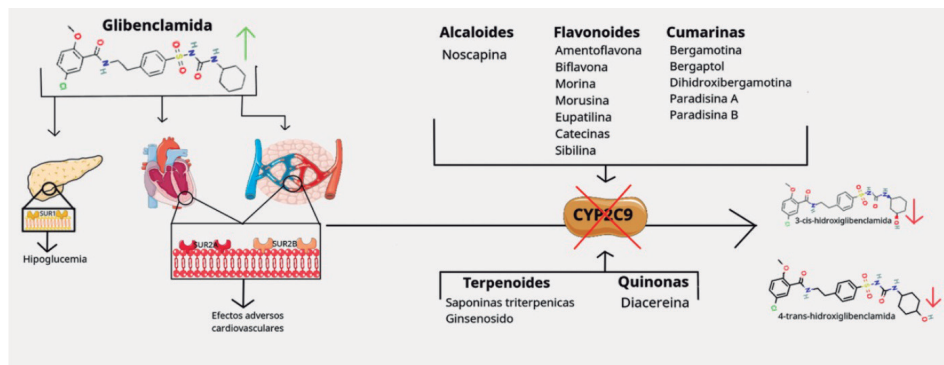
Las sulfonilureas son principalmente eliminadas por vía renal, no obstante, cada fármaco va a tener una mayor o menor proporción de eliminación biliar,

por ejemplo, la glibenclamida; cuya farmacocinética de eliminación es un 50% por vía renal y un 50% por vía biliar (27, 43).

La glibenclamida es una droga lipofílica con pobre hidrosolubilidad en pH ácido. Los alimentos en general no alteran la absorción de la glibenclamida, sin embargo, las dietas ricas en fibra y suplementos dietarios con glucomanano ampliamente comercializados como adelgazantes, reducen en un 50% la concentración plasmática de glibenclamida, y por tanto pueden conducir a un fallo terapéutico (44, 45).

La concentración plasmática pico de glibenclamida se presenta entre 2-6 horas posteriores a la ingestión. Una vez en el plasma, viaja unida a la albúmina en un 99% mediante fuerzas de Van der Waals y no mediante enlaces iónicos, lo que significa que, a diferencia de las sulfonilureas de primera generación, las sulfonilureas de segunda generación, entre ellas la glibenclamida no se ve desplazada de sus sitios de fijación a la albúmina por compuestos aniónicos como los salicilatos del sauce (*Sáliz alba*) (30, 46).

La glibenclamida es biotransformada por la isoenzima CYP2C9 a dos metabolitos inactivos; el 4-trans-hidroxi-gliburida y 3-cis-hidroxi-gliburida, los cuales son eliminados en un 50% por vía renal y el 50% restante por vía biliar. Según lo descrito, el consumo simultáneo de plantas medicinales ricas en flavonoides, terpenoides, cumarinas y alcaloides, con glibenclamida, puede inhibir la CYP2C9 y conducir a un aumento en la biodisponibilidad del fármaco provocando hipoglucemia, además de que una mayor acción de la glibenclamida sobre los receptores miocárdicos y vasculares para sulfonilureas se traduce en un aumento del riesgo cardiovascular y el riesgo de otros efectos adversos asociados al consumo de glibenclamida, especialmente en personas con las variantes alélicas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 cuya función enzimática está disminuida (37, 42, 43).



► Figura 1.

Principios activos inhibidores de la CYP2C9 y su potencial repercusión en el metabolismo de la glibenclámina.

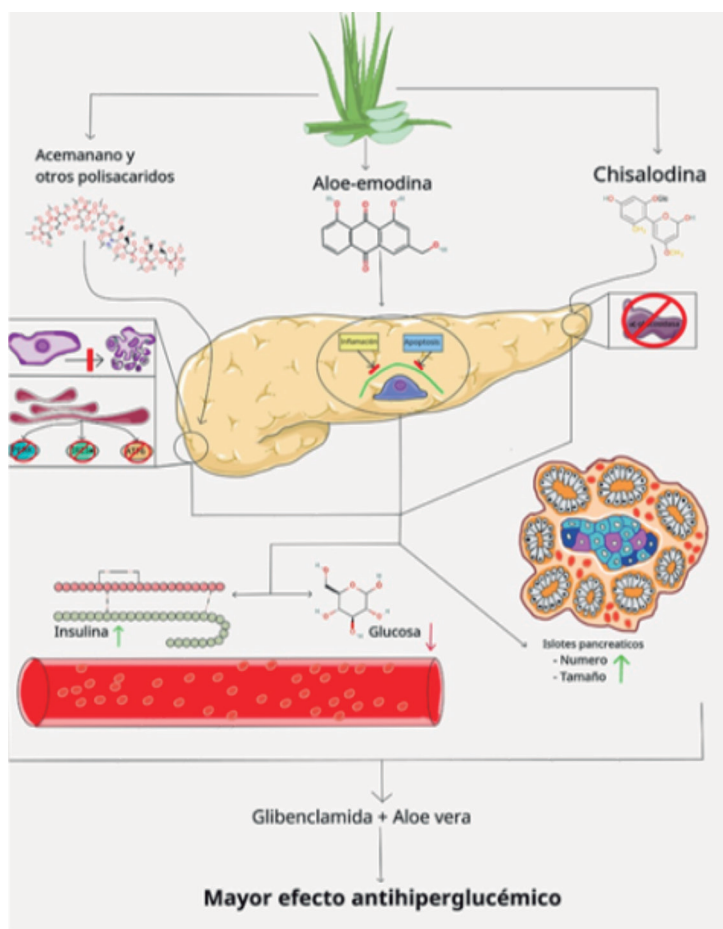
Varias plantas medicinales como la sábila, el ginseng, el jengibre, el ajo, entre otras, son usadas comúnmente y en conjunto con glibenclámina por sus propiedades antidiabéticas, que, si bien podrían tener un efecto aditivo y mejorar el control glucémico, las personas con alteraciones hepáticas y/o renales podrían ser susceptibles a la hipoglucemia. Los posibles mecanismos subyacentes se describen a continuación.

Sábila (*Aloe vera*)

Las hojas de sábila se han utilizado tradicionalmente por vía oral para el tratamiento de hipertensión arterial, reumatismo, úlcera gástrica, diabetes, dislipidemia, y problemas digestivos, y, de forma tópica, para tratar lesiones cutáneas (quemaduras, cortes, picaduras de insectos, eczemas, acné). Lo anterior debido a que presenta propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, cicatrizantes, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, catárticas y antioxidantes, las cuales se atribuyen a la presencia de aloína, emodina, chisalodina y polisacáridos en su composición fitoquímica (47).

Los efectos antidiabéticos del aloe vera se producen por varios mecanismos. En modelos animales inducidos por estreptozotocina, el *Aloe vera* demostró reducir los niveles de glucosa en sangre, aumentar los niveles de insulina y mejorar los islotes pancreáticos tanto como en número como en tamaño. Por una parte, los polisacáridos están relacionados con la capacidad de inhibir la

apoptosis y la señalización del estrés del retículo endoplásmico. Por otra parte, estudios *in vitro* con modelos celulares de toxicidad inducida por hiperglucemia, encontraron que el compuesto aloe-emodina protege las células RIN-5F derivadas de células β pancreáticas de rata de la glucotoxicidad mediante efectos apoptóticos y antiinflamatorios. Además, se ha descrito que la chisalodina funciona como un inhibidor de la alfa glucosidasa (48-51). La combinación de aloe vera con glibenclamida tiene un efecto aditivo. Se ha demostrado que el aloe produce un mayor efecto antihiper glucémico, en comparación con la monoterapia con glibenclamida (52, 53).

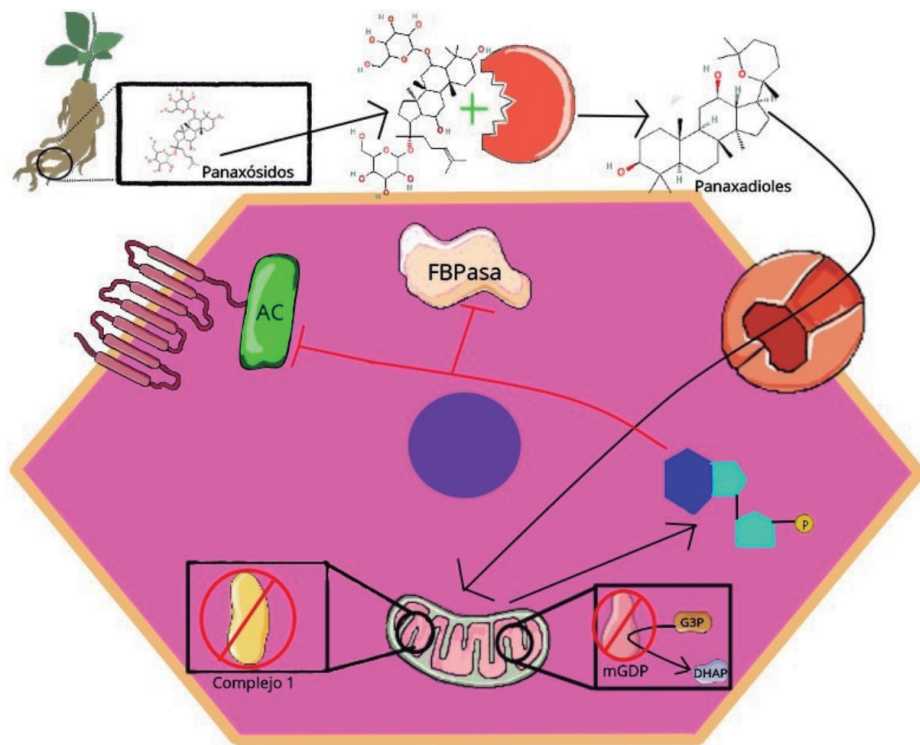


► **Figura 2.**

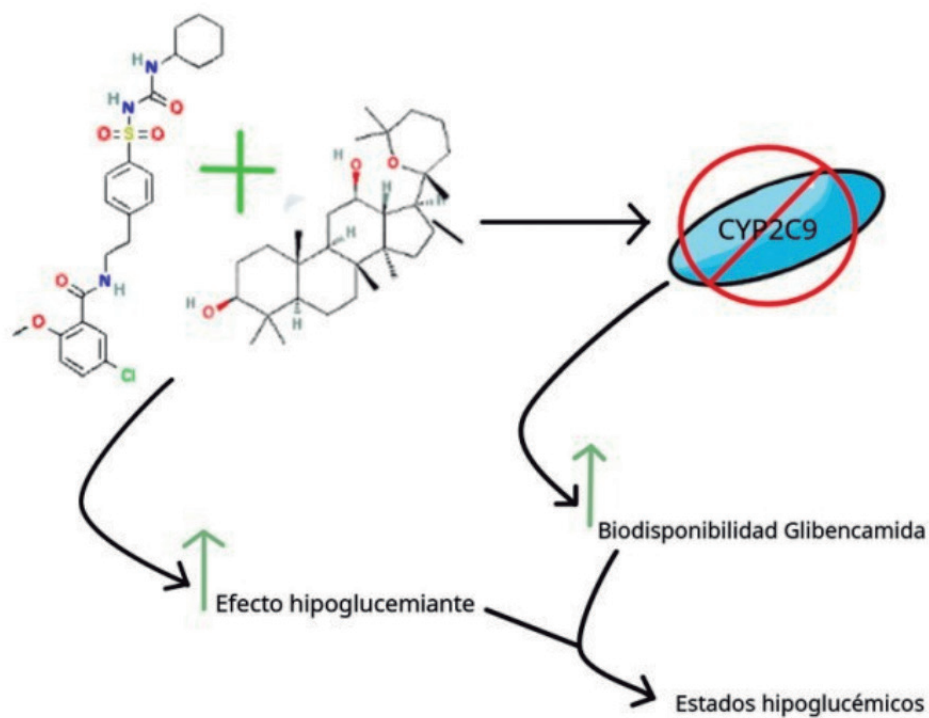
Mecanismos hipoglucemiantes del *Aloe vera* y su potencial interacción con la glibenclamida.

Ginseng (*Ginseng panax*)

El Ginseng presenta actividad antidiabética debido a que su raíz contiene compuestos triterpénicos conocidos como panaxósidos o ginsenósidos los cuales pueden hidrolizarse liberando las agliconas que se denominan panaxadioles o panaxatrioles y ginsenósidos secundarios como el compuesto K. Dichos metabolitos exhiben efectos antihiper glucémicos a través de una acción secretora de insulina similar a las sulfonilureas. El uso conjunto de ginseng y glibenclamida potencialmente podrían generar estados hipoglucémicos secundarios a una acción aditiva de los efectos hipoglucemiantes propios de los ginsenósidos y una biodisponibilidad aumentada de la glibenclamida secundaria a la inhibición de la CYP2C9 producida por los ginsenósidos (54-56).



► **Figura 3.** Mecanismos hipoglucemiantes del Ginseng.



► **Figura 4.**

Interacción farmacológica entre los principios activos del Ginseng y la glibenclamida.

Jengibre (*Zingiber officinale*)

El jengibre es un rizoma que se ha empleado tradicionalmente en el tratamiento de la inflamación, el reumatismo, desórdenes gastrointestinales, así también como diaforético, carminativo, sialagogo, estomáquico, antiemético, antidiabético y antiespasmódico. Se emplea en el tratamiento de diarreas, dispepsia, tos, resfriados y falta de apetito. El jengibre contiene fenoles y cetonas aromáticas conocidas como gingeroles. La oleorresina del rizoma (4-7.5%) contiene principalmente α -zingiribeno, gingeroles y shogaoles, los cuales presentan un efecto antidiabético que se produce por efectos antioxidantes, antiglicación y la inducción de expresión del transportador de glucosa GLUT 4. En modelos animales de diabetes inducida por estreptozotocina,

se determinó que un tratamiento concomitante de extracto de jengibre (25 o 50 mg / kg) y glibenclamida (5 mg / kg) tenían un efecto aditivo y lograban reducir significativamente el nivel de glucosa en sangre en ayunas en un 26 y 25%, respectivamente, en comparación con una reducción del 7,9% cuando se utilizaba glibenclamida sola (57, 58).

Biguanidas

La metformina es el único medicamento de este grupo comercializado en la actualidad, otros medicamentos de esta familia como la fenformina presentaban gran variedad de efectos adversos, especialmente acidosis láctica, por lo que tuvieron que ser retirados del mercado. La metformina es uno de los medicamentos antidiabéticos con perfil farmacológico más seguro, pues el riesgo de hipoglucemia o ganancia de peso es sustancialmente menor al compararlo con otros fármacos como las sulfonilureas.

La metformina logra modular el control glucémico fundamentalmente por 3 mecanismos. Por una parte, inhibe la gluconeogénesis hepática, por otra reduce la absorción intestinal de glucosa y además aumenta la sensibilidad periférica a la insulina, sin incrementar su secreción pancreática (59). Su mecanismo de acción aún no es del todo conocido, sin embargo, se ha demostrado que la metformina actúa a través de mecanismos dependientes de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) e independientes de AMPK; por inhibición de la respiración mitocondrial, pero también quizás por inhibición del glicerofosfato deshidrogenasa mitocondrial, y un mecanismo que involucra al lisosoma (60).

La metformina se absorbe mediante transportadores de afluencia, como el transportador de monoaminas plasmáticas (PMAT) en el intestino, se distribuye ampliamente sin unión a proteínas plasmáticas en los tejidos corporales, incluidos el intestino, el hígado y el riñón, mediado en gran medida por transportadores de cationes orgánicos (OCT₁ y OCT₂), presenta captación hepática, mas no metabolismo hepático, y por último se elimina sin cambios en la orina mediante transportador de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE₁) y OCT.

Se sabe que una variante intrónica de OCT₁ (polimorfismo de nucleótido único [SNP] rs622342) se ha asociado con una disminución del efecto sobre la glucosa en sangre en heterocigotos y una falta de efecto de la metformina

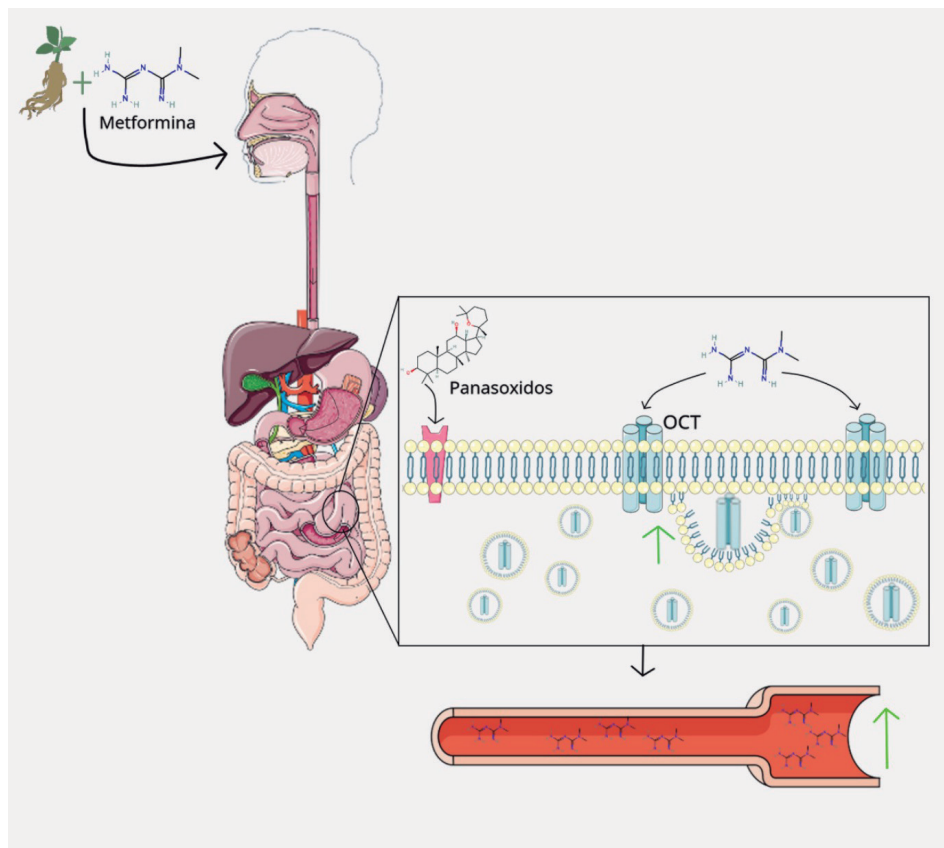
sobre la glucosa plasmática en homocigotos. Una variante intrónica del transportador de extrusión de toxinas y múltiples fármacos [MATE1] (G>A, SNP rs2289669) también se ha asociado con un pequeño aumento en el efecto antihiper glucémico de la metformina.

Entre los efectos adversos de la metformina, los más frecuentes son los gastrointestinales, entre los que se encuentran náuseas, vómito, dolor abdominal, además afecta la absorción de sales biliares y glucosa, así como de la vitamina B12. Otro de los efectos adversos de la metformina es la acidosis láctica, que se han relacionado con concentraciones plasmáticas elevadas del fármaco y es más frecuente en personas con alteraciones renales.

La acidosis láctica asociada a la metformina puede ocurrir con la exposición aguda y crónica a la metformina. Si bien no es un efecto adverso común, las tasas asociadas de morbilidad y mortalidad pueden ser altas. El paciente puede experimentar cambios en el sistema nervioso central, colapso cardiovascular, insuficiencia renal y muerte.

Ginseng (*Ginseng panax*)

El ginseng tiene la capacidad de inducir la expresión de OCT-1 intestinal. Estudios en modelos murinos encontraron que las dosis repetidas de extracto de Ginseng durante 1 semana aumentaron significativamente la concentración plasmática de metformina, con un aumento de la vida media y la excreción urinaria de metformina después de la administración oral de metformina (50 mg / kg), lo que podría atribuirse al aumento de la absorción de metformina secundario a un aumento de la expresión intestinal de este transportador (61). Lo que podría en personas con enfermedad renal, provocar un aumento del riesgo de desarrollar efectos adversos asociados al consumo de metformina nombrados anteriormente.



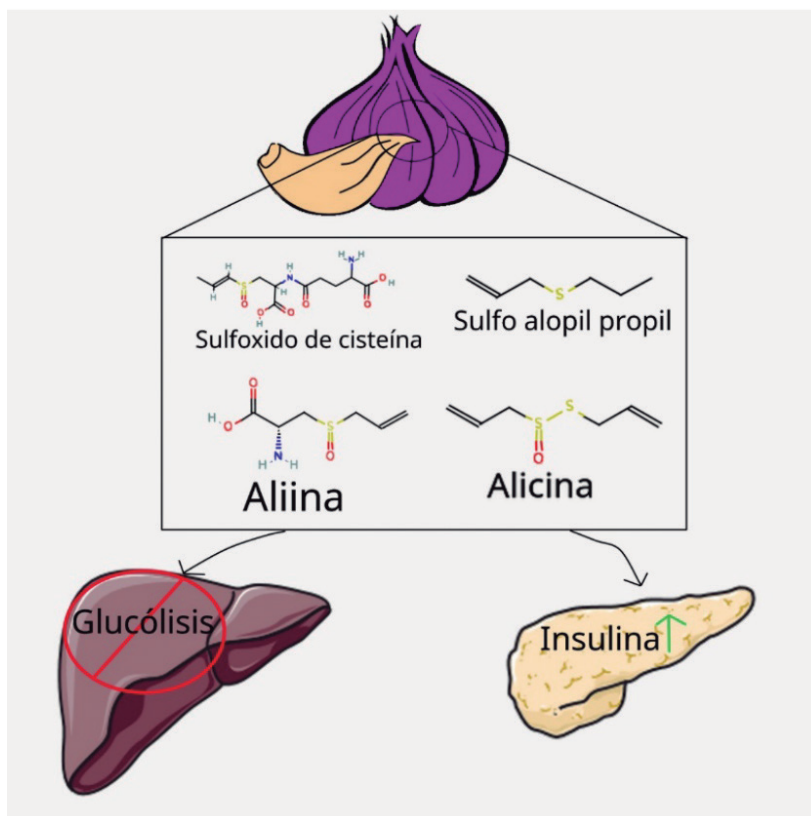
► Figura 5.

Interacción farmacológica entre los principios activos del Ginseng y la metformina

Ajo (*Allium sativum*)

El ajo es una planta ampliamente utilizada en la medicina tradicional debido a que posee diversas propiedades, entre las que se encuentran las propiedades anticancerígenas, antioxidantes, antidiabéticas, renoprotectoras, anti ateroscleróticas, antibacterianas, antifúngicas y antihipertensivas. La actividad antidiabética del ajo se debe a su contenido de moléculas como disulfuro de alopilpropilo, alicina, sulfóxido de cisteína y sulfóxido de cisteína S-alilo, aliina; las cuales por mecanismos que no son aun completamente conocidos, tienen la capacidad a nivel hepático de inhibir la glucólisis y a nivel pancreático de estimular la

secreción de insulina. El ajo contiene aproximadamente un 1% de aliina, un sulfóxido de la cisteína que por acción de la enzima aliinasa se convierte en alicina. Existen otros compuestos importantes, entre ellos el ajoeno, flavonoides (apigenina, quercetina y miricetina), saponinas y aminoácidos (62, 63).



► **Figura 6.**

Mecanismos hipoglucemiantes de los principios activos del ajo.

Estudios en animales muestran que la administración conjunta de ajo con metformina aumenta su concentración plasmática y su área bajo la curva, potenciando así su efecto hipoglucemiante, sin embargo, con un aumento en el riesgo de presentar efectos adversos asociados al consumo de metformina, por lo que su dosis debe ser ajustada cuando se consume con ajo o suplementos dietarios derivados del ajo para evitar la aparición de efectos adversos asociados al consumo de metformina (64, 65).

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La hierba de San Juan presenta propiedades antidiabéticas probablemente secundarias a la presencia de principios activos como son: las naftodiantronas, la hipericina y la pseudohipericina junto con el derivado de floroglucinol, la hiperforina y aceites esenciales (principalmente sesquiterpenos), de los cuales se cree podrían estar relacionados con un aumento de la secreción de insulina independiente del grado de resistencia a la insulina que exista.

Los extractos de hierba de San Juan logran reducir el aclaramiento renal de la metformina por mecanismos aún desconocidos, pero que podrían estar relacionados con una disminución de la expresión de los receptores OCT-2 renales o un antagonismo de los mismos ejercidos por los principios activos de la hierba de San Juan.

En un estudio farmacocinético clínico, 20 participantes varones sanos recibieron 1 g de metformina dos veces al día durante 1 semana por 21 días antes de la terapia concomitante con y sin hierba de San Juan. La hierba de San Juan disminuyó el aclaramiento renal de metformina, pero no tuvo efectos sobre otros parámetros farmacocinéticos. No obstante, el tratamiento concomitante con hierba de San Juan y metformina mejoró la tolerancia a la glucosa al aumentar la secreción de insulina independientemente de la sensibilidad a la insulina (66).

Escutelaria (*Scutellaria baicalensis*)

Estudios *in vivo* demostraron que la coadministración de metformina (500 mg/kg) y el extracto de etanol de *S. baicalensis* (400 mg/kg), o su principio activo la baicalina, produjeron un aumento significativo de los niveles de insulina plasmática y pancreática y una reducción de los niveles de triglicéridos y colesterol plasmáticos en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (67).

Coralillo (*Hamelia patens*)

La especie *Hamelia patens*, conocida popularmente como coralillo, utilizada en la medicina popular debido a sus propiedades hipoglucemiantes, contiene en su composición fitoquímica epicatequina y ácido clorogénico, principios activos por los cuales posiblemente ejerce dicho efecto. Estudios *in vivo* en ratas

mostraron que el extracto metanólico crudo y fraccionado exhibe un efecto antihiper glucémico en ratas con hiperglucemia inducida por estreptozotocina. Los extractos produjeron efectos similares a la metformina. De ahí que el consumo simultáneo de esta especie con metformina puede resultar en un mejor control glucémico debido a un mecanismo sinérgico de sumación (68).

Azafrán (*Crocus sativus*)

La crocina es un principio activo aislado del azafrán (*Crocus sativus*). Según un estudio *in vitro*, en un modelo de cáncer de mama murino 4T1, se encontró un efecto sinérgico de la metformina con la crocina dado que redujeron la viabilidad celular, retrasaron la curación por rasguños e inhibieron la adhesión celular además de que redujeron significativamente el tamaño del volumen del tumor y mejoraron la tasa de supervivencia animal en el modelo murino de cáncer de mama, respuestas que se asociaron con la regulación negativa de VEGF y MMP9 (69).

Tiazolidinedionas

El mecanismo de acción principal de las tiazolidinedionas es disminuir la resistencia a la insulina y mejorar la sensibilidad mediante la unión con el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-gamma), que son un grupo de receptores hormonales nucleares que participan en la regulación de los genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Dentro de este grupo se encuentran la pioglitazona y la rosiglitazona y ligandos endógenos que incluyen moléculas lipofílicas pequeñas como el ácido araquidónico (27).

El PPAR gamma se expresa principalmente en los adipocitos y tiene una menor expresión en las células miocárdicas, las células musculares estriadas y lisas, las células beta de los islotes pancreáticos, macrófagos y células del endotelio vascular. La proteína PPAR γ está constituida por dominio regulador *N-terminal*, un dominio central de unión al ADN y un LBD *C-terminal* (70). El PPAR γ LBD es una gran cavidad en forma de Y que se compone de un dominio de entrada y dos bolsillos, brazo I y brazo II. El gran tamaño y la flexibilidad del bolsillo de unión permiten que PPAR γ interactúe con ligandos estructuralmente distintos (71).

La principal respuesta de la activación de PPAR-gamma es la captación de ácidos grasos por parte de los adipocitos, incrementando así la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Se sabe que la pioglitazona y la rosiglitazona hacen a las células más sensibles a la insulina e incrementan la captación de glucosa en el 30-50% de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (27).

Existen varios compuestos naturales que se comportan como agonistas parciales del receptor PPAR gamma y que pueden corresponder a 7 clases estructurales principales a saber: flavonoides, malígenos, estílenos, amorfreutinas, poliacetilenos, lactonas sesquiterpénicas y derivados de diterpenequinona. Los cuales, a su vez, al ser suministrados de forma conjunta con tiazolidinedionas podrían antagonizar la acción de estos medicamentos al ser moléculas con menor potencia y significar un fracaso terapéutico.

Un ejemplo de lo anterior es la luteolina, un flavonoide que presenta una eficacia máxima 3 veces menor que la rosiglitazona y antagoniza el efecto de la misma, que si bien es cierto por una parte podría antagonizar su efecto adipogénico, también podría llevar a un fracaso terapéutico o una disminución en la respuesta hipoglucemiante inducida por la rosiglitazona (72).

Por otra parte, varios estudios *in vivo* sugieren que algunos de los activadores de productos naturales de PPAR γ (por ejemplo, honokiol, amorfrutina 1, amorfrutina B, amorphastilbol) mejoran los parámetros metabólicos en modelos animales diabéticos, en parte con efectos secundarios reducidos en comparación con los agonistas completos de tiazolidinediona. La absorción de estos medicamentos se produce en 2-3 horas de su ingesta, y su absorción no parece afectarse con los alimentos. Luego sufren biotransformación hepática. La pioglitazona es metabolizada mediante CYP2C8 Y CYP3A4, y la rosiglitazona mediante CYP2C8 Y CYP2C9.

Los efectos adversos más comunes incluyen el aumento de peso y el edema. Si se usa con insulina se duplica la incidencia de aumento de peso y edema, puede desencadenar insuficiencia cardiaca congestiva por un aumento en la retención de líquidos y del volumen plasmático, además de que pueden aumentar el riesgo de fracturas óseas por desviación de las células progenitoras óseas a adipocitos. La administración conjunta de tiazolidinedinas con plantas con propiedades antidiuréticas como el regaliz, el yohimbe o la valeriana, podrían incrementar la frecuencia de efectos adversos como la descompensación de falla cardiaca.

Diversos principios activos de especies vegetales han demostrado que actúan como agonistas del receptor PPAR gamma y por tanto pueden presentar interacciones de tipo farmacodinámico cuando se suministran de manera conjunta con tiazolidinedionas. Los ligandos PPAR γ a menudo se identifican en plantas que son fuentes comunes de alimentos, incluida la planta del té (*Camellia sinensis*) y su metabolito la catequina, la soja (*Glycine max*) y su metabolito la genisteína, el aceite de palma (*Elaeis guineensis*) y sus tocotrienoles, el jengibre (*Zingiber officinale*) y su metabolito 6-Shogaol, las uvas y el vino (*Vitis vinifera*) y sus metabolitos el ácido elágico y la epicatequina y una serie de hierbas y especias culinarias (por ejemplo, *Origanum vulgare*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis*, *Thymus vulgaris*, *Bixa orellana*, entre otros). Aunque la mayoría de los agonistas identificados en las fuentes de alimentos son agonistas débiles de PPAR γ pueden ayudar a un mejor control glucémico cuando no se alcanza la meta de glucemia con una farmacoterapia antihiper glucémica establecida, de ahí que estas especies pudiesen llegar a ser utilizadas como suplementos dietarios (72).

GLP-1

Los análogos GLP-1 son un grupo farmacológico de naturaleza peptídica que ejercen su acción antidiabética mediante el uso de las mismas vías de señalización del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), el cual es una hormona intestinal de tipo incretina que se produce mediante el procesamiento postraduccional diferencial del proglucagón en el intestino y el cerebro y luego se secreta de las células enteroendocrinas por el estímulo secundario a una ingesta alimentaria y posteriormente estimula la secreción de insulina de las células pancreáticas β . Además de que ralentiza el vaciamiento gástrico, inhibe la motilidad intestinal, suprime el apetito y aumenta la proliferación de células β (27).

Son miembros de este grupo farmacológico la exenatida y la liraglutida. La exenatida es una versión sintética de la exendina-4, una hormona de la saliva del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*), con la característica de que no sufre degradación vía DPP-4 y la liraglutida. Desde el punto de vista estructural, la liraglutida es casi idéntica a la GLP-1 original con la sustitución de un aminoácido de lisina en la posición 34 por uno de arginina y la adición de un espaciador de ácido glutámico α acoplado a un grupo acilo de un ácido graso de 16 carbonos, lo que le permite la unión a la albúmina y otras proteínas

plasmáticas y explica su semivida prolongada, que permite su administración una vez al día (73).

Los receptores de GLP-1 son expresados por las células β , células en la periferia de los sistemas nerviosos central y periférico, corazón, vasos sanguíneos, riñón, pulmón y mucosa gastrointestinal (74). La unión del agonista al receptor de GLP-1 activa la vía de cAMP-PKA y de varios GEF (factores de intercambio de nucleótidos de guanina). La activación de los receptores de GLP-1 inicia la vía de señalización de PKC y PI3K y altera la actividad de varios conductos iónicos. En las células β , el resultado final de estas acciones es el incremento de la biosíntesis de insulina y la exocitosis de una manera dependiente de la glucosa (75).

La activación de los receptores de GLP-1 puede retrasar el vaciamiento gástrico y los agonistas de GLP-1 pueden alterar la farmacocinética de fármacos que requieren una absorción GI rápida, como los anticonceptivos orales y antibióticos. En ausencia de otros fármacos para la diabetes que reducen las concentraciones de glucosa en sangre, es poco común la hipoglucemia relacionada con agonistas de GLP-1 (27).

La combinación de exenatida y liraglutida con sulfonilureas causa incremento en la tasa de hipoglucemia en comparación con el tratamiento solo con sulfonilureas. Por su dependencia de la depuración renal, la exenatida no debe administrarse a personas con insuficiencia renal moderada a grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) (76). Con base en los datos de vigilancia, existe una posible asociación de la exenatida con pancreatitis, incluyendo pancreatitis hemorrágica letal y no letal o pancreatitis necrosante (77).

La exenatida se administra en inyección subcutánea cada 12 h, por lo general antes de los alimentos. La exenatida se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones máximas en casi 2 horas; sufre poco metabolismo en la circulación y tiene un volumen de distribución de alrededor de 30 litros. La eliminación del fármaco ocurre principalmente por filtración glomerular, con proteólisis tubular y reabsorción mínima (78).

Se sabe que el evento de detección de azúcar en la lengua se debe a un heterodímero de T1R2 y T1R3, que son los receptores del gusto tipo 1. Los cuales, son capaces de sensar la presencia de monosacáridos, disacáridos u oligosacáridos. La unión de dichos carbohidratos a estos receptores desencadena la activación de una proteína G específica del sabor, la gustducina, la

cual transmite la cascada de señales a través de los elementos de transducción, como la fosfolipasa C (PLC), inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3), diacilglicerol (DAG), adenilil ciclasa (AC) y el canal catiónico receptor de potencial transitorio sub-familia M miembro 5 (TRPM5). Las células L enteroendocrinas también expresan los receptores del sabor dulce, y es por esta vía de señalización por la cual las células enteroendocrinas son capaces de secretar GLP.

Por lo anterior, se podría pensar que las plantas medicinales que contienen abundantemente compuestos glucosídicos tienen la posibilidad de estimular la secreción de GLP-1 a través de la activación de los receptores de sabor dulce en las células L enteroendocrinas.

Ginseng (*Ginseng panax*)

El *Ginseng panax* contiene varios ginsenósidos como Rb1, Re, Rb2, C-K y Rg3, con efectos antidiabéticos y antiobesidad. Estudios *in vivo*, en ratas obesas, mostraron que la inyección intraperitoneal a largo plazo de Rb1 (10 mg / kg) generó una disminución drástica de la ingesta de alimentos, el peso corporal y la masa grasa corporal y la modulación de estados hiperglucémicos. La inyección intraperitoneal de Re (20 mg/kg) durante 12 días redujo los niveles de glucosa en sangre en ayunas a $180 \pm 10,8$ mg/dL en comparación con el grupo tratado con solución salina ($235 \pm 13,4$ mg/dL) en ratones ob/ob.

Los ginsenósidos Rb1, Rb2, Re y Rg3 tienen residuos de glucosa adheridos en la columna vertebral de dammarano de estructura de anillo de cuatro carbonos y, por lo tanto, tienen la posibilidad de estimular la secreción de GLP-1 a través de la vía de transducción de señales del receptor de sabor dulce en las células L enteroendocrinas.

De la misma manera, en la lengua y el intestino delgado se expresan los receptores para sabores amargos, receptores del gusto tipo 2 (T2R). Estos receptores de sabor amargo son GPCR junto con gustducina de proteína G específica del sabor idéntico a los receptores de sabor dulce; sin embargo, la unión del sabor amargo a su receptor da como resultado una disminución de los niveles intracelulares de cAMP debido a la activación de la fosfodiesterasa (PDE). Existen 25 T2R que se expresan en el ser humano las cuales además de situarse en órganos quimiosensoriales como la lengua, también se expresan en las células del músculo liso de las vías respiratorias humanas y las células enteroendocrinas humanas NCI-H716.

Los diferentes órdenes de expresión de T₂R_s entre la lengua y las células enteroendocrinas pueden permitir que los saborizantes amargos sean nuevos secretagogos de GLP-1 sin inducir náuseas y una sensación repelente de la lengua. La quinina es un alcaloide cristalino que se produce naturalmente en la corteza del árbol de cinchona. Se ha utilizado como un medicamento antipalúdico y un componente de sabor amargo del agua tónica. La quinina ejerce un efecto secretor de GLP-1 en las células enteroendocrinas humanas NCI-H716.

Inhibidores de SGLT2

En población sana, la homeostasis glucémica involucra procesos que están estrechamente relacionados, tales como la producción, reabsorción y secreción de glucosa. Del mismo modo un conjunto de órganos endocrinos y sistemas de señalización se ven relacionados para contribuir a un balance adecuado dentro del organismo. En personas sin diabetes, alrededor de 180 g de glucosa es filtrada diariamente a través del glomérulo renal para posteriormente ser absorbida en el túbulo contorneado proximal. De esta forma se evita la pérdida de energía a través de la excreción renal. Esto se logra mediante transportadores pasivos, (transportadores de glucosa facilitados, GLUT), y cotransportadores activos, (cotransportadores de sodio-glucosa SGLT). Hay seis SGLT identificados, de los cuales dos (SGLT₁ y SGLT₂) se consideran los más importantes.

► Tabla 3.

Comparación SGLT-1 Y SGLT-2.

Característica	SGLT1	SGLT2
Ubicación	Intestino delgado, Túbulo contorneado proximal (Segmento 3)	Túbulo contorneado proximal (Segmentos 1 y 2)
Capacidad de transporte de glucosa	Baja	Alta
Afinidad por la glucosa	Alta	Baja
Contribución con la reabsorción de la glucosa	10%	90%
Inhibidores	Phlororizina	Inhibidores SGLT-2

En individuos con alteraciones en el reconocimiento de la insulina, mediado por mecanismos de resistencia, el riñón trata de realizar una compensación de la hiperglucemia en sangre mediante una excreción (glucosuria) del exceso de azúcar para contrarrestar los efectos dañinos que genera el alza glucémica en los capilares endoteliales, y múltiples órganos. De esta forma parte el principio de acción de los fármacos inhibidores de SGLT2, los cuales promueven la glucosuria y de esta forma pueden reducir el impacto de la hiperglucemia en individuos con diabetes mellitus

Mecanismo de acción

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 funcionan inhibiendo dichos canales en el túbulo contorneado proximal, para evitar la reabsorción de glucosa y facilitar su excreción en la orina. A medida que se excreta la glucosa, sus niveles plasmáticos caen, lo que conduce a una mejora en todos los parámetros glucémicos. Además, al ser su mecanismo de acción independiente de la hormona insulina, hay mínimos efectos hipoglucémicos que los pacientes experimentan; haciéndolos fármacos seguros y eficaces en el control de la DM2.

Otros efectos en el cuerpo ocurren debido a la diuresis osmótica, la cual genera depleción del volumen intravascular efectivo y consecuentemente una reducción de la presión sistólica principalmente. Con el uso prolongado se consigue interferir con el eje renina-angiotensina-aldosterona y producir un mecanismo similar al de ciertos antihipertensivos como IECAS. Algunos estudios prospectivos han evidenciado la reducción de 13,4-17 mmHg en los valores de presión sistólica, una magnitud similar a ciertos fármacos antihipertensivos

Los niveles de ácido úrico, un marcador de disfunción metabólica, se reducen notablemente (5,9-17,8%) por iSGLT2, y el efecto se ha visto que se mantiene durante 2 años. Los fármacos pueden afectar la excreción de ácido úrico directamente, actuando sobre su sistema de transporte, o indirectamente, reduciendo la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal. El impacto beneficioso de SGLT2i sobre el ácido úrico se atenúa si se prescribe insulina conjuntamente.

► **Tabla 4.**

Dosis, biodisponibilidad y vía de eliminación de los SGLT-2 más frecuentemente utilizados.

Medicamento SGLT-2	Dosis	Biodisponibilidad oral (%)	Vía de eliminación
Empaglifozina	10-25 mg cada 24 hs	No disponible	UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B7
Dapaglifozina	5-10 mg cada 24 hs	78	Hepática y renal UGT1A9
Canaglifozina	100-300 mg cada 24 hs	65	UGT1A9, UGT2B4
Ipraglifozina	100-300 mg cada 24 hs	65	UGT1A9, UGT2B4

► **Tabla 5.**

Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y fármacos secretagogos y sensibilizantes de insulina.

Fármaco	Planta Nombre común	Planta Nombre Científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Glibenclamida	Sauce	<i>Sáliz alba</i>	Salicilatos	Desplazamiento del sitio de unión a la albúmina	Aumento riesgo efectos adversos
Sulfonilureas	Hierba de San Juan	<i>Hypericum perforatum</i>	amentoflavona y la biflavona	Inhibición de la CYP2C9	Aumento riesgo efectos adversos
Metformina	Hierba de San Juan	<i>Hypericum perforatum</i>	naftodiantronas, hipericina, pseudohipericina hiperforina y sesquiterpenos	Aumento secreción Insulina	Mejor control glucémico
Sulfonilureas	Mora	<i>Morus alba</i>	morina y la morusina	Inhibición de la CYP2C9	Aumento riesgo efectos adversos
Sulfonilureas	ajenojo	<i>Genus artimisia</i>	eupatilina	Inhibición de la CYP2C9	Aumento riesgo efectos adversos

Fármaco	Planta Nombre común	Planta Nombre Científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Sulfonilureas	Té verde	<i>Camellia sinensis</i>	catequinas	Inhibición de la CYP _{2C9}	Aumento riesgo efectos adversos
Tiazolidinedionas	Té verde	<i>Camellia sinensis</i>	catequinas	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Sulfonilureas	Cardo mariano	<i>Silybum marianum</i>	sibilina	Inhibición de la CYP _{2C9}	Aumento riesgo efectos adversos
Sulfonilureas	Uvas	<i>Vitis sp</i>	Bergamotina, bergaptol, dihidroxibergamotina, paradisina A, paradisina B	Inhibición de la CYP _{2C9}	Aumento riesgo efectos adversos
Tiazolidinedionas	Uvas	<i>Vitis vinifera</i>	ácido elágico, epicatecina	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Sulfonilureas	Ginseng	<i>Ginseng panax</i>	Ginsenósidos	Inhibición de la CYP _{2C9}	Aumento riesgo efectos adversos
Sulfonilureas	Ginseng	<i>Ginseng panax</i>	Panaxadiol, panaxatriol, compuesto K	Sinergismo de potenciación	Aumento riesgo efectos adversos
Metformina	Ginseng	<i>Ginseng panax</i>	Panaxósidos	Induce la expresión intestinal de OCT-1	Aumento de la concentración plasmática de metformina
Agonistas GLP-1	Ginseng	<i>Ginseng panax</i>	ginsenósidos Rb ₁ , Rb ₂ , Re y Rg ₃	Estimular la secreción de GLP-1	Mejor control glucémico
Sulfonilureas	Aloe	<i>Aloe vera</i>	Diacereína	Inhibición de la CYP _{2C9}	Aumento riesgo efectos adversos
Sulfonilureas	Aloe	<i>Aloe vera</i>	aloína, emodina, chisalodina y polisacáridos	Sinergismo de potenciación	Aumento riesgo efectos adversos

Fármaco	Planta Nombre común	Planta Nombre Científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Sulfonilureas	Cáscara sagrada	<i>Senna sp</i>	Diacereína	Inhibición de la CYP2C9	Aumento riesgo efectos adversos
Sulfonilureas	Amapola	<i>Papaver somniferum</i>	Noscapina	Inhibición de la CYP2C9	Aumento riesgo efectos adversos
Glibenclamida	Fibra	Fibra	Glucomanano	Disminución de la absorción	Fracaso terapéutico
Glibenclamida	Jengibre	<i>Zingiber officinale</i>	α -zingiribeno, gingeroles y shogaoles	Sinergismo de potenciación	Aumento riesgo efectos adversos
Tiazolidinedionas	Jengibre	<i>Zingiber officinale</i>	6-Shogaol	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Metformina	Ajo	<i>Allium sativum</i>	disulfuro de alopil propilo, alicina, sulfóxido de cisteína y sulfóxido de cisteína S-alilo, aliina	Inhibe la glucólisis e Induce la secreción de Insulina	Mejor control glucémico
Metformina	Escutelaría	<i>Scutellaria baicalensis</i>	baicalina	Sinergismo de potenciación	Mejor control glucémico
Metformina	Coralillo	<i>Hamelia patens</i>	Epicatequina, ácido clorogénico	Sinergismo de potenciación	Mejor control glucémico
Metformina	Azafrán	<i>Crocus sativus</i>	crocina	Regulación negativa de VEGF y MMP9	Retraso progresión cáncer de mama
Rosiglitazona	Plantas ricas en luteolina	Plantas ricas en luteolina	Luteolina	Antagonismo competitivo PPAR gamma	Fracaso terapéutico
Tiazolidinedionas	No determinado	No determinado	Honokiol, amorfrutina 1, amorfrutina B, amorphastillbol	Sinergismo de potenciación	Mejoramiento perfil metabólico

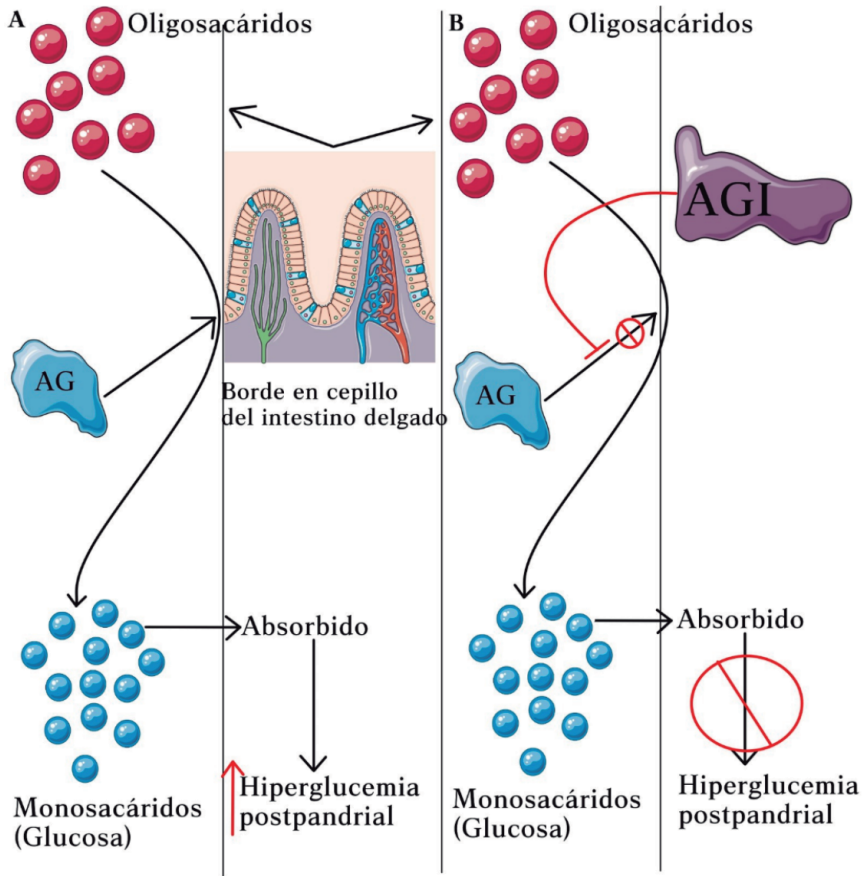
Fármaco	Planta Nombre común	Planta Nombre Científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Tiazolidinedionas	regaliz	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	No determinado	Potenciación de efecto antidiurético	Retención de líquidos
Tiazolidinedionas	yohimbe	<i>Pausinystalia johimbe</i>	No determinado	Potenciación de efecto antidiurético	Retención de líquidos
Tiazolidinedionas	valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>	No determinado	Potenciación de efecto antidiurético	Retención de líquidos
Tiazolidinedionas	Soja	<i>Glycine max</i>	genisteina	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Tiazolidinedionas	Aceite de palma	<i>Elaeis guineensis</i>	tocotrienoles	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Tiazolidinedionas	Orégano	<i>Origanum vulgare</i>	No determinado	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Tiazolidinedionas	Romero	<i>Rosmarinus officinalis</i>	No determinado	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Tiazolidinedionas	Salvia	<i>Salvia officinalis</i>	No determinado	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Tiazolidinedionas	Tomillo	<i>Thymus vulgaris</i>	No determinado	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Tiazolidinedionas	Achiote	Bixa orellana	No determinado	Sinergismo de sumación	Mejor control glucémico
Análogos GLP-1	Quina	<i>Cinchona officinalis</i>	Efecto secretor de GLP-1	Secreción GLP-1	Mejor control glucémico

4.3 Inhibidores de la absorción de glucosa

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (AGI) son una clase de fármacos que se utilizan en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, solos o combinados con otros fármacos antidiabéticos. También pueden utilizarse en pacientes con intolerancia a la glucosa y retrasar la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en estos pacientes. Son particularmente útiles para reducir la hiperglucemia posprandial ya que esta se correlaciona con el desarrollo de complicaciones microvasculares y aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Este vínculo entre la glucemia posprandial (PPG) y las complicaciones diabéticas a largo plazo es incluso más fuerte que el de la hiperglucemia en ayunas.

Mecanismo de acción

Los Inhibidores de alfa glucosidasa son un tipo de medicamentos usados para el tratamiento de la DM2. Su efecto se logra a partir de la inhibición de las enzimas encargadas del clivaje de los carbohidratos en el intestino delgado. Estas enzimas son la última vía para la conversión de carbohidratos no absorbibles en carbohidratos simples altamente absorbibles. Estas enzimas incluyen a la glucoamilasa, sacarasa, maltasa e isomaltasa. Al retrasar la absorción de carbohidratos, reducen el aumento de las concentraciones de glucosa en sangre posprandiales. Dentro de este grupo de medicamentos encontramos la acarbosa, el miglitol y la voglibosa.



► **Figura 7.**

Mecanismo de acción de los inhibidores de la absorción de glucosa.

Acarbosa

Es pobremente absorbida y permanece en el lumen intestinal donde ejerce su acción. Biodisponibilidad oral 2%. La acarbosa se metaboliza ampliamente en el tracto gastrointestinal, principalmente por las bacterias intestinales y, en menor medida, por las enzimas digestivas, en al menos 13 metabolitos identificados. Aproximadamente 1/3 de estos metabolitos se absorben en la circulación, donde posteriormente se excretan por vía renal.

Miglitol

Es absorbido por las vellosidades intestinales, sin embargo, su efecto local a nivel del lumen intestinal es preponderante a pesar de su absorción sistémica. Biodisponibilidad oral del 90%. El miglitol no es metabolizado y su excreción es renal 100%. Los inhibidores de la α -glucosidasa no interactúan significativamente con otros fármacos, excepto unos pocos, ya que no afectan sus propiedades farmacocinéticas excepto la absorción. La absorción de Digoxina y Metronidazol se encontró disminuida por la coadministración de Acarbosa. El INR de los pacientes que toman Warfarina puede estar elevado debido a la adición de acarbosa.

La coadministración con plantas o derivados vegetales con alta concentración en alcaloides, ácidos fenólicos, terpenoides y antocianinas puede aumentar los síntomas de intolerancia gastrointestinal (flatulencias, diarrea) ya que estos metabolitos actúan como inhibidores de las enzimas encargadas de la hidrólisis de los carbohidratos.

Este capítulo describe la farmacología de los principales medicamentos utilizados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 y reúne la evidencia de las potenciales interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos hipoglucemiantes y su posible explicación desde la farmacocinética y la farmacodinámica. Los próximos capítulos abordarán las interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos antihipertensivos e hipolímicos.

Referencias

1. Chang HY, Wallis M, Tiralongo E. Use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review. *J Adv Nurs*. 2007;58(4):307-319.
2. Manya K, Champion B, Dunning T. The use of complementary and alternative medicine among people living with diabetes in Sydney. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:2.
3. Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgraduate Medicine*. 2011;123(4):17-26.

4. Fu Z, R Gilbert E, Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*. 2013;9(1):25-53.
5. Derrickson B. *Fisiología humana: Editorial Médica Panamericana*; 2018. [Correcto al ser libro completo]
6. Roder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental and Molecular Medicine*. 2016;48:1-19.
7. Fragozo A, Puerta MF, Misas JD. Análisis comparativo de insulina glargina frente a la insulina detemir: un modelo de minimización de costos aplicable en Colombia. *Biomédica*. 2015;35(2):204-211.
8. Puttagunta AL, Toth EL. Insulin lispro (Humalog), the first marketed insulin analogue: indications, contraindications and need for further studies. *Cmaj*. 1998;158(4):506-511.
9. Salles BCC, da Silva MA, Taniguthi L, Ferreira JN, da Rocha CQ, Vilegas W, et al. *Passiflora edulis* leaf extract: evidence of antidiabetic and antiplatelet effects in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2020;43(1):169-174.
10. Bryan J, Muñoz A, Zhang X, Düfer M, Drews G, Krippeit-Drews P, et al. ABCC8 and ABCC9: ABC transporters that regulate K⁺ channels. *Pflugers Arch*. 2007;453(5):703-718.
11. Al-Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids and their anti-diabetic effects: cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*. 2019;9(9):430.
12. Lima GC, Vuolo MM, Batista ÂG, Dragano NR, Solon C, Maróstica Junior MR. *Passiflora edulis* peel intake improves insulin sensitivity, increasing incretins and hypothalamic satietogenic neuropeptide in rats on a high-fat diet. *Nutrition*. 2016;32(7-8):863-870.
13. de Queiroz Mdo S, Janebro DI, da Cunha MA, Medeiros Jdos S, Sabaa-Srur AU, Diniz Mde F, et al. Effect of the yellow passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* deg.) in insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutr J*. 2012;11:89.
14. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs*. 2003;17(8):539-562.
15. Tian JY, Tao RY, Zhang XL, Liu Q, He YB, Su YL, et al. Effect of *Hypericum perforatum* L. extract on insulin resistance and lipid metabolic disorder in high-fat-diet induced obese mice. *Phytother Res*. 2015;29(1):86-92.

16. Salem MB, Affes H, Ksouda K, Dhouibi R, Sahnoun Z, Hammami S, et al. Pharmacological studies of artichoke leaf extract and their health benefits. *Plant foods for human nutrition*. 2015;70(4):441-453.
17. Carai MAM. Evidence of glycemia-lowering effect by a *Cynara scolymus* L. extract in normal and obese rats; 2010;2:1-8.
18. Jalili C, Moradi S, Babaei A, Boozari B, Asbaghi O, Lazaridi A-V, et al. Effects of *Cynara scolymus* L. on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary therapies in medicine*. 2020;52:102496.
19. Wirngo FE, Lambert MN, Jeppesen PB. The Physiological Effects of Dandelion (*Taraxacum Officinale*) in Type 2 Diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2016;13(2-3):113-131.
20. Njomatchoua AC, Tankeu AT, Sobngwi E, Mbanya J-C. Glycemic effects of quinine infusion in healthy volunteers. *BMC Research Notes*. 2017;10(1):1-4.
21. Okitolonda W, Delacollette C, Malengreau M, Henquin J-C. High incidence of hypoglycaemia in African patients treated with intravenous quinine for severe malaria. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6600):716-718.
22. Sharma S, Mandal A, Kant R, Jachak S, Jagzape M. Is Cinnamon Efficacious for Glycaemic Control in Type-2 Diabetes Mellitus? *J Pak Med Assoc*. 2020;70(11):2065-2069.
23. Baska A, Leis K, Gałazka P. Berberine in the Treatment of Diabetes Mellitus: A Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(8):1379-1386.
24. Wang Y, Liu G, Liu X, Chen M, Zeng Y, Li Y, et al. Serpentine Enhances Insulin Regulation of Blood Glucose through Insulin Receptor Signaling Pathway. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;16(1):1-15.
25. Kalra S, Gupta Y. Sulfonylureas. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(1):101-104.
26. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999;131(4):281-303.
27. Laurence L, Brunton RHD, Björn C. Knollmann. Goodman Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica; 2019.
28. Prendergast BD. Glyburide and glipizide, second-generation oral sulfonylurea hypoglycemic agents. *Clin Pharm*. 1984;3(5):473-485.

29. Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of medical science : AMS*. 2015;11(4):840-848.
30. Brown KF, Crooks MJ. Displacement of tolbutamide, glibenclamide and chlorpropamide from serum albumin by anionic drugs. *Biochem Pharmacol*. 1976;25(10):1175-1178.
31. Zhou SF, Zhou ZW, Yang LP, Cai JP. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Curr Med Chem*. 2009;16(27):3480-3675.
32. Gaudineau C, Beckerman R, Welbourn S, Auclair K. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the Ginkgo biloba extract. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;318(4):1072-1078.
33. Shi X, Yang S, Zhang G, Song Y, Su D, Liu Y, et al. The different metabolism of morusin in various species and its potent inhibition against UDP-glucuronosyltransferase (UGT) and cytochrome p450 (CYP450) enzymes. *Xenobiotica*. 2016;46(5):467-476.
34. Ji HY, Kim SY, Kim DK, Jeong JH, Lee HS. Effects of eupatilin and jaceosidin on cytochrome p450 enzyme activities in human liver microsomes. *Molecules*. 2010;15(9):6466-6475.
35. Mooiman KD, Goey AK, Huijbregts TJ, Maas-Bakker RF, Beijnen JH, Schellens JH, et al. The in-vitro effect of complementary and alternative medicines on cytochrome P450 2C9 activity. *J Pharm Pharmacol*. 2014;66(9):1339-1346.
36. Misaka S, Abe O, Sato H, Ono T, Shikama Y, Onoue S, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between fluvastatin and green tea in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(5):601-609.
37. Wang K, Gao Q, Zhang T, Rao J, Ding L, Qiu F. Inhibition of CYP2C9 by natural products: insight into the potential risk of herb-drug interactions. *Drug Metab Rev*. 2020;52(2):235-257.
38. Girenavar B, Jayaprakasha GK, Patil BS. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9 isoenzymes by grapefruit juice and its furocoumarins. *J Food Sci*. 2007;72(8):C417-C421.
39. Zheng YF, Bae SH, Choi EJ, Park JB, Kim SO, Jang MJ, et al. Evaluation of the in vitro/in vivo drug interaction potential of BST204, a purified dry extract of ginseng, and its four bioactive ginsenosides through

- cytochrome P450 inhibition/induction and UDP-glucuronosyltransferase inhibition. *Food Chem Toxicol.* 2014;68:117-127.
40. Tan BH, Ahemad N, Pan Y, Palanisamy UD, Othman I, Yiap BC, et al. Cytochrome P450 2C9-natural antiarthritic interactions: Evaluation of inhibition magnitude and prediction from in vitro data. *Biopharm Drug Dispos.* 2018;39(4):205-217.
 41. Rosenborg S, Stenberg M, Otto S, Ostervall J, Masquelier M, Yue QY, et al. Clinically significant CYP2C inhibition by nescapine but not by glucosamine. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(3):343-346.
 42. Walker L, Yip V, Pirmohamed M. Chapter 20 - Adverse Drug Reactions. In: Padmanabhan S, editor. *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine.* San Diego: Academic Press; 2014. p. 405-435.
 43. Feldman JM. Glyburide: a second-generation sulfonylurea hypoglycemic agent. History, chemistry, metabolism, pharmacokinetics, clinical use and adverse effects. *Pharmacotherapy.* 1985;5(2):43-62.
 44. Sartor G, Melander A, Scherstén B, Wählin-Boll E. Serum glibenclamide in diabetic patients, and influence of food on the kinetics and effects of glibenclamide. *Diabetologia.* 1980;18(1):17-22.
 45. Shima K, Tanaka A, Ikegami H, Tabata M, Sawazaki N, Kumahara Y. Effect of dietary fiber, glucomannan, on absorption of sulfonylurea in man. *Horm Metab Res.* 1983;15(1):1-3.
 46. Pearson JG. Pharmacokinetics of glyburide. *Am J Med.* 1985;79(3b):67-71.
 47. Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological Update Properties of Aloe Vera and its Major Active Constituents. *Molecules.* 2020;25(6):1324.
 48. Alshatwi AA, Subash-Babu P. Aloe-Emodin Protects RIN-5F (Pancreatic β -cell) Cell from Glucotoxicity via Regulation of Pro-Inflammatory Cytokine and Downregulation of Bax and Caspase 3. *Biomolecules & therapeutics.* 2016;24(1):49-56.
 49. Kim K, Chung MH, Park S, Cha J, Baek JH, Lee SY, et al. ER stress attenuation by Aloe-derived polysaccharides in the protection of pancreatic β -cells from free fatty acid-induced lipotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;500(3):797-803.
 50. Kim JH, Cho CW, Lee JI, Vinh LB, Kim KT, Cho IS. An investigation of the inhibitory mechanism of α -glucosidase by chysalodin from Aloe vera. *Int J Biol Macromol.* 2020;147:314-318.

51. Noor A, Gunasekaran S, Vijayalakshmi MA. Improvement of Insulin Secretion and Pancreatic β -cell Function in Streptozotocin-induced Diabetic Rats Treated with Aloe vera Extract. *Pharmacognosy Res.* 2017;9(Suppl 1):S99-S104.
52. Yimam M, Zhao J, Corneliusen B, Pantier M, Brownell LA, Jia Q. UP780, a chromone-enriched aloe composition improves insulin sensitivity. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11(4):267-275.
53. Bunyaphrathasara N, Yongchaiyudha S, Rungpitarangsi V, Chokechaijaroenporn O. Antidiabetic activity of Aloe vera L. juice II. Clinical trial in diabetes mellitus patients in combination with glibenclamide. *Phytomedicine.* 1996;3(3):245-248.
54. Xiong Y, Shen L, Liu KJ, Tso P, Wang G, Woods SC, et al. Antiobesity and antihyperglycemic effects of ginsenoside Rb1 in rats. *Diabetes.* 2010;59(10):2505-2512.
55. Lee WK, Kao ST, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin secretion by ginsenoside Rh2 to lower plasma glucose in Wistar rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(1-2):27-32.
56. Yoon SH, Han EJ, Sung JH, Chung SH. Anti-diabetic effects of compound K versus metformin versus compound K-metformin combination therapy in diabetic db/db mice. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(11):2196-2200.
57. Rani MP, Krishna MS, Padmakumari KP, Raghu KG, Sundaresan A. Zingiber officinale extract exhibits antidiabetic potential via modulating glucose uptake, protein glycation and inhibiting adipocyte differentiation: an in vitro study. *J Sci Food Agric.* 2012;92(9):1948-1955.
58. Al-Omaria IL, Afifib FU, Salhaha AS. Therapeutic effect and possible herb drug interactions of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe, Zingiberaceae) crude extract with glibenclamide and insulin. *world.* 2012;9(11):1-8.
59. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;22(11):820-827.
60. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577-1585.
61. Jin S, Lee S, Jeon JH, Kim H, Choi MK, Song IS. Enhanced Intestinal Permeability and Plasma Concentration of Metformin in Rats by the Repeated Administration of Red Ginseng Extract. *Pharmaceutics.* 2019;11(4):189.

62. Sheela CG, Augusti KT. Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulfoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian J Exp Biol.* 1992;30(6):523-526.
63. Zhai B, Zhang C, Sheng Y, Zhao C, He X, Xu W, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin) in DIO mice. *Scientific reports.* 2018;8(1):3527.
64. Chourey S, Narsinghani T, Soni LK. Effect of *Allium sativum* on the pharmacokinetic of Metformin in rat plasma: a herb-drug interaction study. *Der Pharma Chemica.* 2011;3(2):287-291.
65. Tripathi P, Gupta PP, Lal VK. Effect of Co-administration of *Allium sativum* extract and Metformin on Blood glucose of Streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Complementary Medicine Research.* 2013;2(2):81-84.
66. Stage TB, Pedersen RS, Damkier P, Christensen MMH, Feddersen S, Larsen JT, et al. Intake of St John's wort improves the glucose tolerance in healthy subjects who ingest metformin compared with metformin alone. *British journal of clinical pharmacology.* 2015;79(2):298-306.
67. Zhou X, Fu L, Wang P, Yang L, Zhu X, Li CG. Drug-herb interactions between *Scutellaria baicalensis* and pharmaceutical drugs: Insights from experimental studies, mechanistic actions to clinical applications. *Biomed Pharmacother.* 2021;138:111445.
68. Rugerio-Escalona C, Ordaz-Pichardo C, Becerra-Martinez E, Cruz-López MDC, López YLVE, Mendieta-Moctezuma A, et al. "Diabetes and Metabolism Disorders Medicinal Plants: A Glance at the Past and a Look to the Future 2018": Antihyperglycemic Activity of *Hamelia patens* Jacq. Extracts. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:7926452.
69. Farahi A, Abedini MR, Javdani H, Arzi L, Chamani E, Farhoudi R, et al. Crocin and Metformin suppress metastatic breast cancer progression via VEGF and MMP9 downregulations: in vitro and in vivo studies. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(9):3341-3351.
70. Itoh T, Fairall L, Amin K, Inaba Y, Szanto A, Balint BL, et al. Structural basis for the activation of PPARgamma by oxidized fatty acids. *Nat Struct Mol Biol.* 2008;15(9):924-931.
71. Guasch L, Sala E, Valls C, Blay M, Mulero M, Arola L, et al. Structural insights for the design of new PPARgamma partial agonists with high binding affinity and low transactivation activity. *J Comput Aided Mol Des.* 2011;25(8):717-728.

72. Wang L, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Blunder M, Liu X, Malainer C, et al. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): a review. *Biochem Pharmacol.* 2014;92(1):73-89.
73. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(1):e3070.
74. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Orskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology.* 2014;155(4):1280-1290.
75. Mayendraraj A, Rosenkilde MM, Gasbjerg LS. GLP-1 and GIP receptor signaling in beta cells - A review of receptor interactions and co-stimulation. *Peptides.* 2022;151:170749.
76. Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes research and clinical practice.* 2012;97(1):27-42.
77. Ayoub WA, Kumar AA, Naguib HS, Taylor HC. Exenatide-induced acute pancreatitis. *Endocrine Practice.* 2010;16(1):80-83.
78. Knop FK, Brønden A, Vilsboll T. Exenatide: pharmacokinetics, clinical use, and future directions. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2017;18(6):555-571.

Capítulo

5

Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y antihipertensivos

Luisa Fernanda Riascos Herrera
Sergio A. Montenegro Herrera
Manuela Estrada Schweineberg
Alejandro Gómez Levy
Lucas Drouilhat Vega
Juan Pablo Tapia Alzate
Cesar Stiven Torres Morón
Mateo Calderón Valencia
Alejandra Ma. Jerez Valderrama

La hipertensión arterial esencial es una patología crónica asociada al síndrome metabólico y es el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardio-cerebro vasculares. La hipertensión arterial se relaciona estrechamente con aproximadamente el 54 por ciento de todos los accidentes cerebrovasculares y el 47 por ciento de todos los eventos de cardiopatía isquémica a nivel mundial (1, 2).

En Colombia, según una revisión sistemática y metaanálisis de prevalencia de hipertensión arterial, se encontró que esta enfermedad tiene una prevalencia en la población general del 24% y que esta aumenta según el grupo etario, siendo entre los adultos entre 18 y 24 años del 4.6%, en menores de 50 años del 22.33%, y en mayores o iguales a 50 años aumenta hasta el 51.62% (3).

El tratamiento de la hipertensión arterial incluye diversos grupos farmacológicos que por fines didácticos hemos clasificado en los capítulos que siguen a continuación así: Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, calcioantagonistas, diuréticos y simpaticolíticos de los cuales se describe su farmacocinética, farmacodinámica y posibles interacciones con la flora medicinal.

5.1 Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina angiotensina aldosterona es un mecanismo homeostático que sirve para regular la hemodinamia, el equilibrio hídrico y electrolítico. Durante la estimulación simpática o cuando se reduce la presión arterial renal o el flujo sanguíneo, las células granulares del aparato yuxtaglomerular de los riñones liberan Renina. En el torrente sanguíneo, la Renina escinde el angiotensinógeno circulante en Angiotensina I (ATI), que posteriormente es escindido en Angiotensina II (ATII) por la enzima convertidora de la Angiotensina (ECA).

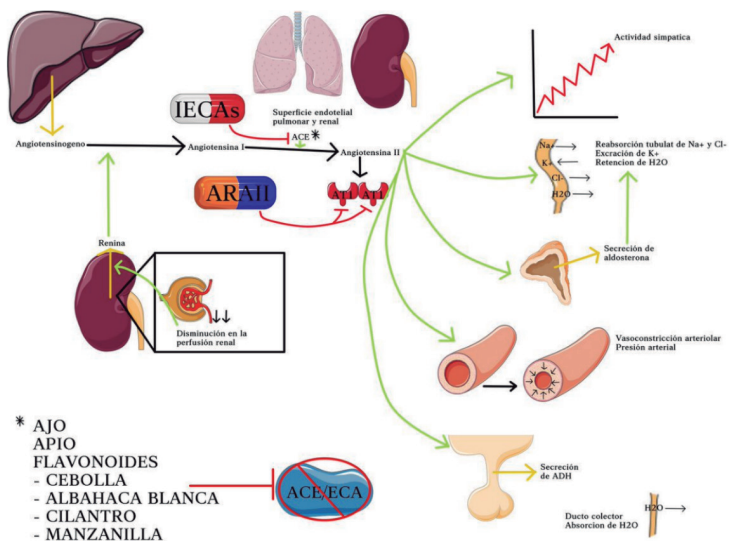
La ATII aumenta la presión arterial utilizando una serie de mecanismos: primero, estimula la secreción de aldosterona de la corteza suprarrenal, hormona que, a nivel del túbulo contorneado distal y el túbulo colector de las nefronas, se encarga de aumentar la reabsorción de sodio y agua al aumentar el número de canales de sodio y ATPasas de sodio y potasio en las membranas celulares.

En segundo lugar, la ATII estimula la secreción de vasopresina (también conocida como hormona antidiurética o ADH) de la glándula pituitaria posterior. La ADH estimula también la reabsorción de agua desde los riñones

mediante la inserción de canales de acuaporina-2 en la superficie apical de las células del túbulo contorneado distal y túbulos colectores.

En tercer lugar, la ATII aumenta la presión arterial a través de la vasoconstricción arterial directa, pues la estimulación del receptor ATII tipo 1 en las células del músculo liso vascular conduce a una cascada de eventos que dan como resultado la contracción y vasoconstricción de los miocitos. Además de estos efectos principales, la ATII induce la respuesta de la sed a través de la estimulación de las neuronas hipotalámicas.

El grupo de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona incluye los ARAII (Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II), los IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina) e inhibidores directos de la renina. Debido a que los IECA y los ARAII son los medicamentos clínicamente más prescritos, este capítulo se centrará solamente en estos grupos farmacológicos. A continuación, se describe la farmacodinámica y la farmacocinética de los principales miembros de estos grupos farmacológicos y posteriormente se describirán las potenciales interacciones farmacológicas entre los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y algunas de las plantas medicinales más frecuentemente utilizadas por la población.



► **Figura 1.**

Representación esquemática del eje renina-angiotensina-aldosterona y sus agentes moduladores.

Antagonistas del receptor de angiotensina II

La angiotensina II, formada a partir de la angiotensina I en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), es un vasoconstrictor potente y estimulador de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina y un componente importante en la fisiopatología de la hipertensión (4).

La angiotensina II actúa sobre los receptores (AT₁) que se encuentra en muchos tejidos (músculo liso vascular, glándula suprarrenal, entre otros), su estimulación produce vasoconstricción y un aumento de la producción de aldosterona y (AT₂) cuya estimulación se ha relacionado con la prevención de procesos patológicos como la inflamación, la activación del sistema nervioso simpático, la muerte celular apoptótica, la autofagia, la fibrosis cardíaca, la rigidez arterial y mecanismos de defensa del corazón como la regeneración cardíaca, la vasodilatación de microvasculatura coronaria y la hipertrofia compensatoria de los miocitos cardíacos (5, 6).

Los miembros de este grupo farmacológico tienen como objetivo bloquear los receptores (AT₁) y por tanto inhibir la vasoconstricción y la secreción de aldosterona mediados por la angiotensina II. En general, su efecto farmacológico conduce a una reducción de la presión arterial, niveles más bajos de aldosterona, una reducción de la actividad cardíaca y una mayor excreción de sodio (7).

Por otro lado, se ha demostrado que estos fármacos tienen un efecto protector sobre el corazón al mejorar la función cardíaca, reducir la poscarga, aumentar el gasto cardíaco y prevenir la hipertrofia ventricular (8). Los estudios también sugieren que el Telmisartán es un agonista parcial de PPAR γ , que es un objetivo establecido para los fármacos antidiabéticos. Esto sugiere que el Telmisartán puede mejorar el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, así como controlar la resistencia a la insulina sin causar los efectos secundarios asociados con los activadores completos de PPAR γ (9).

Después de su administración por vía oral, la biodisponibilidad sistémica del Losartán, el Olmesartán, el Valsartán, el Irbesartán y el Candesartán es de 33%, 28,6%, 23%, 60-80% y 15%, respectivamente. Mientras que, en el caso del Telmisartán su biodisponibilidad depende de la dosis. Por otro lado, es importante

recaltar que la biodisponibilidad del Losartán, Valsartán y el Telmisartán en menor medida se ve reducida con la ingesta simultánea de alimentos (10-14).

Los fármacos antagonistas del receptor de angiotensina II, junto con algunos de sus metabolitos activos, tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Tanto Telmisartán como Irbesartan también se unen a la alfa 1 - glucoproteína ácida (15, 16).

Una vez en el compartimiento central, fármacos como el Losartán sufren un metabolismo hepático de fase 1 mediado por CYP2C9 y posiblemente CYP3A4 generando principalmente un metabolito activo el cual es responsable de la mayor parte del antagonismo del receptor de angiotensina II (10). Para posteriormente ser eliminado principalmente en heces y en menor medida por vía urinaria (17).

El Olmesartán medoxomilo se bioactiva rápida y completamente por hidrólisis del éster a Olmesartán durante la absorción en el tracto gastrointestinal. Este metabolismo de primer paso no está mediado por enzimas del sistema de oxidación microsomal CYP450 intestinal por lo tanto el riesgo de interacción con otros fármacos por este mecanismo es casi nulo (11). Luego se elimina de forma inalterada principalmente en las heces y en menor medida entre un 10-16% por la orina (11).

El Valsartan experimenta un metabolismo hepático mínimo. El metabolito principal, que representa alrededor del 9% de la dosis, es el valeril 4-hidroxi valsartán que es producto de la biotransformación del Valsartan mediado por CYP2C9 (18). Luego se elimina principalmente por vía fecal (alrededor del 83% de la dosis) y en la orina (alrededor del 13% de la dosis) (19).

El Telmisartán sufre una mínima biotransformación de Fase II de conjugación con ácido glucurónico, generando un acil glucuronido farmacológicamente inactivo; el glucuronido del compuesto original es el único metabolito que se ha identificado en el plasma y la orina humanos (20). La mayor parte de la dosis administrada (>97%) se elimina sin cambios en las heces a través de la excreción biliar, solo se encontraron cantidades diminutas en la orina (0,91% y 0,49% de la radiactividad total, respectivamente) (21).

Irbesartan es un agente activo, el cual se metaboliza en gran parte por oxidación y glucuronidación en el hígado. La mayor parte del metabolismo ocurre a través de la acción de CYP2C9 con una contribución insignificante de

CYP₃A₄(22). El 20% de una dosis oral radiomarcada de Irbesartán se recupera en la orina y el resto se recupera en las heces, <2% de la dosis se recupera en la orina como fármaco inalterado (23).

El Candesartán cilexetilo se bioactiva rápida y completamente por hidrólisis del éster durante la absorción desde el tracto gastrointestinal en Candesartán. Sufre un metabolismo hepático menor por O-desetilación a un metabolito inactivo (24). Después de una dosis oral de Candesartán marcado, aproximadamente el 33% de la radiactividad se recupera en la orina y aproximadamente el 67% en las heces, y si el medicamento se administra de forma endovenosa el 59% se recupera en orina y el 36% en heces (25).

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) generalmente son bien tolerados. El perfil de efectos secundarios es generalmente similar al que se observa con los inhibidores de la ECA (tales como una mayor incidencia de hiperpotasemia y de lesión renal aguda en hipertensión renovascular o estados de depleción de volumen efectivo, el síncope); sin embargo, los ARA II tienen tasas más bajas de tos y angioedema, y tal vez una tasa más alta de síntomas de hipotensión que los inhibidores de la ECA (26).

Por otro lado, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos informó que el Olmesartán puede producir una “enteropatía similar a la del bebedero” caracterizada por diarrea crónica grave y pérdida de peso, que ocurre meses o años después del inicio del fármaco pero que mejora con la suspensión del mismo (26).

Existen pocos informes, posteriores a la comercialización, de anafilaxia, función hepática anormal, hepatitis, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis, prurito, urticaria, hiponatremia, alopecia y vasculitis, incluida la púrpura de Henoch-Schönlein (27).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Estos fármacos participan activamente en el antagonismo del sistema renina angiotensina aldosterona, por medio de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina. Los inhibidores de la ECA inhiben la conversión rápida de ATI a ATII. La ECA también participa en la desactivación enzimática de la bradicinina cuyo efecto es vasodilatador. La inhibición de la desactivación de la bradiquinina aumenta la bradiquinina, ocasionando así el efecto vasodila-

tador de la misma y consecuentemente una disminución de la presión arterial de esta forma, los fármacos inhibidores de la ECA reducen la presión arterial en todos los grados de hipertensión esencial y renovascular, y la resistencia vascular periférica (27).

Por otro lado, dichos medicamentos pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en pacientes con resistencia a la insulina, y disminuir los niveles de colesterol y lipoproteína en la enfermedad renal proteinúrica (27). Después de la administración oral, la biodisponibilidad sistémica del Enalapril, Captopril y Lisinopril es de alrededor del 40%, 60-75% y 25% respectivamente. En el caso del Captopril, la absorción se ve disminuida en un 25-40% con la ingesta de alimentos, sin embargo, no existe una evidencia que indique que dicha interacción sea clínicamente significativa (28-30).

Dado a que estas moléculas son muy lipofílicas se cree que en su mayoría cruzan la barrera intestinal a través de la difusión pasiva; sin embargo, para el caso de Enalapril, ya se ha demostrado el transporte por medio de transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 u OATP1B3) (31).

Una vez en el compartimento central, aproximadamente el 50-60% del Enalaprilato se une a las proteínas plasmáticas (28). El Captopril se une aproximadamente en un 25-30% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (32). Mientras que el Lisinopril no parece unirse a las proteínas séricas (30).

En el caso del Enalapril, alrededor del 60% de la dosis absorbida se hidroliza ampliamente a Enalaprilato a través de la desesterificación mediada por esterasas hepáticas. En humanos, no se observa metabolismo más allá de la bioactivación a Enalaprilato (33). El metabolismo del Captopril es hepático, sus principales metabolitos son el disulfuro de Captopril-cisteína y el Dímero de disulfuro de Captopril (34). Por último, el Lisinopril no se metaboliza y se excreta como el fármaco inalterado (30).

La excreción de estos fármacos se presenta por vía urinaria tanto como el compuesto original o sus metabolitos. Dentro de los efectos adversos observados en estos fármacos, se encuentra la hipotensión, se ha visto que una fuerte caída de la presión arterial se puede producir después de la primera dosis de un inhibidor de la ECA en pacientes con presiones arteriales elevadas. Por tal razón, se debe tener cuidado en pacientes que tienen deficiencia de sal, en quienes toman múltiples medicamentos antihipertensivos, o tienen insuficiencia cardiaca congestiva (27).

Por otro lado, del 5 al 20% de los pacientes que consumen estos fármacos pueden presentar tos seca, dicho efecto está mediado por la acumulación en los pulmones de bradicinina, sustancia P o prostaglandinas. La tos desaparece aproximadamente 4 días después de la suspensión del mismo (27).

La hiperpotasemia también ha sido un efecto adverso reportado, el cual es raro en pacientes con función renal normal. Dicha consecuencia se ve principalmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes, o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, bloqueadores del receptor β o antiinflamatorios no esteroideos (27). La inhibición de la ECA puede inducir insuficiencia renal aguda en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal, estenosis de la arteria en un solo riñón restante, insuficiencia cardíaca o reducción del volumen circundante debido a diarrea o diuréticos (27).

En un 0.1 a 0.5% de los pacientes, estas moléculas inducen hinchazón rápida en la nariz, garganta, boca, glotis, laringe, labios o lengua. Una vez que se detiene su consumo, el angioedema desaparece en cuestión de horas. Los afroamericanos tienen un riesgo 4.5 veces mayor de angioedema inducido por inhibidores de la ECA que los caucásicos. Aunque es raro, también se ha informado angioedema del intestino conocido como angioedema intestinal, el cual está caracterizado por vómitos, diarrea acuosa y dolor abdominal. Los profesionales de la salud que prescriben estas terapias deben saber que el angioedema asociado a inhibidores de la ECA es un efecto de clase, y los pacientes que desarrollan este evento adverso no deben recibir ninguna otra droga dentro de la clase de inhibidores de la ECA (27).

Si se diagnostica un embarazo, es imprescindible suspender los inhibidores de la ECA lo antes posible, pues estos fármacos junto con los antagonistas del receptor de angiotensina II se han asociado con defectos del desarrollo renal, cuando se administran en el tercer trimestre del embarazo y posiblemente antes. Dichos efectos pueden deberse en parte a la hipotensión fetal. Este posible efecto adverso debe discutirse con cualquier mujer en edad fértil, así como la necesidad de medidas apropiadas de control de la natalidad (27).

Los inhibidores de la ECA ocasionalmente causan una erupción maculopapular que tal vez cause comezón, pero que se puede resolver espontáneamente o con antihistamínico (27). Efectos secundarios extremadamente raros, pero

reversibles, incluyen disgeusia (una alteración o pérdida del gusto), neutropenia (los síntomas incluyen dolor de garganta y fiebre), glucosuria (aumento de la expresión de glucosa en la orina en ausencia de hiperglucemia), anemia y hepatotoxicidad (27).

Interacciones farmacológicas de IECAS Y ARAII con plantas medicinales

Flor de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa*)

Hibiscus sabdariffa (HS), conocida popularmente como “flor de Jamaica”, ha sido ampliamente utilizada en muchas culturas para la preparación de bebidas con fines culinarios y medicinales, se ha empleado como infusión para el control del apetito, para el manejo de los síntomas respiratorios superiores, el tratamiento del estreñimiento dado su efecto laxante y en el control de los trastornos del sistema circulatorio tales como la hipertensión arterial (35).

Esta planta exhibe mecanismos de interacción tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos con los medicamentos que actúan sobre el eje renina angiotensina aldosterona. Por ejemplo, se ha reportado el efecto de este extracto en la distribución del Captopril, pues *Hibiscus sabdariffa* (por mecanismos no claros hasta el momento) es capaz de aumentar el glutatión intracelular (GSH), el grupo sulfhidrilo de GSH tiene la capacidad de unirse al Captopril libre en la circulación, formando así disulfuro mixto de Captopril, lo cual conlleva a una reducción de la concentración de Captopril libre en plasma (36). Dicha interacción se evidenció en un estudio realizado en ratones en donde se demostró que tras dos semanas de consumo regular del extracto acuoso de HS se redujo el área bajo la curva (AUC) y la concentración plasmática máxima de Captopril (37). Sin embargo, tal cual como se había expuesto anteriormente, este extracto posee otros medios por lo que se potencia el efecto hipotensor de estos fármacos a pesar de que su farmacocinética se pudiese ver alterada.

Por el contrario, con respecto a estudios que comparan la acción de esta planta con fármacos ARA II, se ha evidenciado un efecto sinérgico entre el Losartán y la flor de Jamaica, por ejemplo, en un estudio realizado en un modelo de ratas hipertensas por administración crónica de L-NAME. (NG-nitro-L-arginina metil éster), se observó que el efecto antihipertensivo de Losartán fue

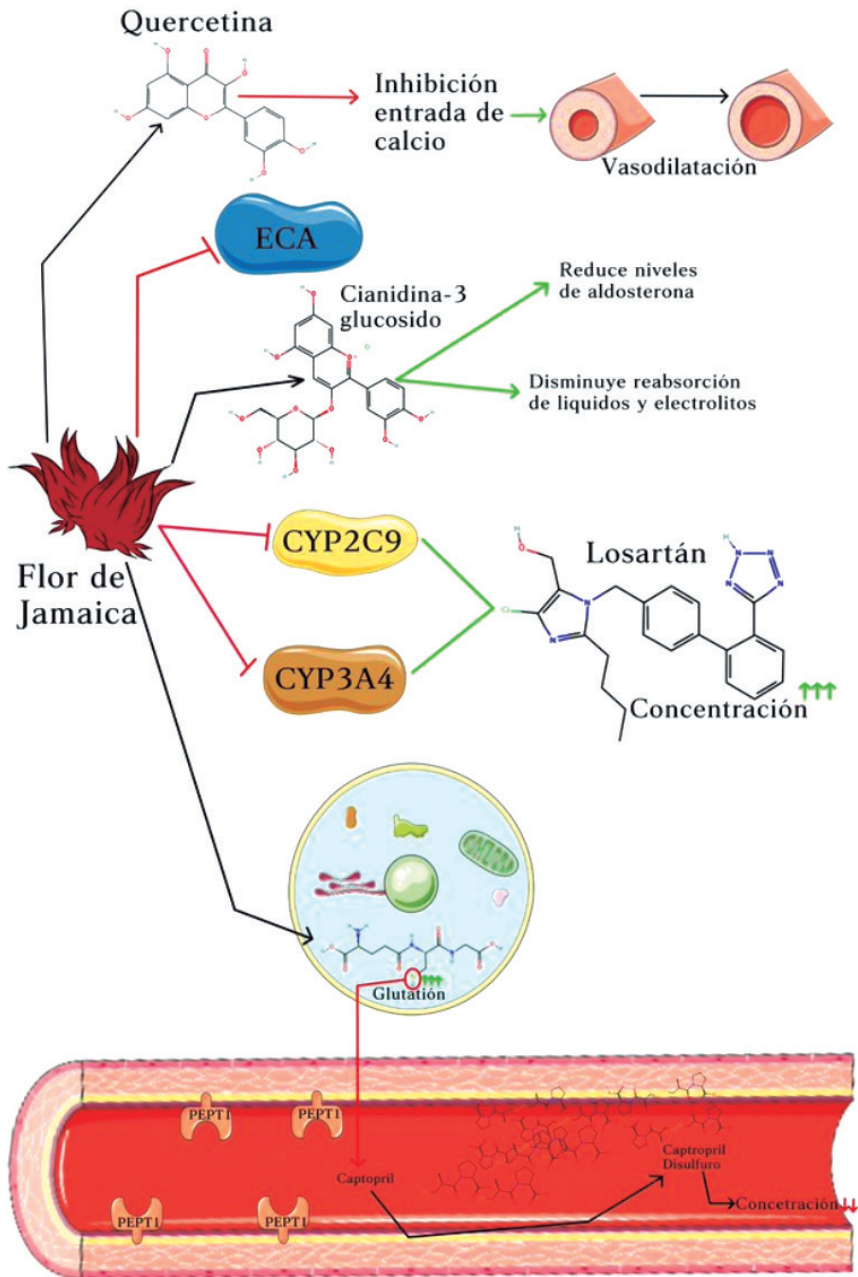
más pronunciado en ratas tratadas con L-NAME más HS más Losartán en comparación con ratas tratadas solo con L-NAME más Losartán y L-NAME más HS. Una posible razón detrás de esta interacción podría ser que HS es capaz de inhibir la eliminación del Losartán, lo cual da lugar a un aumento en su concentración plasmática y por ende, un incremento en el efecto de este fármaco (38).

Esta asociación es consistente, dado a que la administración conjunta de Losartán e HS prolonga la vida media de eliminación del Losartán. Por otro lado, se cree que HS contiene metabolitos secundarios con capacidad inhibitoria débil frente a nueve isoformas del citocromo P450, dentro de las cuales se recalca la citocromo CYP2C9 y CYP3A4, las cuales son responsables del metabolismo del Losartán e Irbesartán principalmente (38).

Con relación a las interacciones farmacodinámicas de esta planta se ha encontrado que las antocianinas principalmente la cianidina-3-glucósido puro (C₃G) exhibe un efecto sinérgico con el mecanismo de acción de estos fármacos. En primer lugar, se ha reportado que las antocianinas poseen la capacidad de reducir los niveles de aldosterona en plasma en ratas hipertensas, lo cual se correlaciona con efectos producidos por los IECAS. Dicha reducción de la aldosterona sérica conlleva a una disminución en la reabsorción de líquidos y electrolitos, lo que finalmente se traduce en una disminución del volumen sanguíneo y de la presión arterial (39).

Igualmente, se ha observado que con altas dosis de Antocianinas se puede lograr un detrimento de los niveles de la ECA sérica, lo cual a su vez se traduce en la disminución de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, demostrando una vez más el efecto de potenciación en los fármacos implicados en este eje renina angiotensina aldosterona (39).

Por otro parte, se ha encontrado evidencia a favor de que esta planta podría contener principios activos capaces de inhibir la ECA generando así un efecto aditivo con los IECAS (40). También se ha propuesto que HS tiene efecto vasodilatador independiente de endotelio propiciado por la inhibición de la entrada de calcio ocasionado por la quercetina y el eugenol (40).



► **Figura 2.**

La flor de Jamaica, sus mecanismos hipotensores y su interacción farmacológica con el Losartán.

Ajo (*Allium sativum*)

El ajo es una de las especias herbáceas más antiguas e importantes que se han utilizado desde la antigüedad como medicina tradicional, ha sido empleada como remedio contra varias enfermedades comunes como el resfriado, la influenza, las mordeduras de serpientes y la hipertensión. Se informa que las especies de *Allium* y sus componentes activos reducen el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares, protege contra las infecciones al activar el sistema inmunitario y tienen propiedades antimicrobianas, antifúngicas, antienvjecimiento y anticancerígenas, lo que se confirma con datos epidemiológicos de estudios clínicos en humanos (41).

Dentro de los componentes del Ajo que se han identificado que tienen efectos antihipertensivos se encuentra la Alicina, la cual tardó casi medio siglo en identificarse como una molécula bioactiva cuando se informó por primera vez (42). Aparte de tener efectos en la salud cardiovascular, esta molécula es la encargada de darle el característico olor al ajo, pues cuando el ajo fresco se pica o se tritura, la enzima alinasa convierte la aliina en alicina (43, 44).

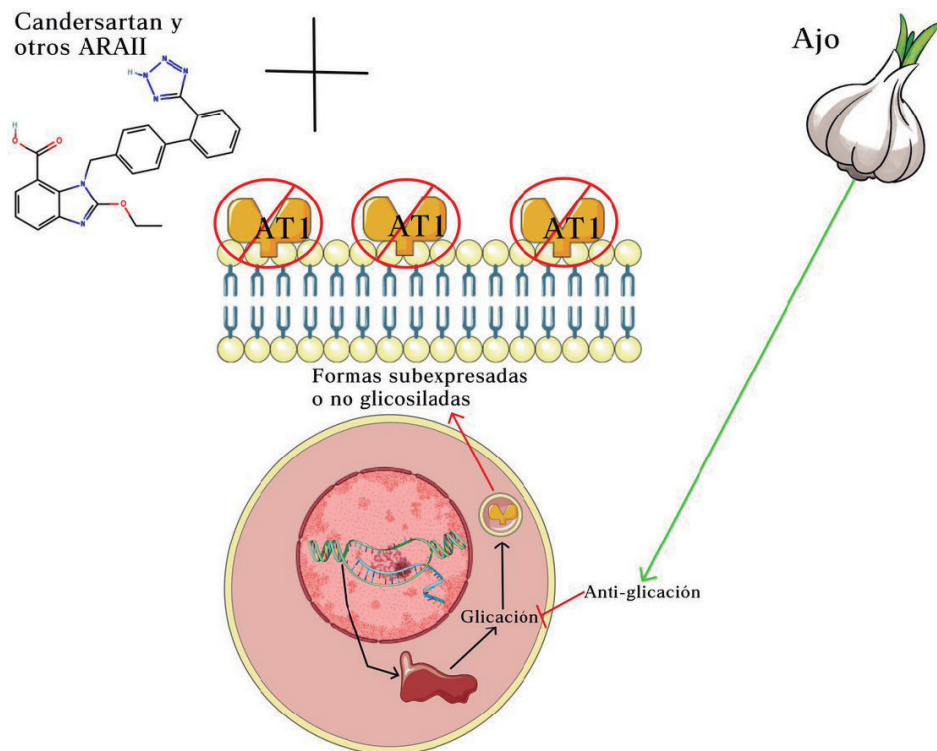
Dentro de los mecanismos probablemente asociados a esta molécula se encuentra la posible interacción entre la alicina con el receptor AT₁, pues en modelos in silico y análisis de acoplamiento, se evidenció el acoplamiento de este derivado del ajo de manera óptima en el mismo sitio donde se unen los inhibidores típicos del receptor de angiotensina; se cree que los átomos de oxígeno de la Alicina, son capaces de formar enlaces de hidrógeno con estos receptores, fortaleciendo así las interacciones receptor-inhibidor, tal y como ocurre con Olmesartán, el cual es un profármaco de éster que, tras la hidrólisis, muestra varios átomos de oxígeno capaces de formar enlaces de hidrógeno con Arg167 en el receptor AT₁; concluyendo así que el ajo tiene un efecto aditivo con los ARAII (45).

Por otro lado, en un estudio donde se compararon ratas diabéticas de control, el marcaje del receptor AT₁ en el grupo diabético tratado con ajo se redujo significativamente en las regiones suprarrenales y renales a niveles comparables a los observados en ratas normales. La capacidad del ajo para modular la regulación positiva del receptor AT₁ inducida por la diabetes puede estar implicada en la reversión de las consecuencias perjudiciales de la señalización excesiva de la Angiotensina II (46).

Los mecanismos exactos que subyacen a la reducción de la expresión del receptor AT₁ suprarrenal y renal por este tratamiento no están claros en la actualidad. Por el momento, la evidencia ha concluido que el transporte a la superficie celular y el nivel de expresión de los receptores AT₁ en la membrana plasmática se correlaciona críticamente con el número de sitios de unión de oligosacáridos N-ligados. En estos estudios, la interrupción de solo una de las tres secuencias para la N-glucosilación provocó una disminución drástica en la expresión de los receptores en la superficie celular, en ese orden de ideas, la eliminación de todas las secuencias de glucosilación mostró que una gran proporción del receptor AT₁ no glucosilado permaneció atrapado en el retículo endoplásmico o se acumuló dentro de un compartimiento perinuclear. Como se muestra en el presente estudio, la reducción de la expresión del receptor AT₁ suprarrenal y renal diabético por los tratamientos con ajo se correlacionó directamente con un cambio de formas de receptor totalmente glucosiladas sobreexpresadas a formas subexpresadas parcialmente o no glucosiladas del receptor AT₁. Esto, a su vez, sugiere que los mecanismos de N-glucosilación postraduccionales del polipéptido del receptor AT₁ pueden ser dirigidos selectivamente por los constituyentes del ajo para modular la tasa de expresión del receptor AT₁. Esta idea puede ser particularmente fortalecida por observaciones recientes que demuestran los potentes efectos anti-glicación de los constituyentes organosulfurados del ajo, sulfuro de dialilo, S-etilcisteína, S-alilcisteína y N-acetilcisteína (46).

Otro mecanismo potencial para la nefroprotección de la alicina podría incluir sus propiedades de eliminación de radicales libres, incluso en la enfermedad renal crónica, así como un efecto inhibitorio sobre la actividad de la enzima convertidora de angiotensinógeno (ECA), que ya se ha informado para los extractos de ajo en ratas normales y diabéticas (45).

Finalmente, aunque la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos considera que el ajo es seguro para los humanos, puede inducir agitación gástrica, especialmente si las personas sensibles lo ingieren en dosis altas. Para evaluar la seguridad del ajo, se realizaron ensayos controlados aleatorios; efectos secundarios como insomnio, vómitos, acidez estomacal, mareos, diarrea, taquicardia, náuseas, hinchazón, sofocos, dolor de cabeza, hipotensión ortostática leve, sudoración, olor corporal desagradable y flatulencia fueron observados. La ingestión de ajo crudo en altas dosis con el estómago vacío puede inducir cambios en la flora intestinal, flatulencia y malestar gastrointestinal (41).



► Figura 3.

Interacción farmacológica entre el ajo y los receptores de angiotensina II.

Apio (*Apium graveolens*)

El apio es una hierba común y ampliamente cultivada. Sus tallos principalmente han demostrado tener efectos en enfermedades como la epilepsia, la hiperlipidemia, la hipertensión y alteraciones de la memoria; por otro lado, sus semillas se utilizan para el manejo de la bronquitis, el asma, las enfermedades que comprometen el hígado y el bazo (47).

En un ensayo *in vitro*, donde se estudió el efecto inhibitorio de la ECA de ocho plantas comestibles tailandesas, se demostró que el extracto metanólico de la especie *Apium graveolens* mostró el mayor porcentaje de actividad inhibitoria de esta enzima; posteriormente, de esta fracción se aislaron 9 metabólicos secundarios, de los cuales el junipediol A 8-O- β -d-glucósido mostró un mayor efecto inhibitorio de la ECA. Sin embargo, en este estudio cuando

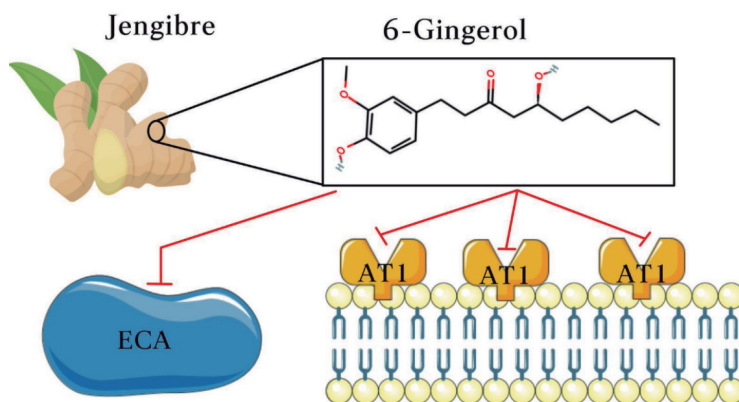
se comparó la concentración inhibitoria 50 de esta molécula con respecto a la del Captopril, se evidenció que requiere de mayores concentraciones para lograr el mismo efecto alcanzado por el Captopril (48).

Teniendo en cuenta lo anterior, existe la posibilidad de que se presente un efecto sinérgico de sumación al consumir simultáneamente Apio con un IECA. Se requieren estudios *in vivo* para evidenciar esta interacción.

Jengibre (*Zingiber officinale*)

El Jengibre es un ingrediente culinario muy utilizado y a su vez tiene una larga historia de uso tradicional; dado que ha sido reconocido por sus múltiples actividades biológicas, entre ellas: hipotensora, antioxidante, hipocolesterolemia, antiinflamatoria, antimicrobiana, anticancerígena, antiagregante plaquetario, hipoglucemiante, protectora cardiovascular, neuroprotectora, protectora respiratoria, antidiabética, quimiopreventiva, antiobesidad, antiemético, antináuseas. Dentro de sus componentes bioactivos se incluyen el betacaroteno, gingerdiol, gingerol, gingerdiona, ácido cafeico, capsaicina y curcumina (44).

Con respecto a la interacción con el sistema renina angiotensina, se han encontrado distintas interacciones principalmente en la farmacodinamia, tales como la reducción de la actividad de la ECA y el antagonismo del receptor de angiotensina II tipo 1; tales efectos se atribuyen principalmente al (6)-shogaol y (6)-gingerol (44).



► **Figura 4.**

Efecto del Jengibre sobre los receptores AT1 Angiotensina II.

El papel de las plantas con alto contenido de Flavonoides en las Interacciones farmacológicas con los IECAS o ARA II

Para comprender la forma en la que los flavonoides interactúan con los IECAS o los ARA II, debemos recordar el papel de dos sistemas enzimáticos muy importantes en la farmacocinética de los mismos, entre esos está: en primer lugar, el complejo de citocromo P450 (CYP), el cual es una superfamilia de enzimas metabólicas con un cofactor hemo como componente catalítico. La CYP corresponde al grupo enzimático de fase I más común e importante, y está involucrada en el metabolismo de varios xenobióticos y compuestos endógenos. Aproximadamente el 75% de los fármacos terapéuticos clínicos experimentan un metabolismo oxidativo mediado por enzimas del CYP (49).

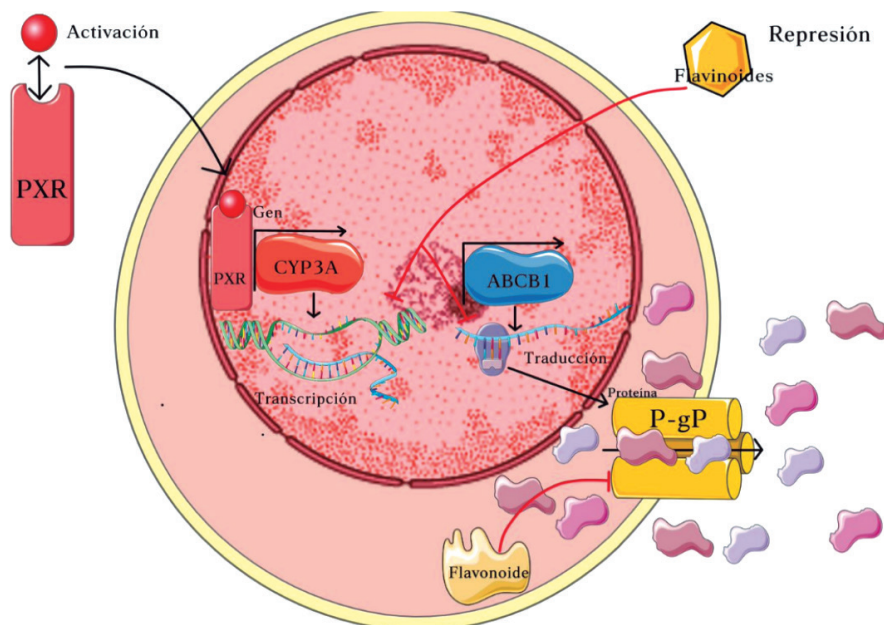
La función principal de CYP es transformar xenobióticos poco solubles (lipófilos) en metabolitos solubles en agua (hidrofílicos) para acelerar la excreción urinaria de los mismos (50). Una vez que una enzima CYP se combina con cierto compuesto xenobiótico, su actividad catalítica puede disminuir, lo que desencadenará interacciones farmacológicas cuando se coadministra con sustratos de la misma enzima (49).

Dentro de este complejo enzimático, la isoforma CYP2C9 se considera una de las enzimas CYP más abundantes y significativas, y representa aproximadamente el 20% del contenido total de CYP hepático. Aproximadamente el 15% de los medicamentos clínicos, incluida la S-Warfarina, diclofenaco, tolbutamida, celecoxib, losartán, diazepam y fenitoína son metabolizados principalmente por CYP2C9; en particular, esta isoenzima es altamente polimórfica, y CYP2C9 1, CYP2C9 2, CYP2C9 3 han sido identificados como las variantes alélicas primarias que pueden tener impactos funcionales en la especificidad del sustrato y la actividad catalítica hasta cierto punto (49).

En segundo lugar, se recalca la importancia de la glucoproteína P (P-gp), la cual es una proteína codificada por el gen *abcb1* (resistencia a múltiples fármacos 1 o MDR1), que pertenece al grupo de genes transportadores del casete de unión de adenosina-trifosfato (ABC). Es una proteína de membrana cuya función es proteger las células mediante la expulsión de sustancias tóxicas desconocidas. P-gp también contiene múltiples sitios de unión para xenobióticos (incluidos los fármacos) y es capaz de unirse simultáneamente a múltiples sustratos en sitios de unión superpuestos (50).

Este transportador está altamente expresado en tejidos que tienen contacto directo con xenobióticos, como el epitelio del tracto gastrointestinal, el túbulo renal proximal, los bronquios pulmonares, la superficie canalicular de los hepatocitos y la superficie de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica. Dado la importancia de la P-gp en el transporte y excreción de fármacos, la administración concomitante de cualquier fármaco, alimento y/o hierba medicinal que modifique la expresión y actividad de la P-gp puede tener importantes consecuencias farmacológicas en cuanto a la concentración y biodisponibilidad de los fármacos administrados (50).

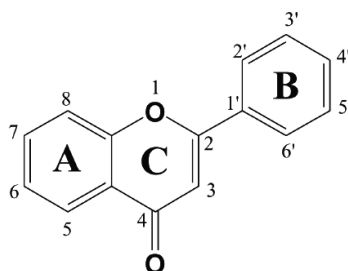
La activación de la expresión génica de la P-gp, puede darse por diversos mecanismos, uno de los más descritos es mediante fotoquímicos (FQ), por ejemplo, la hiperforina puede actuar como ligando de PXR (factor de transcripción), cuando este complejo se transloca al núcleo se inicia la transcripción de genes diana como CYP3A y ABCB1, los cual son fundamentales en la creación de las proteínas CYP3A y P-gP, respectivamente. Por el contrario, los FQ como los flavonoides, disminuyen los niveles de ARNm de CYP3A y de ABCB1, en consecuencia, se reduce la transcripción de los mismos (50). Tal como se ilustra en la Figura 5.



► **Figura 5.**

Aumento y disminución del CYP3A y de la glucoproteína P-gP.

Por otra parte, los flavonoides también tienen la propiedad de interferir con la función de CYP_{3A} como de P-gP, pues se ha reportado que estos compuestos son capaces de interactuar directamente a través de la unión de hidroxilos ubicados en los carbonos C₇, C₅ y C₄ al grupo hemo del sitio catalítico de CYP_{3A}. Estos enlaces pueden ser competitivos y/o no competitivos. Asimismo, el mecanismo de inhibición de P-gp es similar al del citocromo, en el que los hidroxilos de los flavonoides ubicados en los carbonos C₅ y C₇ del anillo A se unen al sitio de unión que lleva a cabo la actividad de transporte (49, 50). Ver Figura 6.



► **Figura 6.**

Estructura básica de los flavonoides. Adaptado de: Liu W, Feng Y, Yu S, Fan Z, Li X, Li J, Yin H. The Flavonoid Biosynthesis Network in Plants. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 26;22(23):12824. doi: 10.3390/ijms222312824. PMID: 34884627; PMCID: PMC8657439.

Aunado a lo anterior, la literatura ha reportado que existen propiedades químicas en la estructura de los flavonoides que aumentan o disminuyen el potencial inhibitorio de estos compuestos con respecto a la CYP_{2C9}: primero, se conoce que los valores de IC₅₀ de los flavonoides aumentan conforme al número de grupos hidroxilos en el anillo B, lo cual significa que la potencia inhibitoria de las moléculas disminuye junto con el aumento en el número de grupos hidroxilo unidos al anillo B. Segundo, en moléculas con una estructura similar, la introducción de grupos metoxilo en el anillo B también mejora significativamente la capacidad de inhibir CYP_{2C9}, pues al agregar mayor número de grupo metoxilo, la orientación de las moléculas cambia de tal forma que el anillo B esté más cerca del sitio activo de CYP_{2C9}. Finalmente, un doble enlace en el anillo C entre las posiciones 2 y 3 juegan un papel

importante en la definición del potencial de inhibición de los flavonoides; ya que la presencia de un doble enlace provoca una geometría plana en lugar de una geometría inclinada, lo que contribuye a la orientación y la energía de unión de la molécula en el sitio activo de la enzima (49).

Todo lo anteriormente mencionado se puede ejemplificar con uno de los Flavonoides más estudiados como lo es la Quercetina, compuesto que ha demostrado disminuir la estabilidad metabólica de Losartán al inhibir la actividad de la isoenzima CYP2C9 (51). Sin embargo, la Quercetina es solo un ejemplo, pues se ha reportado ampliamente que casi todos los flavonoides investigados son capaces de inhibir reversiblemente el CYP2C9. Entre estos, la apigenina, la crisina, la luteolina, la escutellareína, la baicaleína, la wogonina, la fisetina y la morina actuaron como inhibidores competitivos, lo que indica que podrían unirse a un sitio de unión al sustrato cercano al hemo de CYP2C9. Sin embargo, los inhibidores no competitivos morusina, miricetina y (-)-catequina-3-O-galato podrían ocupar un sitio lejos del hemo CYP2C9 y sufrir otras interacciones que deben investigarse más a fondo mediante estudios de simulación de acoplamiento (49). Por otra parte, la quercetina también ha demostrado aumentar la biodisponibilidad tanto de Losartán como de Valsartán al inhibir la actividad de P-gp (49, 52).

Por otro lado, existe evidencia de que los Flavonoides no solo interactúan en la farmacocinética de estas moléculas, sino que también pueden tener propiedades inhibitorias de la ECA (53). En un estudio donde se evaluó la relación estructura-actividad de la inhibición de la actividad de la ACE por parte de los flavonoides, se observó que la combinación de subestructuras en el esqueleto de flavonoides, incluido el grupo catecol en el anillo B, el doble enlace entre C₂ y C₃ en el anillo C y el grupo cetona en C₄ en el anillo C, aumentan la actividad de inhibición de la ECA de los flavonoides(54).

Finalmente, pero no menos importante, recalamos la importancia de los ácidos fenólicos en las plantas, pues han demostrado tener efectos inhibitorios sobre la ECA; esta propiedad se puede atribuir a sus grupos funcionales (incluidos los grupos carboxilo e hidroxilo) ya que estos tienen la capacidad de formar interacciones carga-carga con el ion zinc presente en el sitio activo de ECA, a través del átomo de oxígeno de su resto carboxilato; y su interacción con los residuos de aminoácidos en el sitio activo de ECA, para dar un

complejo estable entre la molécula de ácido fenólico y ECA. Concluyendo así que la actividad inhibidora de la ECA de los ácidos fenólicos puede deberse al efecto de esta interacción con el ion zinc y la posterior estabilización por otras interacciones con los aminoácidos en el sitio activo (53).

Dentro de las plantas que se distribuyen en Colombia que contienen mayor cantidad de Flavonoides encontramos:

1. **Quercetina:** Granada (*Punica granatum*), Flor de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa*), Moringa (*Moringa oleífera*), Jengibre (*Zingiber officinale*), Cebolla (*Allium cepa*), Cacao (*Theobroma cacao*), Tomillo (*Thymus saturoides*), Guayaba (*Psidium guajava*), Valeriana (*Valeriana officinalis*), Hinojo (*Foeniculum vulgare*) (50).
2. **Miricetina:** Flor de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa*), fresa (*Fragaria spp.*), espinaca (*Spinaceae oleraceae*), coliflor (*Brassica oleraceae*). Otros: vino tinto, cítricos, col rizada, puerros, brócoli, arándanos, jugos de arándanos (50).
3. **Apigenina:** Carambola (*Averrhoa carambola*), Cacao (*Theobroma cacao*), Granada (*Punica granatum*), Tomillo (*Thymus saturoides*), Manzanilla (*Matricaria chamomilla*), Cebolla (*Allium cepa*). Otros: perejil, apio, naranjas, maíz, arroz, té, brotes de trigo, algunas gramíneas (50).
4. **Luteolina:** Cacao (*Theobroma cacao*), Granada (*Punica granatum*), Apio (*Apium graveolens*), Perejil (*Petroselinum crispum*), Brócoli (*Brassica oleracea*), Tomillo (*Thymus saturoides*), Cebolla (*Allium cepa*). Otros: zanahorias, pimientos, coles y cáscaras de manzana (50).

Sin embargo, no todas las plantas anteriormente mencionadas han sido estudiadas mediante estudios preclínicos y clínicos. En seguida, se ejemplifican algunas plantas que comparten alguno de los principios activos anteriormente mencionados:

Cebolla (*Allium cepa*)

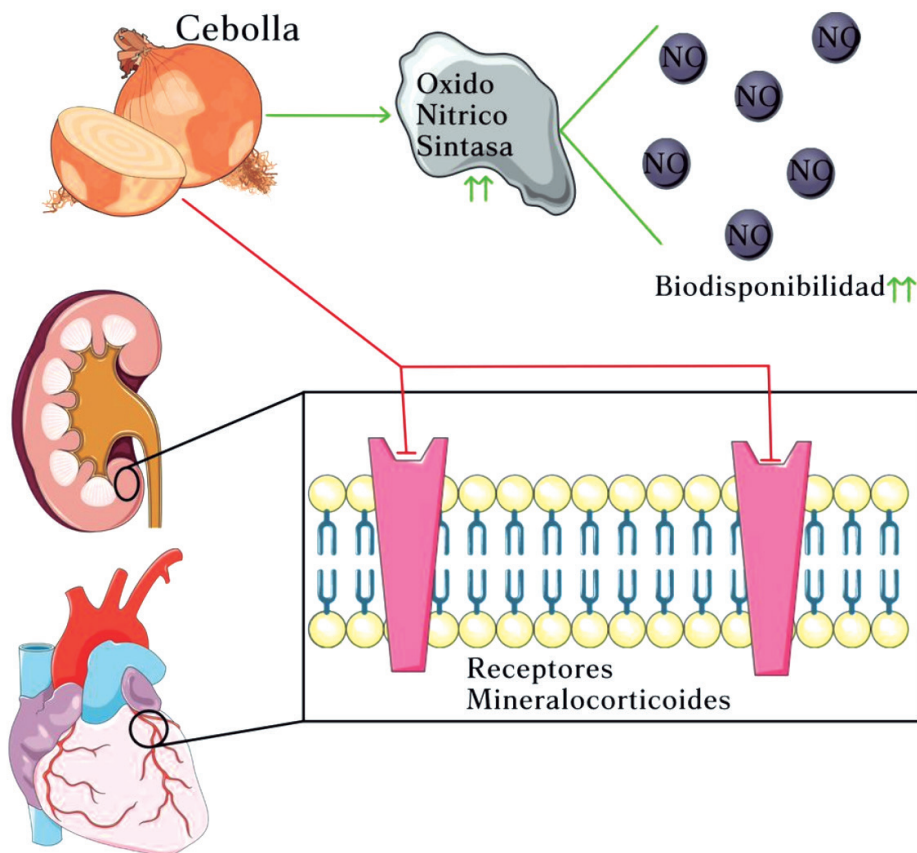
La cebolla, o *Allium cepa*, es una de las plantas condimentarias más importantes cultivadas y consumidas en todo el mundo. Esta planta tiene múltiples usos, dentro de los cuales se destaca el manejo de las enfermedades respiratorias tales como la bronquitis y el asma dado su propiedad antiinflamatoria, y el

tratamiento de las heridas ulcerosas o las cicatrices queloides; también tiene un papel en el cuidado de la salud cardiovascular por su componente anti-lipemiente, antitrombótico, antihipertensivo e hipoglucemiante; incluso se está investigando como una planta que puede intervenir en enfermedades oncológicas (55).

Esta planta contiene una gran variedad de componentes bioactivos, dentro de los cuales se destacan los flavonoides como la quercetina, la apigenina, la rutina, la miricetina, el kaempferol, la catequina, el resveratrol, el epigallocatecol-3-galato, la luteolina y la genisteína, que como ya habíamos mencionados anteriormente tiene un papel importante en la absorción del Losartán por su efecto inhibitorio de la P-gp, en el metabolismo de este fármaco y el Irbesartán por su efecto inhibitorio de la CYP2C9 y en la interacción aditiva que ocurre con los IECAS por su efecto inhibitorio de la ECA (49, 50, 53).

No obstante, algunos de estos flavonoides no solo poseen las características anteriores sino que también tienen un efecto de potenciación en las moléculas que intervienen con el sistema renina Angiotensina aldosterona, dado que, por ejemplo la rutina exhibe una propiedad antagonista del receptor mineralocorticoide (56), en contraste con la luteolina que está implicada en la regulación a la baja de este mismo receptor (57) y por último, la genisteína quien también ha demostrado su capacidad de aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico y la actividad de la óxido nítrico sintasa (55).

La cebolla también se compone de compuestos organosulfúricos como la alicina (55), en quien previamente ya habíamos explicado que tiene la capacidad de inhibición de la ECA y del receptor AT₁, tal cual como ocurría con el ajo (45). Esta propiedad se demuestra en el siguiente estudio *in vivo* en donde se evidenció una disminución significativa en la actividad de la ECA en los grupos diabéticos alimentados con fenogreco, cebolla y fenogreco + cebolla en comparación con las ratas de control diabéticas; por otro lado, el fenogreco y la cebolla en la dieta contrarrestaron parcialmente la expresión de la ECA y AT₁ en el tejido renal, mientras que la alimentación de fenogreco + cebolla en ratas diabéticas reguló al máximo la proteína y la expresión de su ARNm (58).



► **Figura 7.**

Antagonismo de la rutina de la cebolla sobre los receptores mineralocorticoides y la genisteína de la cebolla como inductor de la producción de Óxido nítrico.

Alcachofa (*Cynara scolymus*)

Cynara scolymus, comúnmente conocida como alcachofa, es una antigua especie de planta perenne de la familia Asteraceae y nativa de la cuenca del Mediterráneo, incluyendo el norte de África y el sur de Europa, que hoy en día se cultiva ampliamente en todo el mundo. La alcachofa tiene un alto valor nutricional debido a su contenido particularmente alto de compuestos fenólicos bioactivos como los derivados cafeoilquímicos y flavonoides como la apigenina y la luteolina. Además, se han informado cantidades sustanciales

de inulina, fibras y minerales. Las hojas secas y los extractos de alcachofa se han utilizado por sus actividades antioxidantes, prebióticas y probióticas, así como por sus efectos hipoglucemiantes, hepatoprotectores, antihipertensivos y anti ateroscleróticos (59).

Tal como ocurre con las anteriores hierbas medicinales, se cree que el efecto antihipertensivo de la Alcachofa proviene de su alto contenido de flavonoides como se expone en la siguiente investigación, donde se evaluó la actividad inhibitoria de la ECA en los extractos hidroalcohólicos de 25 plantas mediante método espectrofotométrico y se encontró que la mejor actividad se encontró en *Cynara scolymus*, por su mayor cantidad de flavonoides (60).

Por otra parte, se han venido realizando diferentes investigaciones sobre los sustratos de esta planta como posibles nuevas moléculas, por ejemplo: los hidrolizados de caseína obtenidos del extracto de la flor de la alcachofa demostraron una potente actividad inhibidora de la ECA *in vitro*, superior a la observada en otros estudios. Esto podría deberse a la mayor acción proteolítica de las proteinasas aspárticas presentes en la flor, las cuales produjeron un mayor número de péptidos, la mayoría hidrofóbicos, propiedad sumamente propicia dado que la ECA tiene una mayor afinidad por los sustratos inhibidores o competitivos que contienen residuos de aminoácidos hidrofóbicos (61).

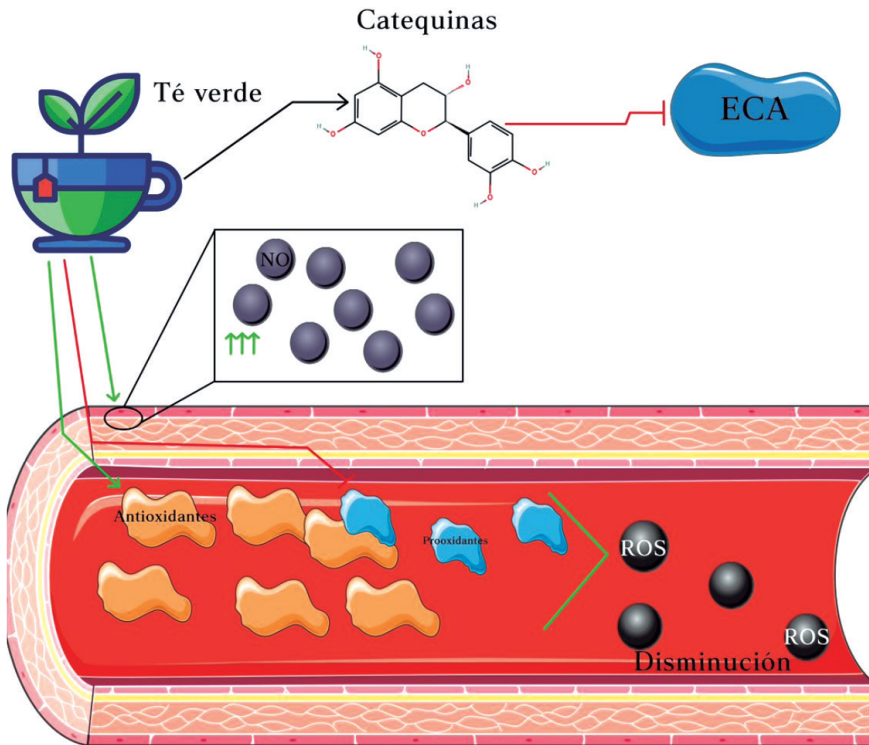
Té verde (*Camellia sinensis*)

El té es la bebida natural más consumida en todo el mundo y se produce con las hojas jóvenes y los brotes de la planta *Camellia sinensis*. El creciente atractivo mundial del té se atribuye en parte a sus beneficios para la salud, como la actividad antiinflamatoria, anticancerígena, antialérgica, antihipertensiva, antiobesidad y anti-SARS-CoV-2. Las múltiples ventajas de una ingesta saludable de té están relacionadas con sus sustancias bioactivas, como los polifenoles del té, los flavonoides (catequinas), los aminoácidos (teanina), los alcaloides (cafeína), las antocianinas, las proantocianidinas, compuestos que se producen a través de vías metabólicas secundarias (62).

Los principales flavonoides del té son las catequinas, de las cuales se incluye la epicatequina-3-galato, molécula que ha demostrado su potencial para inhibir la enzima convertidora de angiotensina, efecto que se ha demostrado clínicamente pues se reporta en la literatura que el consumo del extracto de

té negro durante 7 días regulares tuvo un efecto de disminución en la presión arterial sistólica (44).

Por otro lado, también se ha visto que el té puede reducir la presión arterial por diferentes mecanismos antioxidantes, tales como el aumento en la producción de óxido nítrico y el control sobre la producción de especies reactivas del oxígeno al incrementar el nivel sérico de enzimas antioxidantes y reducir las enzimas prooxidantes (44).



► Figura 8.

Las catequinas del Té verde inhiben la ECA y aumentan la producción de óxido nítrico.

Albahaca Blanca (*Ocimum basilicum*)

Ocimum basilicum, o también conocida como la albahaca blanca, se utiliza en la medicina tradicional para tratar los efectos crónicos relacionados con el

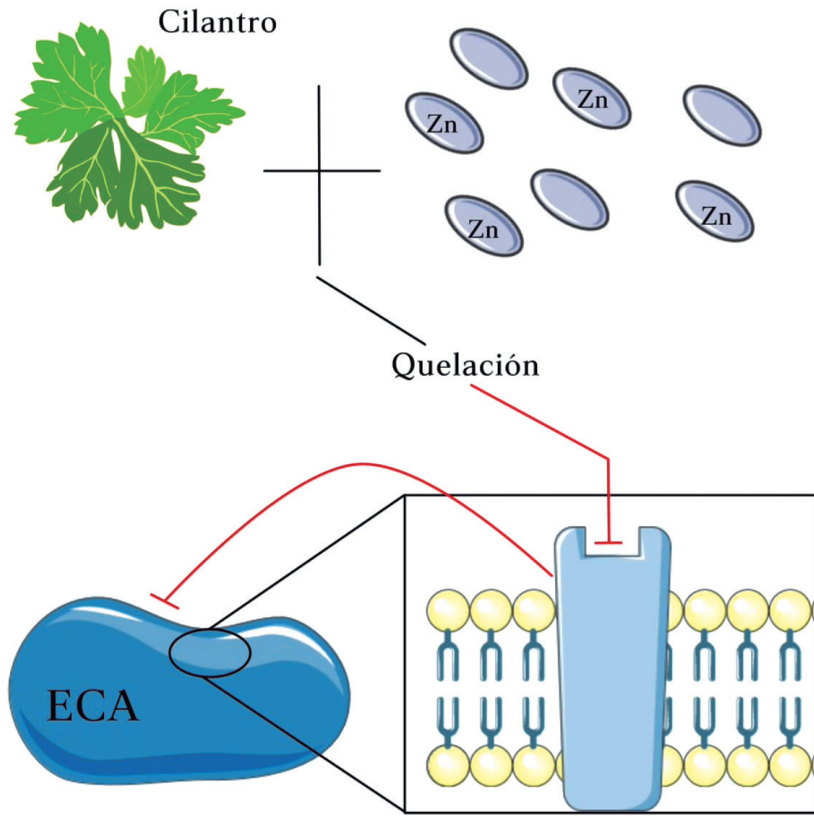
sistema cardiovascular, en particular la hipertensión y la enfermedad coronaria, por lo cual su uso ha sido asociado con una reducción de la morbilidad cardiovascular (63). Los principales flavonoides en albahaca blanca fueron la rutina, la quercetina y la quercitrina; los principales ácidos fenólicos fueron los ácidos cafeico, clorogénico y gálico (53). Su potencia antihipertensiva se ha atribuido principalmente a su componente flavonoide, efecto que incluso se ha demostrado clínicamente (63).

Cilantro (*Coriandrum sativum*)

El cilantro, cuyo nombre científico es *Coriandrum sativum* L, pertenece a la familia Apiaceae; es un alimento funcional importante que se usa tradicionalmente por sus beneficios medicinales, donde se incluyen efectos antioxidantes, antihipertensivos, hipolipemiantes y analgésicos. *Coriandrum sativum*, al ser un tesoro de compuestos bioactivos, puede aportar su excepcional potencial farmacéutico para combatir las enfermedades cardiovasculares (64). La pinocembrina, la apigenina, la quercetina y la rutina son los flavonoides más encontrados en esta planta (64).

Sin ser la excepción, al cilantro también se le reconoce sus mecanismos antihipertensivos mediados por los flavonoides, por ejemplo, en un estudio *in vitro*, se demostró que la fracción de flavonoides de *Coriandrum sativum* mostró el mayor porcentaje inhibición de la ECA ($81,4 \pm 0,48\%$), mientras que el potencial de la fracción de taninos fue menor ($2,3 \pm 0,64\%$); incluso, cuando se comparó la fracción rica en flavonoides con Captopril, se encontró que la fracción parcialmente purificada de flavonoide y Captopril mostraron un potencial de inhibición de la ECA casi igual a $50 \mu\text{g/mL}$, pero los flavonoides mostraron un potencial de inhibición de la ECA más alto en todas las demás concentraciones estudiadas que la droga sintética estándar (64).

En este estudio también mostraron que dichos flavonoides interactúan con la ECA a través de la quelación con iones de zinc presentes en el sitio activo de la ECA. Y, por otro lado, se recalcó la importancia que tienen los grupos funcionales de los flavonoides, ya que pueden formar puentes de hidrógeno con los aminoácidos cercanos al sitio activo (64).



► **Figura 9.**

Quelación del Captopril por parte de los flavonoides del cilantro.

Plantas que interfieren con el mecanismo mediado por la Bradicinina de los IECAS

Los AINE (antiinflamatorios no esteroides) actúan bloqueando la COX (ciclooxigenasa), de dicha enzima existen dos isoformas, la COX₁, que es constitutiva y se encarga de la producción de prostaglandinas, que son fundamentales para el mantenimiento del flujo sanguíneo a los tejidos y el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal; mientras que la COX₂ es una enzima inducible, que actúa en respuesta a estímulos lesivos y genera inflamación (65).

Los AINE pueden aumentar la presión arterial por diferentes mecanismos, en primer lugar, debido a que inhiben la síntesis de las prostaglandinas vasodi-

latadoras E2 e I2, por lo que prima el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II, la endotelina y las catecolaminas. En segundo lugar, debido a la acumulación de sustratos de la COX y la derivación de estos a la lipooxigenasa con la consecuente producción de leucotrienos C₄ y D₄, que son vasoconstrictores y; en tercer lugar, a causa de la modificación del flujo sanguíneo renal y la consecuente retención de sodio y líquidos (66).

Por las razones descritas, los AINES son medicamentos parcialmente contraindicados, en pacientes hipertensos cuyo tratamiento farmacológico se realice con fármacos que inhiben el eje renina-angiotensina-aldosterona, ya que su uso conjunto podría conllevar a un fracaso terapéutico de los últimos además de un riesgo incrementado de insuficiencia renal e hiperpotasemia (66).

En la misma línea, existen algunas especies vegetales que contienen principios activos capaces de inhibir la COX₂, por tanto, al igual que los AINE, podrían aumentar el riesgo de que se presenten los efectos adversos anteriormente mencionados. Algunas de las plantas medicinales que presentan dichas características son:

Granada (*Púnica granatum*)

La granada (*Punica granatum*) es una fruta antigua originaria de Asia Central en regiones que se extienden desde Irán y Turkmenistán hasta el norte de la India, así como en el área del Mediterráneo y Medio Oriente (67). Esta especie también ha sido introducida en otros continentes como América y África. La parte más utilizada de esta planta es la fruta, la cual se usa principalmente para hornear, cocinar y producir bebidas (68).

Por otro lado, esta fruta se ha utilizado tradicionalmente en la medicina popular debido a sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes, neuroprotectores y en el manejo de patologías cardiovasculares en los cuales se resalta el tratamiento de la hipertensión (68).

Dentro de los principios activos de la granada que tienen un efecto antihipertensivo se incluyen: las antocianinas; dentro de las cuales se encuentran delfinidina 3-glucósido, delfinidina 3,5-diglucósido, pelargonidina 3-glucósido, pelargonidina 3,5-diglucósido, cianidina 3-glucósido y cianidina 3,5-diglucósido; sustancias a las que a su vez se les atribuyen los colores característicos de los frutos de granada (67).

Por otra parte, esta planta se compone de otro tipo de sustancias que se distribuyen en diferentes proporciones, por ejemplo, las semillas de granada contienen diferentes ácidos grasos siendo el ácido púnicico el más representado, sin embargo, los flavol-3-oles, los glucósidos de flavonoides, los ácidos fenólicos y los taninos hidrolizables representan los principales compuestos fenólicos en los residuos de las semillas de granada; en contraste, a nivel de la cáscara de granada, el ácido gálico es el componente fenólico principal, mientras que el kaempferol-3-O-glucósido es el flavonoide más representado (67). Los triterpenoides, el ácido oleanólico y el ácido ursólico están presentes en la flor de granada (67).

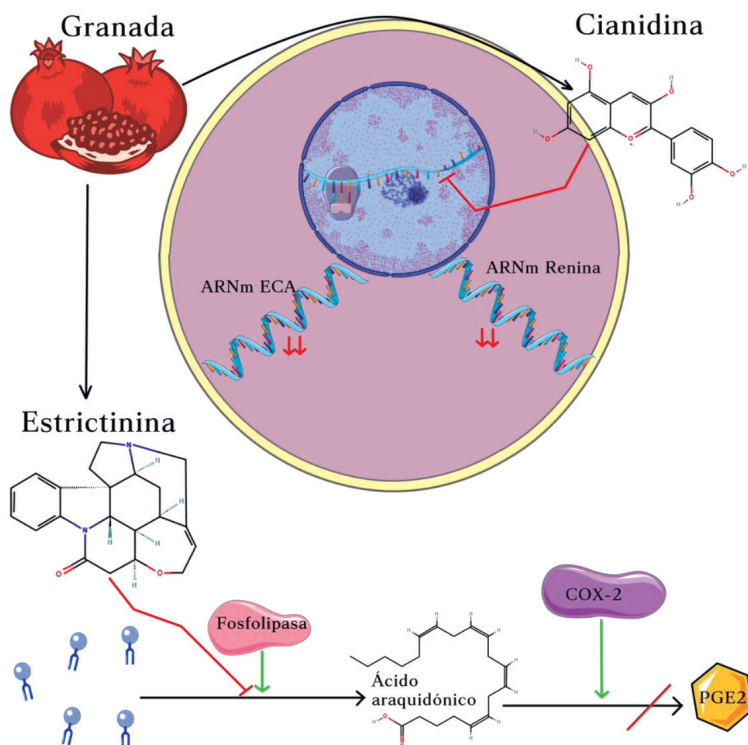
Dentro de las moléculas anteriormente mencionadas, tanto la delfinidina y cianidina son compuestos activos que intervienen con la regulación del sistema renina angiotensina aldosterona. Por ejemplo, en un estudio *in vitro* donde se comparó la actividad inhibitoria de la cianidina y la delfinidina, en comparación con Captopril, se encontró que dichos compuestos inhiben la señalización del sistema renina angiotensina aldosterona por los siguientes mecanismos: primero, tiene un componente inhibitorio de la ECA; segundo, estas moléculas redujeron la expresión de su ARNm y en consecuencia, la producción de esta proteína; por último, estas antocianinas indujeron la regulación a la baja de la expresión del ARNm de la renina (69).

La actividad inhibitoria de la ECA observada, de las antocianinas, *in vitro* podría explicarse por sus capacidades quelantes de metales. También se sugirió que la estructura plana rígida de las moléculas de antocianina es importante en la inhibición de la ECA. Sin embargo, los mecanismos por los cuales tanto la cianidina como la delfinidina disminuyen los niveles de ARNm de ECA y renina, requieren mayor investigación (69). Estos mecanismos de interacción planta-fármaco, se han evidenciado en estudios tanto en ratas como en humanos hipertensos, en donde se evidencia la disminución de las cifras tensionales con una administración prolongada de la granada (67).

Con relación a la interacción farmacocinética con algunos fármacos que se metabolizan por el complejo enzimático de la CYP450, principalmente por CYP2C9 tales como el Losartán y Telmisartán, y en menor medida por Val-sartán, se encontró que el ácido elágico presente en grandes concentraciones en esta planta tiene un efecto inhibitorio sobre muchas isoformas de la CYP incluida la isoforma CYP2C9 (70). Es importante aclarar que dicha interacción

no se ha estudiado con estos fármacos, y pudiese no ser tan significativo y tener una repercusión clínica como sucedió con el Flurbiprofeno, en donde no se afectó su depuración oral con la administración conjunta de este ácido (71).

Por último, pero no menos importante, se recalca la inhibición que tiene esta planta con la COX 2. Pues en estudios en ratas, se demostró que el suministro de granada disminuyó la conversión de ácido araquidónico y la prostaglandina E₂ (67), mecanismos a los cuales se les atribuye un factor antiinflamatorio, pero que a su vez repercute en la presión arterial y podría interferir en el segundo mecanismo de acción de los IECAS como anteriormente se había mencionado (72). Dicha interacción se ha encontrado principalmente en compuestos aislados de la granada tales como la punicalagina, granatina B, punicalina y estriictinina (72). Dicha interacción podría conducir a un fracaso terapéutico por parte de los IECAS. Se requieren estudios para corroborar esta interacción.



► **Figura 10.**

Efecto de los metabolitos de la granada sobre la expresión de renina y enzima convertidora de angiotensina y la disminución de la producción de PGE₂.

Manzanilla (*Matricaria recutita*)

La manzanilla es una conocida especie de planta medicinal de la familia Asteraceae y pertenece a un grupo importante de plantas medicinales cultivadas. Sus valores multiterapéuticos, cosméticos y nutricionales se han establecido a través de años de investigación y uso tradicional y científico (73). La palabra “manzanilla” proviene de dos palabras griegas, *Chemos* y *Melos*, que significan “manzana molida” por su olor a manzana (74). En Europa, se considera como una “cura de todo”, y en alemán, se conoce como “alleszutraut”, lo que significa que es capaz de cualquier cosa. La manzanilla generalmente es segura para el consumo y se consume como té o tónico (74). Se ha informado que la manzanilla tiene actividad antioxidante moderada, actividad antimicrobiana y actividad antiplaquetaria significativa *in vitro*; los estudios en modelos animales indican una potente acción antiinflamatoria, algunas actividades antimutagénicas y reductoras del colesterol, así como efectos antiespasmódicos y ansiolíticos (73).

Las aplicaciones biológicas de la manzanilla están relacionadas con sus componentes químicos. Los componentes activos están principalmente presentes en flores frescas o secas; por ello, las infusiones o los aceites esenciales se utilizan en preparados medicinales. La flor produce un máximo de 2% de aceite volátil, que alberga más de 120 constituyentes. Los principales constituyentes del aceite incluyen terpenoides, principalmente sesquiterpenos y α -bisabolol. Los componentes presentes en el aceite esencial, chamazuleno, α -bisabolol y *cis*- β -farneseno, son de naturaleza hidrofóbica. El chamazuleno no está presente de forma natural, pero se sabe que el proazuleno y la matricina presentes en las flores de manzanilla se degradan en chamazuleno durante los procesos de destilación al vapor. Otros componentes, como los flavonoides, las cumarinas y los ácidos fenólicos, son solubles en agua y, por lo tanto, ejercen efectos terapéuticos cuando la manzanilla se consume como té. Los principales flavonoides presentes son apigenina, quercetina, patuletina y luteolina en concentraciones de 16,8%, 9,9%, 6,5% y 1,9%, respectivamente, por supuesto nuevamente dependiendo de la especie y el cultivo. Las cumarinas presentes son la herniarina y la umbeliferona en concentración al 0,1%. Un autor afirmó

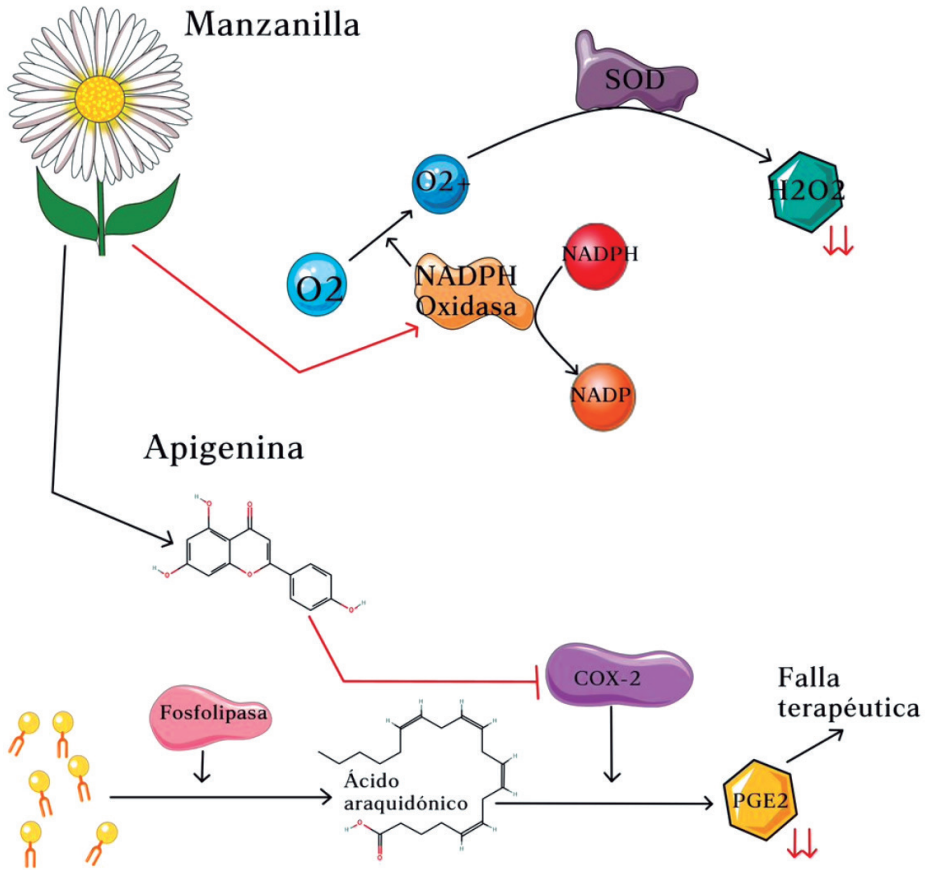
que las hojas también albergan componentes químicos como terpenoides, compuestos fenólicos, flavonoides, taninos y fitoesteroles (74).

Con respecto al efecto de este fármaco sobre la presión arterial, se conoce que tiene efecto inhibitorio sobre la enzima convertidora de angiotensina. E incluso dichos resultados se compararon con un agente antihipertensivo estándar, (el Captopril), y se encontró que la manzanilla era superior (74).

Dicha interacción se ha evidenciado *in vivo*, por ejemplo, en un estudio experimental y clínico realizado en humanos, se evidenció que hubo una disminución significativa dependiente de la dosis en la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca en comparación con sus valores basales en voluntarios humanos normotensos e hipertensos leves después de la administración oral de manzanilla, donde la actividad hipotensora más alta se registró 1,5 y 2 horas después de la administración (73).

Se cree que este mecanismo antihipertensivo se podría atribuir al contenido fenólico del extracto de manzanilla. Pues en el estudio mencionado anteriormente, el extracto de contenido fenólico mostró la actividad antihipertensiva más prometedora en este estudio en comparación con el extracto de alcohol y el aceite (73). Sin embargo, la inhibición de la actividad de la ECA no solo es uno de sus mecanismos de acción, pues se ha demostrado que la apigenina, uno de los flavonoides presentes en esta planta, actúa como un agente antihipertensivo a través de la modulación de la generación de especies reactivas de oxígeno dependiente de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato hidrógeno (NADPH) (74).

Por último, también se recalca el posible efecto inhibitorio de la COX₂, pues se ha informado una reducción del 50% en la prostaglandina E₂ en la presencia de este extracto (74). Lo que podría relacionarse con un fracaso terapéutico por parte de los IECAS. Se requieren estudios para corroborar dicha interacción.



► Figura 11.

La apigenina de la manzanilla regula la producción de especies reactivas de oxígeno y reduce la producción de PGE2.

Moringa (*Moringa oleifera*)

Moringa oleifera es una de las 13 especies del género *Moringa* que pertenece a la familia *Moringaceae*. Es un árbol subtropical originario de Asia y África. Se limita principalmente a los Sub-Himalayas, pero ahora se cultiva en todo el mundo debido a los beneficios en salud que ofrecen sus componentes (75).

Sus hojas y semillas tienen el mayor potencial farmacéutico, en términos de medicina tradicional, las personas usan las hojas de esta planta para el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas, enfermedades de la piel,

disfunción eréctil, y para el manejo de alguno de los componentes del síndrome metabólico tales como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus; a su vez, dado su alto contenido nutricional, también se utiliza para manejo de enfermedades carenciales como la anemia por deficiencia de hierro (75).

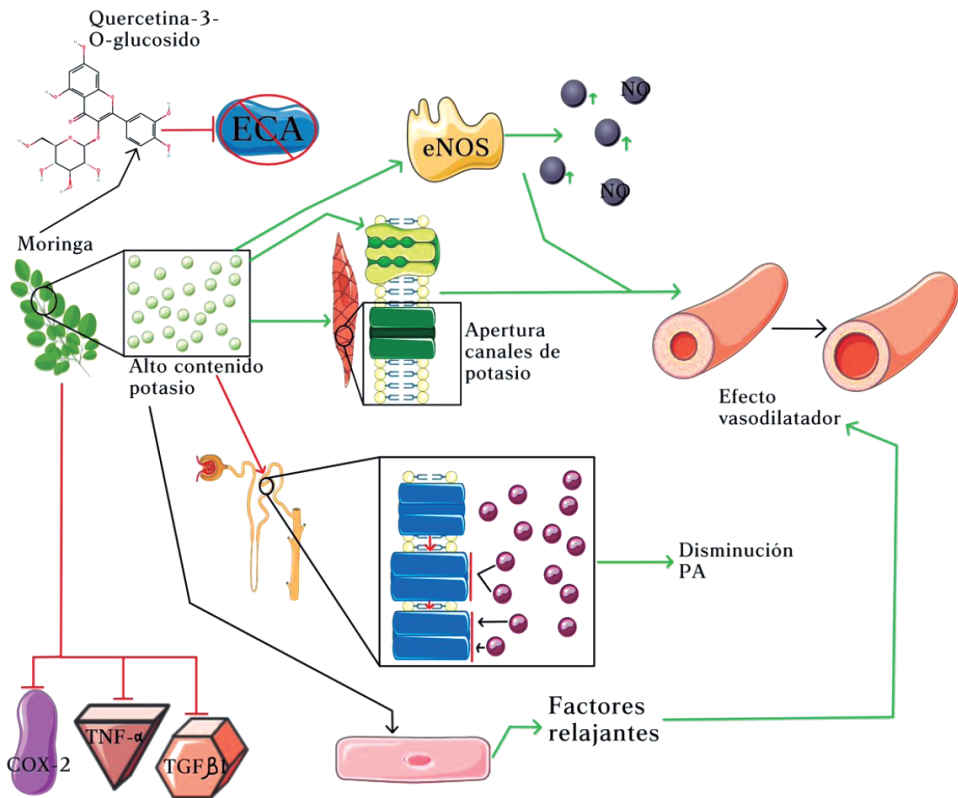
Con respecto a los mecanismos antihipertensivos de esta planta, en primer lugar, mencionaremos que, en estudios *in vitro*, se ha evidenciado que tiene actividad inhibidora de la ECA, y esta función es atribuible a dos compuestos hallados en el extracto de hojas de acetato de etilo, los cuales son: quercetina-3-O-glucósido y kaempferol-3-O-glucósido. Esta actividad inhibidora de la ECA de estos compuestos fue incluso mayor que la del Captopril que sirvió como control positivo; por otro lado, la administración de este extracto en ratas hipertensas mostró una disminución significativa de la presión arterial sistólica después de 4 semanas de tratamiento (75).

Sin embargo, el efecto antihipertensivo de esta planta no solo se puede atribuir a su efecto inhibitorio de la ECA, también se ha enfatizado en su potente efecto vasodilatador probablemente al inducir la liberación de factores relajantes derivados del endotelio, junto con mecanismos antioxidantes y la reducción de la presión arterial por la activación de la óxido nítrico sintasa 3 (eNOS), lo cual aumentó la disponibilidad de óxido nítrico con posterior efecto vasorrelajante en el endotelio (75).

Por otro lado, como se había mencionado anteriormente, esta planta tiene un alto contenido nutricional, sin embargo, en este apartado queremos hacer énfasis en el alto contenido de Potasio, se ha reportado que incluso es hasta 15 veces más que el que contienen los bananos (75); el aumento del potasio plasmático se asocia con la vasodilatación dependiente del endotelio a través de la estimulación de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa y la apertura de los canales de potasio en las células del músculo liso vascular y los receptores nerviosos adrenérgicos; además de este efecto vasodilatador, otros posibles mecanismos en los que se propone el potasio para reducir la presión arterial y mejorar los resultados vasculares incluyen la modulación de la sensibilidad de los barorreceptores, sensibilidad reducida a la vasoconstricción relacionada con las catecolaminas, sensibilidad mejorada a la insulina y disminución del estrés oxidativo y la inflamación (77). De igual forma, queremos hacer énfasis en que hay que tener en cuenta que tanto los diuréticos ahorradores de K^+ y los

suplementos de K^+ pueden exacerbar la hiperpotasemia inducida por el inhibidor de la ECA y los antagonistas de ARA II (27, 78).

Finalmente, debemos mencionar que la moringa tiene una interacción con la COX2, pues en un estudio *in vivo* donde se tuvo como objetivo investigar el efecto antiulceroso de las hojas de moringa y su extracto acuoso sobre las citocinas proinflamatorias y los mediadores inflamatorios en ratas ulcerativas, se encontró que las hojas de moringa y su extracto redujeron notablemente el índice de úlceras, el volumen gástrico y la acidez total; dado que ambos elementos provocaron la regulación a la baja de la expresión de los genes $TNF\alpha$, $TGF\beta_1$ y COX2 (65). Lo cual se traduce en que posiblemente podría disminuir el segundo mecanismo de los IECAS como se ha mencionado en el apartado anterior. Se requieren estudios para corroborar dicha interacción.



► **Figura 12.**

Mecanismos hipotensores de la moringa.

► **Tabla 1.**

Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y antagonistas del receptor de angiotensina 2 y la enzima convertidora de angiotensina.

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Losartán Valsartán	Flor de Jamaica	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Quercetina Miricetina	Inhibidor de P-gP	Aumento en la biodisponibilidad del fármaco
Captopril	Flor de Jamaica	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Desconocido	Formación de disulfuro mixto de Captopril -Glutatión	Disminución de la distribución del fármaco
Losartán - Irbesartan	Flor de Jamaica	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Quercetina Miricetina	Inhibidor de CYP2C9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECAS Y ARA II	Flor de Jamaica	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Cianidina-3- glucósido	Reducción de los niveles de ECA y Aldosterona	Efecto de potenciación
IECAS	Flor de Jamaica	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Cianidina-3- glucósido	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
IECAS	Flor de Jamaica	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Quercetina Eugenol	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
ARAI	Ajo	<i>Allium sativum</i>	Alicina	Inhibidor del receptor AT ₁	Efecto aditivo
ARAI	Ajo	<i>Allium sativum</i>	S-etil cisteína, S-alilcisteína, N acetilcisteína	Disminución de la expresión de los receptores AT ₁ por Disminución de la N-glicosilación de los precursores del receptor de AT ₁	Efecto de potenciación
IECAS	Ajo	<i>Allium sativum</i>	Alicina	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
Losartán Valsartán	Apio	<i>Apium graveolens</i>	Apigenina Luteolina	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Losartán - Irbesartán	Apio	<i>Apium graveolens</i>	Apigenina Luteolina	Inhibidor de CYP2A9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECA	Apio	<i>Apium graveolens</i>	Apigenina Luteolina	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
Losartán Valsartán	Jengibre	<i>Zingiber officinale</i>	Quercetina	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco
Losartán - Irbesartán	Jengibre	<i>Zingiber officinale</i>	Quercetina	Inhibidor de CYP2C9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECAS	Jengibre	<i>Zingiber officinale</i>	Quercetina	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
Losartán Valsartán	Cebolla	<i>Allium cepa</i>	Quercetina Apigenina Rutina Miricetina Kaempferol Catequina Resveratrol Epigallocatecol-3- galatoLuteolina Genisteína	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco
Losartán - Irbesartán	Cebolla	<i>Allium cepa</i>	Quercetina Apigenina Rutina Miricetina Kaempferol Catequina Resveratrol Epigallocatecol-3- galatoLuteolina Genisteína	Inhibidor de CYP2C9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECAS Y ARA II	Cebolla	<i>Allium cepa</i>	Rutina	Antagonista del receptor mineralocorticoide	Efecto de potenciación

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
IECAS Y ARA II	Cebolla	<i>Allium cepa</i>	Luteolina	Regulación a la baja del receptor mineralocorticoide	Efecto de potenciación
IECAS Y ARA II	Cebolla	<i>Allium cepa</i>	Genisteína	Aumento de la disponibilidad del óxido nítrico y Aumento de la actividad de la óxido nítrico sintasa	Efecto de potenciación
IECAS	Cebolla	<i>Allium cepa</i>	Quercetina Apigenina Rurtina Miricetina Kaempferol Catequina Resveratrol Epigallocatecol-3- galatoLuteolina Genisteína	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
ARA II	Cebolla	<i>Allium Cepa</i>	Alicina	Inhibidor del receptor AT ₁	Efecto aditivo
IECAS	Cebolla	<i>Allium Cepa</i>	Alicina	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
Losartán Valsartán	Alcachofa	<i>Cynara Scolymus</i>	Apigenina Luteolina	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco
Losartán- Irbesartán	Alcachofa	<i>Cynara Scolymus</i>	Apigenina Luteolina	Inhibidor de CYP _{2C9}	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECAS	Alcachofa	<i>Cynara Scolymus</i>	Proteasas aspárticas	Producción de péptidos hidrofóbicos inhibitorios de la ECA	Efecto aditivo
IECAS	Alcachofa	<i>Cynara Scolymus</i>	Apigenina Luteolina	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
IECAS Y ARA II	Alcachofa	<i>Cynara Scolymus</i>	Luteolina	Regulación a la baja del receptor mineralocorticoide	Efecto de potenciación
Losartán Valsartán	Té	<i>Camellia Sinensis</i>	Epicatequina-3- galato	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco
Losartán- Irbesartán	Té	<i>Camellia Sinensis</i>	Epicatequina-3- galato	Inhibidor de CYP2C9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECAS Y ARA II	Té	<i>Camellia Sinensis</i>	Desconocido	Aumento de la producción de óxido nítrico	Efecto de potenciación
IECAS	Té	<i>Camellia Sinensis</i>	Epicatequina-3- galato	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
Losartán Valsartán	Albaca Blanca	<i>Ocinum Basilicum</i>	Rutina Quercetina Quercetrina	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco
Losartán- Irbesartán	Albaca Blanca	<i>Ocinum Basilicum</i>	Rutina Quercetina Quercetrina	Inhibidor de CYP2C9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECAS	Albaca Blanca	<i>Ocinum Basilicum</i>	Ácido cafeico Ácido clorogénico Ácido gálico	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
IECAS	Albaca Blanca	<i>Ocinum Basilicum</i>	Rutina Quercetina Quercetrina	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
Losartán Valsartán	Cilantro	<i>Coriandrum sativum</i>	Pinoembrina Apigenina QuercetinaRutina	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco
Losartán- Irbesartán	Cilantro	<i>Coriandrum sativum</i>	Pinoembrina Apigenina QuercetinaRutina	Inhibidor de CYP2C9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
IECAS y ARA II	Cilantro	<i>Coriandrum sativum</i>	Rutina	Antagonista del receptor mineralocorticoide	Efecto de potenciación
IECAS	Cilantro	<i>Coriandrum sativum</i>	Pinocebrina Apigenina QuercetinaRutina	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
Losartán Valsartán	Granada	<i>Púnica Granatum</i>	kaempferol 3-O-glucósido	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco
Losartán- Irbesartán	Granada	<i>Púnica Granatum</i>	kaempferol 3-O-glucósido	Inhibidor de CYP2C9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECAS	Granada	<i>Púnica Granatum</i>	Delfinidina Cianidina	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
IECAS	Granada	<i>Púnica Granatum</i>	kaempferol 3-O-glucósido	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
IECAS Y ARAI	Granada	<i>Púnica Granatum</i>	Delfinidina Cianidina	Reducción de los niveles de ECA y Renina	Efecto de potenciación
Losartán Valsartán	Manzanilla	<i>Matricaria Recutita</i>	Apigenina Quercetina Patuletina Luteolina	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco
Losartán- Irbesartán	Manzanilla	<i>Matricaria Recutita</i>	Apigenina Quercetina Patuletina Luteolina	Inhibidor de CYP2C9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECAS	Manzanilla	<i>Matricaria Recutita</i>	Apigenina Quercetina Patuletina Luteolina	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
IECAS Y ARA II	Manzanilla	<i>Matricaria Recutita</i>	Luteolina	Regulación a la baja del receptor mineralocorticoide	Efecto de potenciación
Losartán Valsartán	Moringa	<i>Moringa Oleifera</i>	Quercetina Kaemferol	Inhibidor de P-gP	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Losartán- Irbesartán	Moringa	<i>Moringa Oleifera</i>	Quercetina Kaemferol	Inhibidor de CYP2C9	Disminución del metabolismo y eliminación del fármaco
IECAS Y ARA II	Moringa	<i>Moringa Oleifera</i>	Desconocido	Activación del óxido nitríco sintasa 3 (Aumento de niveles de óxido nitríco, con posterior efecto vasodilatador)	Efecto de potenciación
IECAS	Moringa	<i>Moringa Oleifera</i>	Quercetina Kaemferol	Inhibidor de la ECA	Efecto aditivo
IECAS Y ARA II	Moringa	<i>Moringa Oleifera</i>		Hiperkalemia (Efecto vasodilatador por varios mecanismos)	Efecto de potenciación

5.2 Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas son primera línea de tratamiento de diversas patologías, entre las que se encuentran: la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca, arritmias, angina, entre otras. Aunque inicialmente los calcioantagonistas se clasificaron en 4 familias, a saber: las dihidropiridinas, las fenilalquilaminas, las benzotiazepinas y las bencilimidazoliltetralinas, actualmente se han agrupado y diferenciado en 2 clases: las dihidropiridinas y las no dihidropiridinas.

El mecanismo de acción de ambos grupos consiste en disminuir la velocidad de entrada del calcio mediante la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L encontrados en músculo liso y cardiaco. La diferencia entre dihidropiridinas y no dihidropiridinas radica en que actúan proporcionalmente en distintos sitios anatómicos. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos se unen de manera alostérica principalmente a los canales de calcio inactivos, mientras que los no dihidropiridínicos se unen a los canales activos.

Teniendo en cuenta que el corazón mantiene un funcionamiento continuo y por tanto hay un mayor número de canales activos, cuando se busca un efecto inotrópico negativo y cronotrópico negativo, serán de elección los calcioantagonistas no dihidropiridínicos.

Por otra parte, a nivel del músculo liso vascular y el endotelio, los canales de calcio no se encuentran activos la mayor parte del tiempo, razón por la cual los calcioantagonistas dihidropiridínicos presentarán un efecto vasodilatador periférico. Entre algunos de estos medicamentos se encuentra: el nifedipino, el verapamilo y el diltiazem (79).

Los calcioantagonistas son moléculas altamente liposolubles razón por la cual, cuando son administrados por vía oral presentan una elevada absorción gastrointestinal, no obstante, presentan un metabolismo hepático significativo de primer paso, lo que reduce drásticamente su biodisponibilidad. Gracias a su valor de $pK_a < 4$, la mayoría de las dihidropiridinas liposolubles se encuentran en su forma no ionizada en el pH fisiológico, lo cual les permite pasar libremente a través de las membranas celulares, inclusive alcanzando a penetrar las barreras hematoencefálica y placentaria (80).

Los calcioantagonistas son absorbidos principalmente a nivel del yeyuno, y presentan una amplia distribución tisular donde se encuentran mayores concentraciones en hígado, riñón, pulmón y en menor medida SNC, músculo esquelético, y testículos. Cuando son administrados por vía oral, los efectos farmacológicos comienzan a partir de 15 a 45 minutos y alcanzan sus concentraciones máximas plasmáticas (Max) de 30 a 120 minutos después de la administración.

Los nuevos Calcioantagonistas (o de larga duración) como el amlodipino poseen un diferente perfil farmacocinético. Presentan una mejor biodisponibilidad (55-88%) debido a un menor efecto de metabolismo de primer paso, además de que presentan un pK_a de 8,6, lo cual lo hace básico e hidrosoluble, razón por la cual una vez en el compartimiento central, a un pH fisiológico, se encontrará principalmente en su forma ionizada, además de que presenta una lenta velocidad de asociación con sus receptores y un efecto vasodilatador de larga duración debido a que forma enlaces covalentes con los fosfolípidos de membrana. Se cree que dichas propiedades se deben a la presencia de una cadena lateral en posición 2 del anillo dihidropiridínico y una cadena lateral aminoetoximetilo (80).

Una vez los calcioantagonistas están en el torrente, se unen en gran proporción (80-98%) a proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa₁-glucoproteína ácida y en menor medida a la albumina y diversas lipoproteínas. Estas moléculas son metabolizadas casi en su totalidad por el hígado, principalmente a través de la isoenzima CYP_{3A} (el amlodipino utiliza el CYP_{3A5} para ser metabolizado); solo del 1 al 4% se elimina directamente por orina sin ser biotransformado. Acompañado de esto presentan un importante efecto de primer paso hepático de alrededor del 10-40%. Los dihidropiridínicos se deshidrogenan en un análogo piridinio, para luego ser hidrolizados u oxidados en sus grupos éster, siendo todos estos metabolitos inactivos.

Por otra parte, el diltiazem y el verapamilo presentan metabolitos activos. El diltiazem sufre O-de acetilación, N-desmetilación y posteriormente sulfo y glucoronido-conjugación. El principal metabolito del diltiazem es el desacetildiltiazem, el cual mantiene 40% del efecto vasodilatador y antiarrítmico. En cuanto al verapamilo, este se metaboliza en norverapamilo, el cual presenta 22% del efecto vasodilatador original.

Debido a su extensa biotransformación, los calcioantagonistas presentan una corta vida media que oscila entre 3 y 6 horas, sin embargo, en el caso del amlodipino, el cual presenta un menor metabolismo hepático, tiene una vida media más larga (35-45 horas), razón por la cual su administración se hace una vez por día (6).

Posterior a su biotransformación e inactivación los calcioantagonistas se excretan principalmente por vía renal. Además, fármacos como el amlodipino se eliminan por vía biliar, encontrando así que se excreta hasta en un 20% en las heces. A pesar de esto, los calcioantagonistas dihidropiridínicos no requieren ajustes en dosis en pacientes con insuficiencia renal grave, pues su excreción no se ve afectada por cambios en la velocidad de filtración glomerular, además de que sus metabolitos son inactivos. La única excepción a esta regla es el nimodipino, el cual genera metabolitos activos por lo que se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Por otro lado, fármacos como el verapamilo y el diltiazem que también se excretan principalmente por vía urinaria, tienden a acumularse en tratamientos crónicos o en pacientes con insuficiencia renal grave por lo que sí requieren un ajuste de dosis. Debido a su metabolismo hepático, los calcioantagonistas

requieren ajuste de dosis en caso de presentar disfunciones hepáticas. Otro motivo por el que también se requieren ajustes de dosis es en pacientes ancianos, debido a que presentan una disminución del efecto de primer paso hepático y a una reducción en el aclaramiento hepático del fármaco. Se ha encontrado que al comparar pacientes jóvenes (26-46 años) con ancianos (65-78 años), en estos últimos aumenta la biodisponibilidad oral, Cmax, AUC y la vida media de eliminación, por lo que la vida media de un fármaco como el nifedipino aumentaría de 4-6 horas en jóvenes a 7-9 horas en ancianos.

De igual manera el consumo concomitante con alimentos tiende a disminuir la velocidad de absorción de los calcioantagonistas, a excepción del amlodipino, los alimentos pueden modificar la velocidad de vaciamiento gástrico, el metabolismo intestinal de primer paso y provoca una disminución de su biodisponibilidad (80).

Los principales efectos de los calcioantagonistas consisten en aumento de la vasodilatación periférica, inotropismo negativo y efectos antiarrítmicos clásicos, sin embargo, la potencia y duración con que lo hagan dependerá del tipo de calcio antagonista, que por motivos prácticos se tomarán en cuenta algunos de los más utilizados, entre los que se encuentran el Verapamilo, Nifedipino y Diltiazem.

El Verapamilo fue el primer CA introducido y este se caracteriza por tener el efecto inotrópico negativo más fuerte de los 3 lo que en consecuencia puede llevar en pacientes con pobre función ventricular a una falla cardíaca asociada a disnea y edema pulmonar, secundario a la sobrecarga de volumen en las cavidades cardíacas por la pérdida del inotropismo lo que de manera retrógrada lleva al edema pulmonar. De igual manera ha sido ampliamente relacionado con casos de constipación gastrointestinal (25- 40%) secundario a una disminución en la motilidad colónica por similitudes en la unión a canales de calcio; sin embargo, su mecanismo de acción sigue siendo estudiado por resultados inconclusos, adicionalmente se conoce que puede generar prurito y eritema, hiperprolactinemia y galactorrea, alteración transitoria de la conciencia, edema de tobillos entre otros (81, 82).

Por otro lado, el nifedipino es aquel con la función vasodilatadora más marcada, lo que en ciertas ocasiones puede llevar a una respuesta exagerada del organismo mediante la activación del sistema simpático, lo que se traduce

en una taquicardia refleja y sensación de palpitaciones en el paciente, adicionalmente se ha asociado en mayor proporción que los demás CA a cefaleas de probable etiología hipertensiva secundaria a su efecto vasodilatador y/o la activación del sistema simpático, edema de tobillos asociado posiblemente a una retención de sodio ocasionada por el fármaco, mareo, entre otros.

Finalmente, en lo que respecta al Diltiazem, hay relativamente poca proporción de efectos adversos observables cuando es dado a dosis terapéuticas, entre estas se encuentran náuseas, cefalea y edema de tobillos; sin embargo, a dosis altas estas proporciones aumentan, aunque no considerablemente sumando un efecto de constipación similar al del verapamilo. Teniendo esto en cuenta, se ha llegado a la consideración de que los síntomas del Diltiazem dependerán tanto de la dosis como de la contractilidad y funcionalidad cardíaca, aunque serán menos comunes y de menor gravedad que en lo que respecta al verapamilo y nifedipino, llegando a metas terapéuticas de manera similar (80, 83, 84).

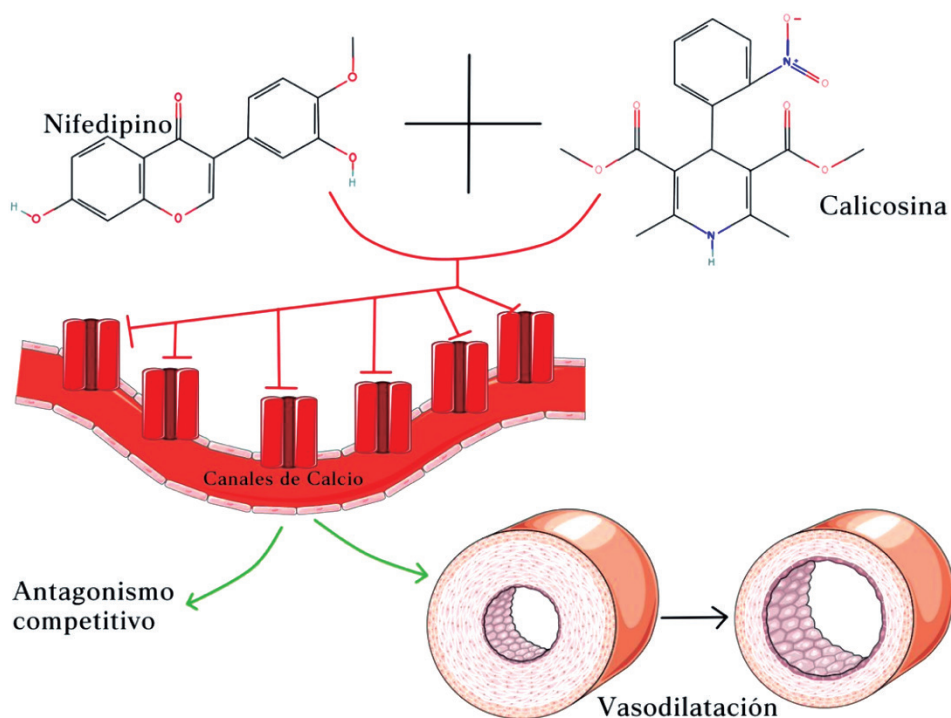
Es de importancia mencionar que los fármacos bloqueadores de canales de calcio no poseen tantas contraindicaciones como lo hacen los beta bloqueadores; sin embargo, aquellos que sean de importancia clínica para ser tenidos en cuenta serían los asociados al Verapamilo principalmente, aunque se usan para tratar la falla cardíaca, son contraindicados en aquellos casos donde exista síndrome del seno AV enfermo, bloqueos AV, falla miocárdica, debido a que la potente acción inotrópica negativa de este puede generar unas bradicardias severas o verse asociado a arritmias cardíacas; por otro lado el nifedipino está contraindicado en estenosis aórtica severa y cardiomiopatías obstructivas, esto debido a la vasodilatación arteriolar que genera.

Interacciones farmacológicas entre calcioantagonistas y plantas medicinales

Astrágalo (*Astragalus membranaceus*)

El astrágalo, y especialmente su raíz, ha sido utilizada popularmente por la medicina tradicional china en el tratamiento de patologías del sistema cardiovascular como la hipertensión arterial y metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 y sus patologías asociadas y se ha incorporado en diversos suplementos dietarios disponibles en el mercado.

El astrágalo contiene en su composición fitoquímica a la calicosina una 7-hydroxi-isoflavona de la cual se sabe, según estudios *in vitro* realizados en anillos de aorta de rata, tiene un efecto vasorelajante posiblemente ocasionado por el bloqueo de los canales de calcio (85). La administración conjunta de raíz de astrágalo o de un suplemento dietario que lo contenga, suministrado de forma conjunta con un calcioantagonista, podría provocar un antagonismo competitivo por los canales de calcio y producir una reducción del efecto antihipertensivo del calcioantagonista y llevar a un fracaso terapéutico, no obstante, también podría facilitar un sinergismo entre la calicosina y el calcioantagonista potenciando el efecto antihipertensivo. Se requieren estudios para determinar el efecto biológico de la administración conjunta de los calcioantagonistas con la raíz del astrágalo (85).



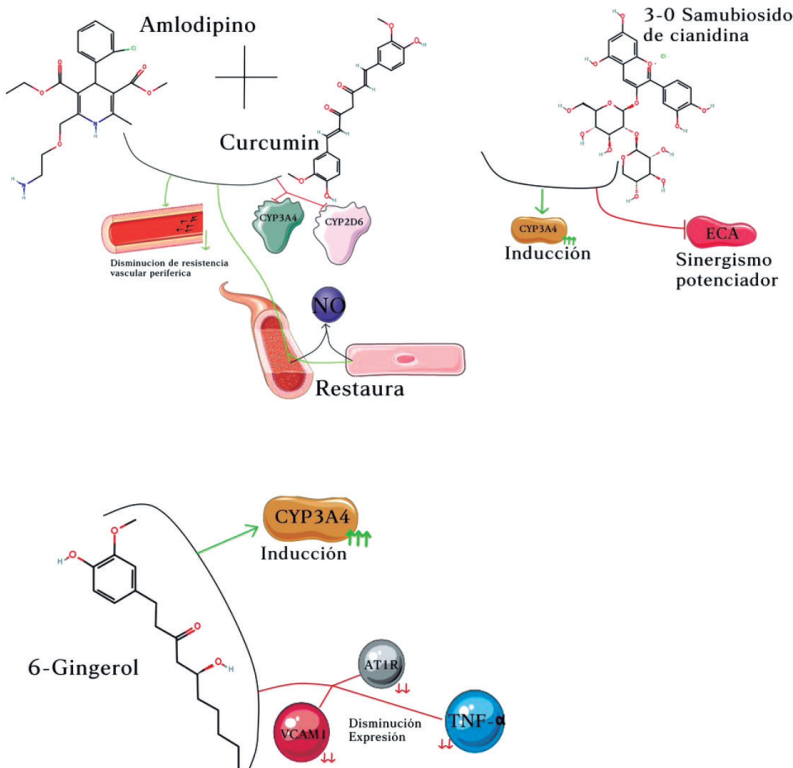
► **Figura 13.**

Sinergismo de sumación entre el nifedipino y la calicosina.

Cúrcuma (*Cúrcuma longa*)

La cúrcuma es una especie vegetal ampliamente utilizada en la culinaria, sin embargo, se ha encontrado que su principio activo, la curcumina, tiene efectos antihipertensivos. Un estudio *in vivo* en ratas demostró que la administración conjunta de amlodipino con cúrcuma produce un aumento del efecto antihipertensivo del amlodipino debido a una interacción farmacocinética en la que se aumenta significativamente la concentración máxima y el área bajo la curva del amlodipino. Se observó un efecto similar tras la administración de *Lepidium sativum* con amlodipino.

Lo anterior podría significar que su administración conjunta mejore el control de las cifras tensionales y permita una reducción de la dosis de amlodipino (38, 86).



► Figura 14.

Interacciones farmacológicas del amlodipino con principios activos de plantas medicinales.

Flor de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa*)

La flor de Jamaica es una planta usada típicamente en la preparación de bebidas, además se le adjudican funciones hipolipemiantes, hipoglucemiantes y antihipertensivas, de igual manera se ha encontrado que debido a sus principios activos principales como 3-o Samubiosido de cianidina, 3-o-Sambubiosido de delfinidina, se pueden explicar las interacciones con fármacos en humanos tales como la hidroclorotiazida, simvastatina, y calcioantagonistas como el amlodipino.

Se ha encontrado que, en grados de hipertensión moderados, la flor de Jamaica es más efectiva que la hidroclorotiazida y demostró un periodo de efectividad más prolongado, con un efecto antihipertensivo de aparición similar a la del amlodipino (1 hora), y una mayor eficacia antihipertensiva como monoterapia en comparación con el tratamiento individualizado de jengibre o amlodipino.

Es de tener en cuenta que la flor de Jamaica aumentó la C_{max} y la AUC_{0-t} del amlodipino y una ligera disminución de la T_{max} ,⁽⁸⁷⁾ posiblemente siendo de las razones del incremento tanto del potencial antihipertensivo del amlodipino como de la duración del mismo.

Jengibre (*Zingiber officinale*)

El jengibre es una especie ampliamente usada en la gastronomía, sin embargo, se ha encontrado que uno de sus principios activos, el 6-gingerol, se le han atribuido efectos antidiabéticos, antibacteriales, antiinflamatorios, antioxidantes, gastro protectores y antihipertensivos (88).

En estudios hechos *in vivo* con ratas, se encontró que el amlodipino, aunque presentaba una disminución considerable en la presión sistólica de manera rápida durante la primera hora, no lograba sostenerla por largos plazos de tiempo, mientras que el jengibre, aunque presentaba una respuesta tardía (mayor pico a las 4 horas), lograba mantener el efecto en el tiempo por plazos más prolongados, por lo que la terapia conjunta de estos dos, encontró un equilibrio con una acción simultánea muy efectiva, logrando disminuir presiones sistólicas hasta en 50 mmHg en su pico de mayor acción, en comparación con el amlodipino que logró disminuir 35mmHg, por esto se considera una buena combinación que permite controlar rápidamente los valores de tensión arterial.

El jengibre disminuye la concentración máxima y el área bajo la curva del amlodipino, sin embargo, aumenta de manera considerable la T_{max} lo que explica la prolongación en la duración del efecto antihipertensivo de la combinación con el amlodipino.

Ginkgo (*Ginkgo-biloba*)

El ginkgo Biloba es una planta usada ampliamente para el tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas y en general de trastornos circulatorios debido a sus componentes como flavonoides (24-27%), los cuales son expresados como glucósidos flavónicos de lactonas terpénicas (6%), en donde alrededor de un 2,8-3,4% corresponden a ginkgolidos A, B, C y entre un 2,6-3,2% a bilobalidas.

La administración conjunta de Ginseng con amlodipino demostró que el Ginkgo lograba aumentar el AUC, T_{max}, C_{max} y t_{1/2} del amlodipino de manera considerable, esto debido posiblemente a una inhibición de la biotransformación del amlodipino, afectando así de manera directa la farmacocinética del calcio antagonista sobre el organismo (89).

Resultados similares se han encontrado en otros calcioantagonistas como nimodipino y nifedipino, sin embargo, en este último se vio que el uso conjunto de los dos fármacos tenía la tendencia de generar cefaleas de mayor duración y más severas de las que suelen venir como efecto adverso del nifedipino (90).

Planta de montaña (*Panax notoginseng*)

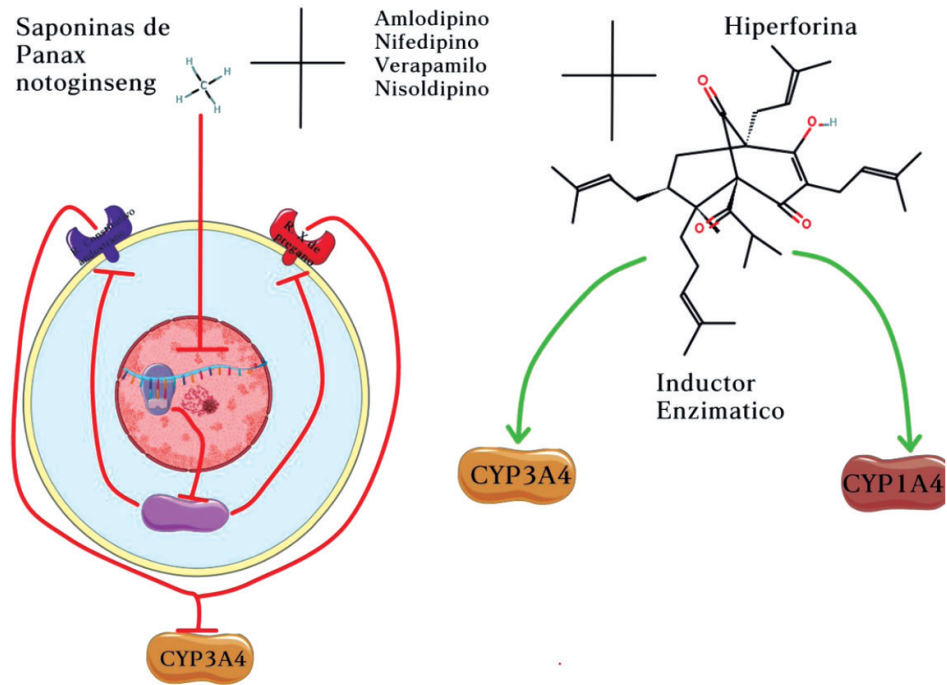
La planta *Panax notoginseng*, comúnmente conocida como raíz de tres-siete y planta de montaña, es una medicina tradicional china. Esta es comúnmente usada como coadyuvante en diferentes tratamientos con el fin de disminuir los efectos adversos de los demás medicamentos.

El principal componente activo de esta planta son las saponinas de la *Panax notoginseng*, las cuales se suelen extraer y comercializar bajo el nombre de Xuesaitong. El extracto de esta especie presenta diversos efectos farmacológicos sobre todo a nivel cardíaco y circulatorio. Entre los principales efectos se encuentran: el antihipertensivo, el antiinflamatorio, el antioxidante, el cardioprotector, entre otros.

En un estudio sobre la administración conjunta de nifedipino con Xuesaitong, se encontró que las saponinas del *Panax notoginseng* inhiben a la CYP_{3A4},

mediante una disminución de la expresión del receptor constitutivo de androstano, el receptor X de pregnano. Dicha inhibición produce un aumento de las concentraciones plasmáticas del nifedipino y de otros calcioantagonistas cuya biotransformación es catalizada por esta vía enzimática (como por ejemplo el verapamilo, atorvastatina, nimodipino, entre otros).

Por lo anterior, se recomienda que cuando se administre de forma conjunta Xuesaitong con nifedipino y otros calcioantagonistas metabolizados por CYP3A4 se debe hacer una disminución de la dosis con el fin de prevenir efectos adversos no deseados (91).



► **Figura 15.**

Interacciones farmacocinéticas de metabolismo de los calcioantagonistas con las saponinas del Panax notoginseng y la Hiperforina de la hierba de San Juan.

Manzanilla (*Matricaria spp*)

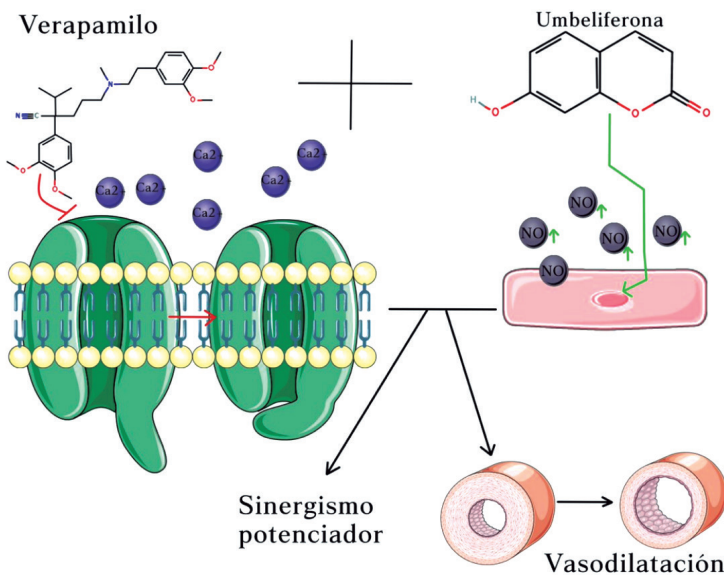
La manzanilla es una especie ampliamente utilizada con fines culinarios y medicinales además de ser insumo para la preparación de productos cosméticos.

La manzanilla se ha utilizado para tratar principalmente afecciones gastrointestinales como espasmos gastrointestinales y diarrea, sin embargo, también se ha empleado como tratamiento de la hipertensión.

Entre las distintas especies de manzanilla, se encuentra la *Matricaria chamomilla*, también conocida como manzanilla de Castilla, la cual contiene en su composición fitoquímica flavonoides como la apigenina y luteolina, cumarinas como la umbeliferona, y el α -Bisabolol.

Estudios *in vitro* encontraron que el extracto de *Matricaria chamomilla*, provocó un desplazamiento a la derecha de las curvas dosis-respuesta de Ca^{2+} , similar al efecto del verapamilo, por lo que concluyeron que el extracto de manzanilla presenta una acción débil calcioantagonista (92).

Otro estudio realizado en arterias coronarias y esplénicas de cerdos en el que se administraron los principales compuestos fitoquímicos de la manzanilla (Apigenina, luteolina, y α -Bisabolol), encontró que dichas sustancias producían un efecto vasodilatador mediado por la inhibición de la entrada de calcio, además de que la apigenina y la luteolina podrían actuar regulando los niveles de GMP cíclico. Por otra parte, la umbeliferona presentó un efecto vasodilatador aparentemente mediado por un aumento en la producción de óxido nítrico (93).



► **Figura 16.**

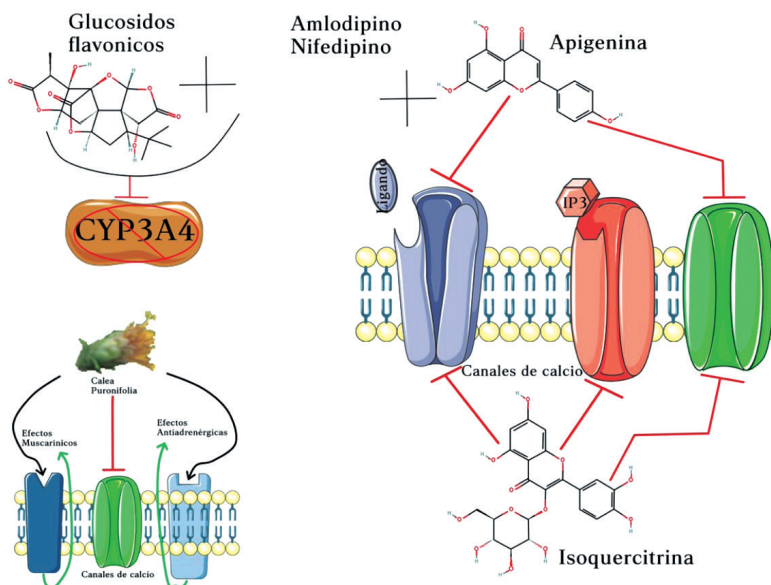
Interacción farmacológica entre la umbeliferona de la manzanilla y el verapamilo.

Perejil (*Petroselinum crispum*)

El perejil es una de las plantas aromáticas más populares en las cocinas alrededor del mundo, debido a su utilidad para potenciar el sabor de las distintas recetas. Por otra parte, también ha sido utilizado por sus propiedades medicinales en el tratamiento de diversas patologías. Esta es una especie vegetal rica en flavonoides y compuestos fenólicos, principalmente apigenina, miristicina, apiol, y cumarina, los cuales son sus principales compuestos activos.

En un estudio *in vivo* hecho en ratas se encontró que la administración de un extracto de perejil logró disminuir las cifras sistólicas y diastólicas de ratas normotensas e hipertensas. Dicha actividad fue provocada por un efecto inhibitorio de los canales de calcio dependientes de voltaje en las células de musculo liso vascular. Sin embargo, aún no se determinan cuales compuestos fitoquímicos son los responsables del efecto vasodilatador del perejil (94).

Teniendo en cuenta estos efectos, el uso concomitante de extracto de perejil con calcioantagonistas podría generar un efecto de sinergismo que potencie la vasodilatación y resulte probablemente en el desarrollo de forma más frecuente de efectos adversos.



► **Figura 17.**

Interacciones farmacológicas de algunos flavonoides con amlodipino y nifedipino.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La hierba de San Juan es una especie empleada en la medicina tradicional debido a su propiedad antidepresiva. Uno de sus principales compuestos activos es la hiperforina, la cual se ha demostrado que funciona como inductora enzimática de la CYP1A4, CYP3A4, glutatión S transferasa y glicoproteína P.

Este efecto de inducción enzimática sugiere una interacción con los fármacos calcioantagonistas, pues varios fármacos dentro de este grupo poseen un metabolismo hepático mediado por CYP3A4, tal es el caso de nifedipino y el verapamilo (95). De esta forma el consumo conjunto de calcioantagonistas con hierba de San Juan podría provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos como el nifedipino y el verapamilo y a su vez conducir a un fracaso terapéutico de la farmacoterapia antihipertensiva.

Chicharrón de loma (*Calea prunifolia*)

La *Calea prunifolia* es una especie vegetal conocida en Colombia como chicharrón debido al aspecto y textura de sus hojas. Popularmente ha sido utilizada debido a que presenta propiedades antihipertensivas. En el estudio “Perfil vasodilatador del extracto y la fracción flavonoide acetilada obtenida de *Calea prunifolia* HBK”, hecho en ratas, se encontró que la fracción flavonoide acetilada obtenida del extracto de esta especie presenta un efecto vasodilatador posiblemente mediado por un efecto antiadrenérgico e inhibitorio de los canales de calcio dependientes de voltaje, siendo este último su principal mecanismo vasodilatador (96).

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede decir que el uso concomitante de esta planta o sus extractos con calcioantagonistas podría generar un sinergismo de sumación y, en menor medida de potenciación, mejorando el efecto vasodilatador. No obstante, esto podría también aumentar la aparición de los efectos adversos asociados a esta vasodilatación, como por ejemplo la taquicardia refleja.

Moringa (*Moringa oleifera*)

La moringa es una planta que popularmente se ha utilizado debido a sus propiedades hipoglucemiantes. Las hojas de la *Moringa oleifera* contienen

flavonoides, ácidos fenólicos, glucosinolatos, taninos, y triterpenos que tienen acciones antiinflamatorias que podrían ser útiles para combatir diversas enfermedades, entre las cuales se encuentra, la hipertensión arterial (97).

En un estudio *in vivo*, hecho en un modelo de hipertensión arterial en ratas, se encontró que el extracto de las hojas de *Moringa oleifera* presenta un efecto vasodilatador mediado por mecanismos dependientes e independientes del endotelio.

Se observó que el extracto de las hojas de moringa produce la liberación del factor hiperpolarizante derivado del endotelio, además de que inhibe a los canales de calcio dependientes de voltaje y ligando, inhibiendo la entrada de Ca^{2+} al citoplasma de la célula de músculo liso, e inclusive a nivel del retículo sarcoplasmático actuando sobre los receptores de IP_3 (98).

El extracto de moringa podría ser útil en pacientes hipertensos como terapia coadyuvante debido a su efecto vasodilatador. Sin embargo, el uso concomitante de este extracto con calcioantagonistas podría generar un mayor efecto vasodilatador y desencadenar efectos adversos.

► **Tabla 2.**

Interacciones farmacológicas de calcioantagonistas con plantas medicinales.

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Nifedipino	Astrágalo	<i>Astragalus membrana- ceus</i>	Calicosina (7-hy- droxi-isofla- vona)	Bloqueo de canales de Calcio	Vasodilatación Antagonismo competitivo con calcioantago- nista
Amlodipino	Cúrcuma	<i>Cúrcuma longa</i>	Curcumin	Inhibición CYP _{3A4} , CYP _{2D6} , Sinergismo de poten- ciación por disminu- ción de resistencia vascular periférica, restaura expresión de óxido nítrico sintasa endotelial y plasmática.	Aumento del efecto antihiper- tensivo Aumento C _{MAX} Aumento AUC

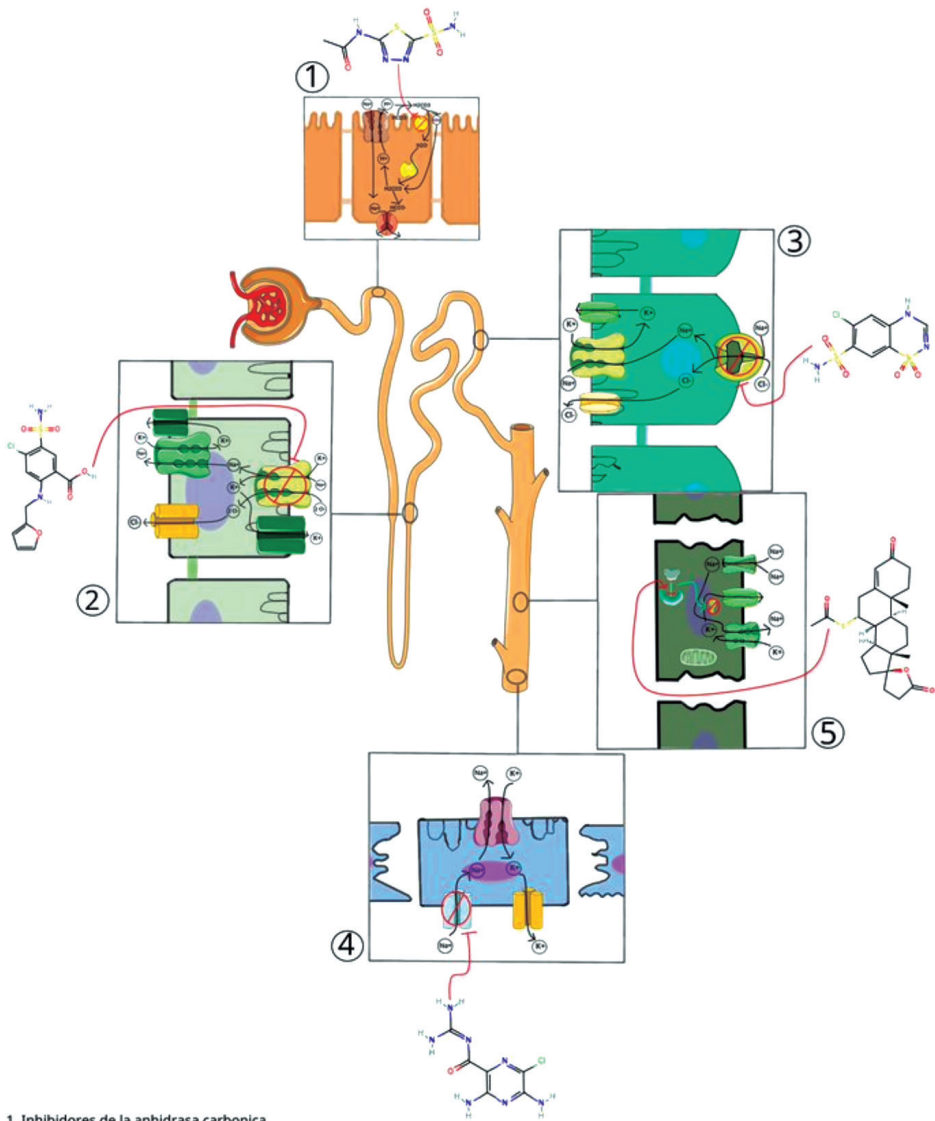
Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Amlodipino	Flor de Jamaica	<i>Hibiscus Sabdariffa</i>	3-o Samu- biosido de cianidina, 3-o-Sambu- biosido de delfinidina	Inducción de CYP _{3A4} y Sinergis- mo de potenciación por inhibición de la enzima convertido- ra de angiotensina (ECA)	Aumento del efecto antihiper- tensivo Aumento C _{MAX} Aumento AUC Disminución de la T _{max}
Amlodipino	Jengibre	<i>Zingiber Officinale</i>	6-Gingerol	Inducción CYP _{3A4} , disminución en la expresión de TNF α , VCAM ₁ , AT ₁ R	Aumento de efecto vasodila- tador Disminución C _{max} Disminución AUC Aumento T _{max}
Amlodipino, Nifedipino	Ginkgo Biloba	<i>Ginkgo Biloba</i>	Glucósidos flavónicos (Lactonas terpénicas, ginkgolidos A, B, C, Bilo- balidas)	Inhibición CYP _{3A4}	Aumento AUC Aumento T _{max} Aumento C _{max} Aumento vida media
Nifedipino, verapamilo, amlodipino, nimodipino	Raíz de tres-siete, planta de montaña	<i>Panax noto- ginseng</i>	saponinas de la Panax notoginseng	Inhibición genética y proteica de la ex- presión del receptor constitutivo de an- drostano, el receptor X de pregnano y por lo tanto inhibiendo el CYP _{3A4}	Inhibición enzimática del CYP _{3A4} Aumento de la concentración sérica de los cal- cio antagonistas mencionados Vasodilatación

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Calcioantagonistas dihidropiridínicos	Chicharrón	<i>Calea prunifolia</i>	la fracción flavonoide acetilada obtenida de la <i>Calea puroni-folia</i>	Efectos muscarínicos, anti adrenérgicas y efectos inhibitorios frente a canales de calcio dependientes de voltajes	Sinergismo de sumación y potenciación Mayor efecto de vasodilatación
Nifedipino, verapamilo, amlodipino, nimodipino	La hierba de san juan, hipérico	<i>Hypericum perforatum</i>	hiperforina	Inductora enzimática de la CYP1A4, CYP3A4	Inducción enzimática del CYP3A4 Disminuye la concentración sérica de los calcio antagonistas mencionados Disminuye efecto de los calcioantagonistas
Principalmente dihidropiridinas (Nifedipino, amlodipino)	Perejil	<i>Petroselinum crispum</i>	Apigenina, miristicina, apiol, y cumarina	Bloquea entrada de Ca ²⁺ , inhibiendo canales de calcio dependiente de voltaje y dependiente de ligando	Vasodilatación Sinergismo de sumación
Verapamilo	Manzanilla de Castilla	<i>Matricaria chamomilla</i>	Apigenina luteolina, umbeliferona, y α-Bisabolol	Inhibición de la entrada de Ca ²⁺ . Producción de óxido nítrico.	Vasodilatación Posible sinergismo de sumación Posible sinergismo de potenciación
Principalmente dihidropiridinas (Nifedipino, amlodipino)	Moringa	<i>Moringa oleifera</i>	Isoquercitrina, catequina, ácido tánico, ácido gálico, y quercetina	Bloquea entrada de Ca ²⁺ , inhibiendo canales de calcio dependiente de voltaje, dependiente de ligando y receptor IP ₃	Vasodilatación Sinergismo de sumación

5.3 Diuréticos

Los diuréticos son un grupo de medicamentos de vital importancia en la farmacología. A pesar de que cada uno tiene mecanismos de acción diferentes, en términos generales actúan como inhibidores de la reabsorción de distintos iones, lo cual conduce a un aumento en la diuresis y del volumen urinario por arrastre osmótico del agua. Por esta razón, estos compuestos se han empleado para reducir el líquido extracelular al disminuir el contenido de NaCl en todo el organismo. Algunas aplicaciones de estos medicamentos comprenden el tratamiento de la hipertensión arterial esencial, el edema de origen cardíaco, hepático o renal y trastornos hidroelectrolíticos (27).

En este capítulo se discutirán las interacciones farmacológicas que se presentan entre los principales grupos de diuréticos tales como los diuréticos tiazídicos, ahorradores de potasio, diuréticos de asa e inhibidores de la anhidrasa carbónica, con algunas de las especies vegetales y principios activos más frecuentemente utilizados.



► **Figura 18.**

Blancos farmacológicos de los diuréticos en la nefrona.

Tiazidas y derivados

Se denominan diuréticos tiazídicos a todos los inhibidores del simporte de Na^+ - Cl. Los diuréticos tiazídicos actúan como antihipertensivos valiéndose de diversos mecanismos entre los que se encuentran: inhibición del transporte de sodio en el túbulo contorneado distal, mediante un bloqueo del transportador Na-Cl (también conocido como ENCC₁ o TSC) ubicado en la membrana apical de las células apicales de dicha estructura, aunque también pueden tener efectos a lo largo del túbulo proximal y el túbulo colector cortical. Un efecto vasodilatador secundario a la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de K^+ en los vasos sanguíneos, lo que conduce a una menor activación de canales de Ca^{2+} tipo L y un tercer mecanismo que se logra mediante una inhibición parcial de la anhidrasa carbónica (99-101). La excreción máxima de Na^+ filtrado por las tiazidas es solo el 5% por lo que en casos de edema se prefiere a los diuréticos de Asa que producen una excreción de Na^+ superior (102). Entre los diuréticos tiazídicos se encuentran la clorotiazida, la hidroclorotiazida, la meticlotiazida y otros semejantes a las tiazidas como la clortalidona y la indapamida.

Hidroclorotiazida

Se administra por vía oral, tiene una absorción a nivel intestinal que es incompleta en duodeno y yeyuno y varía entre el 50 a 70% dependiendo de la dosis suministrada. La absorción se aumenta cuando se administra con alimentos y disminuye en condiciones de ayuno. Su acción diurética inicia a las dos horas, logrando su efecto máximo a las 4 horas y se mantiene una meseta hasta 12 horas después de su administración (103).

La hidroclorotiazida tiene entre un 40 a 68% de unión a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) por lo que viaja predominantemente en su forma libre en el plasma (104). Este fármaco no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (105). La hidroclorotiazida es excretada por vía renal principalmente por secreción tubular en su forma original. Su vida media es de aproximadamente 2,5 horas en pacientes con función renal normal.

El medicamento accede a su sitio de acción en el túbulo contorneado distal mediante los transportadores de aniones orgánicos humanos (hOAT-1 y hOAT-3) y la proteína de extrusión humana de múltiples fármacos y toxinas

2-K (hMATE2-K) (106). Lo que explica su interacción con el probenecid el cual bloquea a los OAT y por tanto impide que el fármaco llegue a su sitio de acción (107).

Clorotiazida

Puede ser administrada por vía oral o endovenosa e inicia su acción diurética a las dos horas si es administrada por vía oral y a los 15 minutos si es administrada por vía endovenosa. Logra su efecto máximo a las 4h y lo sostiene hasta 6-12 horas de su administración. Tiene una baja absorción intestinal y logra una biodisponibilidad variable de entre 9 y 56% que va a depender de la dosis administrada. Una vez en plasma tiene una baja unión a proteínas plasmáticas (40%). No sufre metabolismo y su eliminación se da principalmente por vía renal. La Clorotiazida atraviesa la placenta, pero no la barrera hematoencefálica, y se excreta en la leche materna (108-110).

Clortalidona

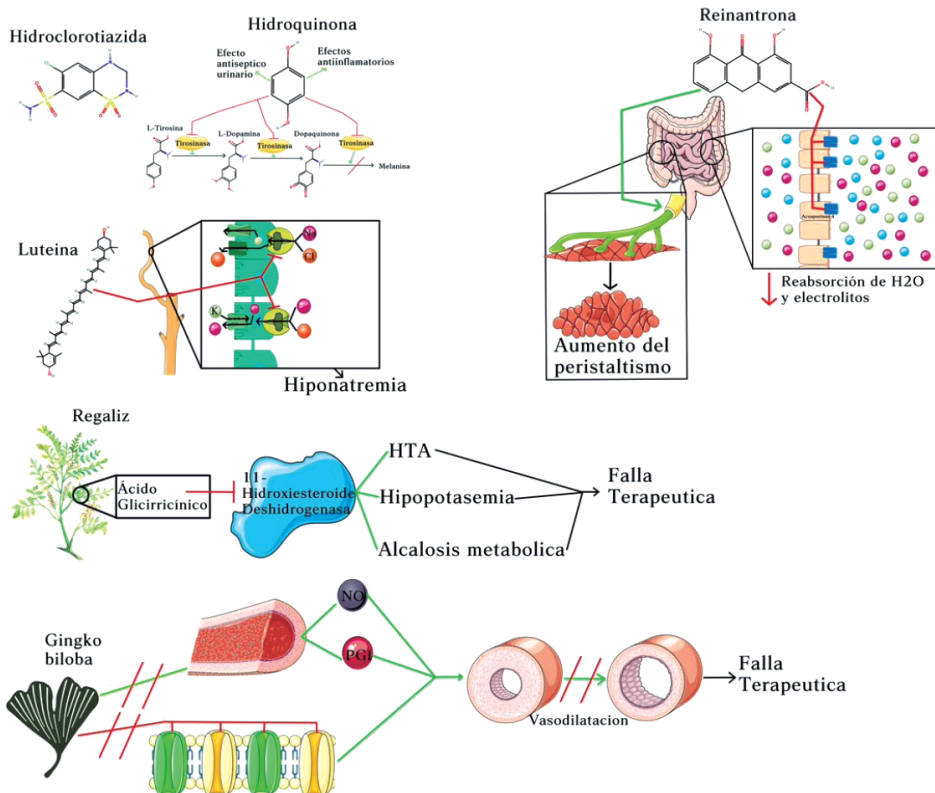
Es un medicamento que estructuralmente no guarda relación con las tiazidas y que presenta un efecto excretor de potasio a través de un mecanismo de intercambio sodio-potasio sin ningún efecto sobre la anhidrasa carbónica. Puede generar Hipokalemia e hipocloremia. Su administración es por vía oral e inicia su efecto diurético a las dos horas de su ingesta, con un efecto máximo entre las 2-6 horas cuya duración se sostiene entre las 48 y las 72 horas. Tiene una absorción a nivel intestinal con una biodisponibilidad del 65%. Se une al 75% de las proteínas plasmáticas y a la membrana de los eritrocitos. La mayor parte del fármaco se elimina por vía renal sin cambios. Su vida media es de 40 a 60 horas. Este fármaco atraviesa la placenta, pero no la barrera hematoencefálica (111-116).

Indapamida

Se administra por vía oral, se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal y logra una biodisponibilidad cercana al 100%. Exhibe su efecto máximo a las 2 horas. Sufre un metabolismo hepático extenso mediado principalmente por la CYP3A4 que facilita la deshidrogenación de este medicamento. Debido a

su naturaleza lipofílica, se distribuye ampliamente en los tejidos corporales y se une en un 71-79% a las proteínas plasmáticas. Se desconoce si atraviesa la placenta o si se distribuye en la leche materna. Se excreta en un 60% por vía renal, y entre un 16 a 23% por vía biliar fecal y alcanza una vida media de 14-18 horas (117-121).

A continuación, se revisan algunas interacciones farmacológicas entre tiazidas y algunas especies vegetales. Dichas interacciones se comparten en su mayoría con diuréticos de asa como la furosemida y son producto de la potenciación de efectos adversos como la hipocalcemia, situación que podría suponer incluso un desenlace fatal en las personas que consumen este tipo de medicamentos.



► Figura 19.

Interacciones farmacológicas de la hidroclorotiazida con principios activos de algunas plantas medicinales.

Uva ursi (Arctostaphylos uva-ursi)

Es un arbusto conocido como uva ursi, uva de oso o gayuba, cuyas hojas son utilizadas con fines medicinales en el tratamiento de diversas patologías como las infecciones de vías urinarias, trastornos cutáneos relacionados a hiperpigmentaciones, y diversas patologías asociadas a estados inflamatorios. Su uso se fundamenta en la presencia de arbutina, una hidroquinona que exhibe un efecto antiséptico urinario, inhibitorio de la enzima tirosinasa que impide la conversión de dopa a melanina y un efecto antiinflamatorio por mecanismos que aún no han sido por completo dilucidados. Adicionalmente contiene ácido ursólico, el cual presenta un efecto diurético importante y su uso se ha relacionado con hipocalcemia, la cual se presenta mediada por un efecto sinérgico de potenciación, especialmente cuando se administra de manera conjunta con tiazidas y diuréticos de asa (122-126).

Especies vegetales ricas en antraquinonas (Aloe vera y Senna)

Las antraquinonas son sustancias que presentan un efecto catártico secundario a un estímulo directo sobre las terminaciones nerviosas del músculo liso del intestino, aumentando el peristaltismo y adicionalmente bloqueando la reabsorción de electrolitos como sodio, potasio, cloro y agua por parte de los enterocitos generando un efecto laxante. Entre las plantas con propiedades medicinales ricas en antraquinonas se encuentra el Aloe vera y la cáscara sagrada o sen obtenida de las distintas especies del género *Senna* sp.

Aloe (Aloe vera)

El aloe vera se emplea comúnmente como laxante, agente hipoglucemiante, y en el tratamiento de desórdenes dermatológicos especialmente en quemaduras de primer grado. Dichos efectos se creen podrían deberse a la presencia de su principal compuesto fitoquímico, la emodina, en su composición fitoquímica. El efecto laxante de la emodina se debe a una disminución en la reabsorción de agua y electrolitos a nivel intestinal promoviendo la diarrea acuosa y la pérdida de electrolitos. Cuando se administran de forma conjunta diuréticos tiazídicos o de asa con aloe vera, por un mecanismo de sinergismo de potenciación, se promueve la pérdida de electrolitos, lo que aumenta el riesgo de

padecer trastornos hidroelectrolíticos que ya *per se* está aumentado por el consumo de diuréticos.

Por otra parte, la emodina presenta una baja biodisponibilidad debido a que sufre un extenso metabolismo de primer paso intestinal y hepático. Parece sufrir una conversión a nivel hepático por el sistema enzimático CYP1A2, lo que podría conducir a interacciones farmacológicas con medicamentos que utilizan esta misma ruta metabólica para su biotransformación, como por ejemplo la cafeína, algunos anticonvulsivantes, los anticonceptivos orales y en dosis altas con los inhibidores de recaptura de la serotonina (127, 128).

Cáscara sagrada (*Senna sp*)

Las especies del género *Senna sp* son empleadas en las prácticas médicas populares debido a su efecto laxante, el cual, al igual que con el aloe vera, se produce por la acción de las antraquinonas presentes en su composición fitoquímica, como lo son la dantrona, la reinantrona, las senninas y otros senósidos, que al ser administrados de manera conjunta con diuréticos podrían potenciar la aparición de trastornos hidroelectrolíticos.

Las antraquinonas de la cáscara sagrada se encuentran principalmente en su forma glucosídica. Los β -o-glicósidos o heterósidos antracénicos no son hidrolizados ni absorbidos en el intestino delgado. Acceden inalterados hasta el intestino grueso donde son hidrolizados por las enzimas β -glucosidasas de la flora intestinal. Las antraquinonas liberadas se reducen y constituyen en metabolitos activos.

Las agliconas son absorbidas y se eliminan principalmente como derivados glucurónidos y sulfatos. Experiencias en animales con reinantrona marcada radioactivamente, administrada directamente en el ciego, demostraron absorción < 10%. En contacto con oxígeno, la reinantrona se oxida a reina y senidinas, las cuales se pueden encontrar en la sangre, principalmente en forma de glucurónidos y sulfatos.

Tras la administración oral de senósidos, el 3-6% de los metabolitos son excretados en orina, algunos se excretan a través de la bilis. La mayoría de los senósidos (aprox. 90%) se excretan en heces como polímeros (poliquinonas) junto con 2-6% de senósidos inalterados, senidinas, reinantrona y reina.

La farmacocinética de las antraquinonas derivadas del senna sugiere que, al ser su absorción escasa, las antraquinonas ejercen su efecto laxante debido a su efecto estimulador local de las fibras nerviosas de la pared muscular del intestino, aumentando el peristaltismo, y adicionalmente, disminuyendo la expresión de acuaporinas 4 disminuyendo la reabsorción de agua y electrolitos.

Por otra parte, en un estudio *in vitro* se evidenció que la dantrona y la reinantrona mejoran la permeabilidad a la furosemida (3,6 y 3,0 veces), en células intestinales, lo que puede deberse en parte a la apertura de los espacios paracelulares y/o a los efectos sobre el flujo de eflujo activo, por lo que el consumo conjunto de estas plantas con furosemida podría potenciar la aparición de hipokalemia, debido a un aumento en la biodisponibilidad de furosemida (129).

Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

El Ginkgo biloba y sus productos fitofarmacéuticos derivados son sustancias ampliamente comercializadas y consumidas por las personas debido a que presenta distintas propiedades: neuroprotectora, antiagregante plaquetaria y antihipertensiva. Su efecto neuroprotector no ha sido completamente dilucidado, pero se sabe que está relacionado con: 1) eliminación de radicales libres, 2) mejora de la función mitocondrial, 3) reducción de la viscosidad sanguínea, 4) modulación de los niveles de serotonina en varias regiones del cerebro y 5) aumento del nivel de dopamina en la corteza prefrontal. Por otra parte, su efecto antiagregante plaquetario se debe a una inhibición del factor activador plaquetario (PAF) (130, 131).

Su efecto antihipertensivo podría deberse a un mecanismo vasodilatador provocado por la inhibición de la afluencia de Ca^{2+} a través del canal de Ca^{2+} y la activación de la liberación de óxido nítrico (NO), adicionalmente de la inhibición de la corriente de K^{+} activada por Ca^{2+} y la liberación de prostaciclina (PGI) (132).

Por mecanismos desconocidos, se ha observado que a pesar de que el Ginkgo biloba presenta un efecto antihipertensivo, cuando se consume de manera conjunta con hidroclorotiazida se antagoniza el efecto antihipertensivo, lo que podría explicar el fracaso de la farmacoterapia antihipertensiva en pacientes que consuman de forma conjunta hidroclorotiazida con Ginkgo biloba (133, 134).

Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*)

Es una especie comúnmente utilizada como expectorante, antiinflamatorio, edulcorante y antiespasmódico. Uno de sus principios activos es el ácido glicirricínico el cual presenta un notorio efecto mineralocorticoide e inhibitorio de la enzima 11 Beta hidroxisteroide deshidrogenasa. Su consumo prolongado se ha asociado con la aparición de hipertensión arterial, hipopotasemia y alcalosis metabólica, con supresión de la actividad de renina plasmática y aldosterona, lo que en pacientes con hipertensión arterial que reciban farmacoterapia antihipertensiva y consuman concomitantemente regaliz podría traducirse en un fracaso terapéutico y un mal control de las cifras tensionales (135).

Adicionalmente, se ha observado un efecto depletor de potasio. En un estudio de fase clínica realizado en 10 voluntarios jóvenes, se evidenció una disminución del potasio en 0,32mmol/L en 20% de los voluntarios, llegando a niveles incluso de hipocalemia. Razón por la cual el consumo conjunto de regaliz con hidroclorotiazida o diuréticos de asa está contraindicado. Hay reportes de casos en los que se describe esta interacción. Como por ejemplo uno en el cual un hombre de 38 años, con antecedentes de consumo masivo de regaliz (200 gramos diarios) durante 10 semanas en conjunto con un diurético tiazídico por 2 semanas, presentó una falla renal y respiratoria en contexto de una hipocalemia severa (136, 137).

Rosa amarilla (*Tagetes erecta*)

También conocida como flor de muerto, clavelón de la india, amapola amarilla, es una especie originaria de México, es una planta rica en carotenos tales como la luteína y se utiliza para el tratamiento de enfermedades oculares asociadas a la edad como cataratas, prevención de enfermedad cardiovascular y patología renal.

Estudios *in vivo* en roedores, encontraron que la administración de un extracto hidroalcohólico de *T. erecta* produce un efecto diurético y excretor de sodio, calcio y potasio. Adicionalmente, observaron que, tras la administración conjunta del extracto alcohólico de *T. erecta* con hidroclorotiazida, se evidencia el efecto diurético y excretor de sodio, calcio y potasio. Lo que podría potenciar un aumento en el riesgo de presentar trastornos hidroelectrolíticos de tipo

hiponatremia o hipocalemia en personas que consuman de forma conjunta esta especie con hidroclorotiazida (138). Debido a que se registró un efecto excretor de calcio, esta especie podría tener un potencial antiurolitiásico, lo cual podría representar una nueva oportunidad terapéutica para esta flor.

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa, también conocidos como diuréticos de techo alto, se denominan así debido a que son los fármacos con el mayor potencial diurético, entre ellos se encuentra la Furosemida, la cual es una molécula que promueve la diuresis al bloquear la reabsorción tubular de sodio y cloruro en los túbulos proximal y distal, así como en el asa ascendente gruesa de Henle. Este efecto diurético se logra a través de la inhibición competitiva de los cotransportadores de sodio-potasio-cloruro (NKCC2) expresados a lo largo de estos túbulos en la nefrona, evitando el transporte de iones de sodio desde el lado luminal hacia el lado basolateral para su reabsorción (139).

Al bloquear la reabsorción activa de Sodio-Cloruro, los inhibidores del simporte NKCC2 interfieren con un paso crítico en el mecanismo que produce un intersticio medular hipertónico. Por tanto, los diuréticos de asa bloquean la capacidad del riñón para concentrar la orina. A su vez, inhiben la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} al abolir la diferencia de potencial transepitelial que es la fuerza impulsora dominante para la reabsorción de estos cationes (27).

Por otro lado, la furosemida (su principal representante) tiene una actividad inhibidora débil de la anhidrasa carbónica y, por tanto, aumenta la excreción urinaria de HCO_3 y fosfato. De forma aguda, también es capaz de aumentar la excreción de ácido úrico, mientras que su administración crónica produce una reducción de la excreción de ácido úrico. Finalmente, este fármaco tiene la capacidad de aumentar de forma aguda la capacidad venosa sistémica y, por tanto, disminuir la presión de llenado del ventrículo izquierdo (27).

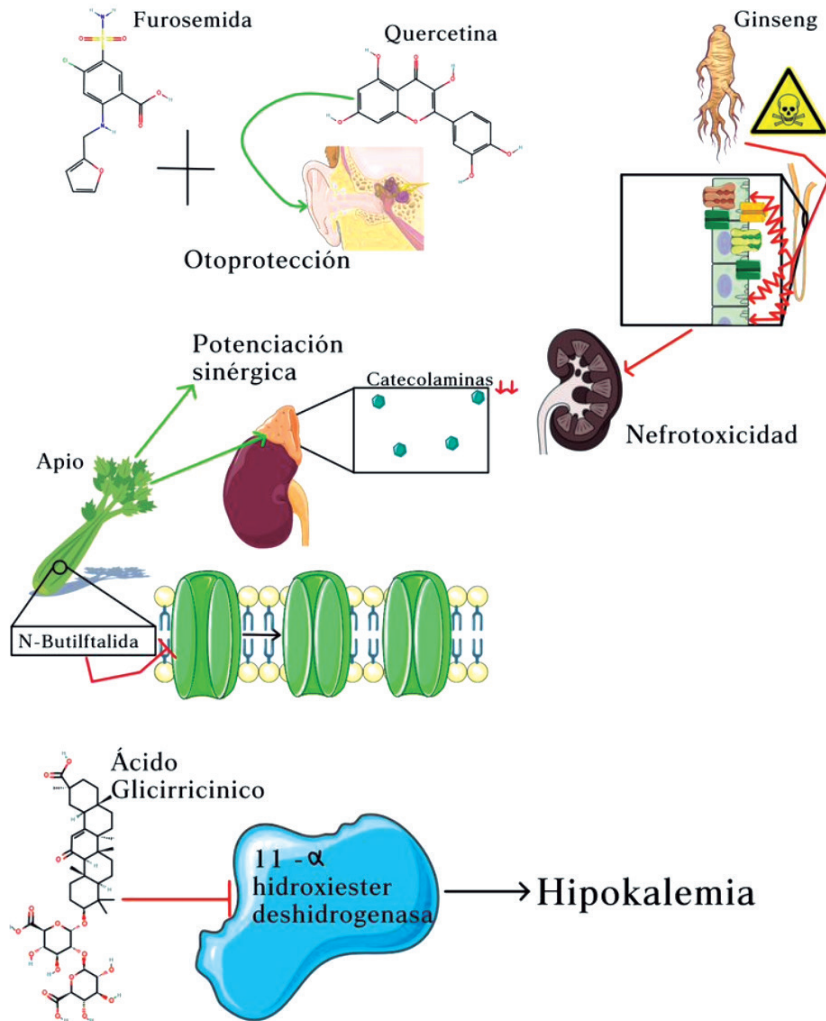
La furosemida puede ser administrada por vía oral o endovenosa. Si es administrada por vía oral, se absorbe en el tracto gastrointestinal y alcanza una biodisponibilidad variable, acorde con la dosis, que oscila entre el 10-90% (140). Una vez en plasma, presenta gran avidéz por las proteínas plasmáticas (cercana al 95% con la albúmina). Su fracción libre accede al lumen tubular

mediante el sistema de transporte de ácidos orgánicos (OAT₁ y OAT₃), llega a su sitio de acción y ejerce su efecto diurético (141).

El metabolismo de la furosemida se produce principalmente en los riñones y el hígado, en menor medida. Los riñones son responsables de aproximadamente el 85% del aclaramiento total de furosemida, donde aproximadamente el 40% del medicamento sufre un proceso de glucuronización donde se generan 2 metabolitos activos (Glucurónido de furosemida y saluamina) (140).

Los efectos adversos de los diuréticos de asa en su mayoría son secundarios a alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos tales como hipocalcemia, hiponatremia, hipocalcemia e hipomagnesemia cuyas manifestaciones clínicas son variables y dependen de la severidad del trastorno; debido a una depleción de volumen extracelular se asocia con hipotensión y reducción de la tasa de filtración glomerular (27). Adicionalmente, los diuréticos de asa pueden causar ototoxicidad cuyas manifestaciones clínicas incluyen tinnitus, discapacidad auditiva, sordera, vértigo y una sensación de taponamiento en los oídos. Síntomas que generalmente son reversibles (27).

Por otra parte, estos fármacos pueden causar hiperuricemia y desencadenar crisis de gota; otros efectos adversos incluyen hiperglucemia, dislipidemias, erupciones cutáneas, fotosensibilidad, parestesias, depresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales (27). Las interacciones de los diuréticos de asa con plantas medicinales se relacionan principalmente con generación de trastornos hidroelectrolíticos y ototoxicidad. Además, la administración conjunta de plantas con furosemida puede conllevar a un fracaso terapéutico. Algunas de estas interacciones se listan a continuación:



► **Figura 20.**

Interacciones farmacológicas de la furosemida con principios activos de algunas plantas medicinales.

Apio (Apium graveolens)

Las semillas, la raíz y el aceite extraído del Apio se emplean popularmente debido a sus efectos diurético, antiséptico urinario, con propósitos nefroprotectores, antihelmínticos, hipotensores, hipolipemiantes, antiespasmódicos, laxantes, sedativos y antioxidantes.

En un estudio *in vivo* en ratas, con nefrotoxicidad inducida por Gentamicina, se evidenció que el extracto etanólico y acuoso del apio exhiben un efecto diurético incluso superior al de la furosemida. Posiblemente la administración conjunta de apio con furosemida pudiese tener un efecto sinérgico de potenciación (142). Adicionalmente, se observó un efecto hipotensor mediado por un bloqueo de la entrada de calcio y una disminución en los niveles de catecolaminas posiblemente debidos a la presencia de la n-butiltfalida (44).

Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

El Ginkgo biloba es una planta utilizada en la medicina tradicional debido a sus efectos neuroprotectores, hepatoprotectores, antiagregante plaquetario y en el manejo de los trastornos vasculares periféricos (143). Un estudio *in vivo*, en un modelo experimental de ototoxicidad en rata con cisplatino, demostró que el ginkgo tiene un efecto otoprotector. Adicionalmente un estudio *in vivo* hecho con células auditivas (House Ear Institute-Organ of Corti 1) demostró que el efecto otoprotector del Ginkgo, de la ototoxicidad inducida por cisplatino, se debe a una inhibición de la perturbación de la comunicación intercelular en las uniones estrechas (144, 145).

Sin embargo, en estudio *in vivo* realizado en un modelo de ototoxicidad con larvas de pez cebra (que contienen células ciliadas homólogas a las células ciliadas del oído interno de los mamíferos y responden de manera similar a la ototoxinas conocidas), se identificó que la quercetina y el kaempferol presentan un efecto ototóxico dosis dependiente, la mayoría de las veces irreversible, de hasta el 30% de las células ciliadas del oído interno (146).

Teniendo en cuenta lo anterior, existe la posibilidad de que la administración conjunta de furosemida con Ginkgo biloba disminuya el riesgo de ototoxicidad inducida por furosemida. Se requieren estudios para evaluar el efecto de la administración conjunta de dichas sustancias.

Ginseng (*Ginseng panax*)

El ginseng y sus productos fitofarmacéuticos derivados han sido ampliamente utilizados para tratar diversas condiciones tales como la artritis, cáncer, aterosclerosis, enfermedades hematológicas, gastrointestinales, dolencias asociadas

al envejecimiento, entre otras (147). No obstante, se han detectado efectos adversos asociados a su consumo como la hipertensión arterial que se debe a la presencia de compuestos análogos a mineralocorticoides en su composición fitoquímica.

Existe un debate extenso en relación con la nefrotoxicidad asociada a la presencia de germanio. Algunos autores consideran que dicho elemento resulta nefrotóxico sobre las células de la rama ascendente del asa de Henle lo que podría disminuir el efecto de los diuréticos de asa (147).

En un reporte de caso de un hombre de 63 años, con un antecedente de consumo de ginseng en altas cantidades, fue diagnosticado con una glomerulonefritis membranosa, por lo que fue tratado con furosemida y ciclosporina y tuvo una pobre respuesta al manejo farmacológico y a pesar de aumentar la dosis del diurético el paciente no tuvo mejoría. Finalmente, suspendió el consumo de ginseng y se observó una respuesta favorable en las siguientes 48 horas (148).

Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*)

Al igual que como se describió en el apartado de los diuréticos tiazídicos, al consumir furosemida y regaliz de manera concomitante, se incrementan los riesgos de hipocalcemia debido a un efecto depletor de potasio potenciado tras la combinación de regaliz con furosemida.

Diuréticos ahorradores de potasio

Los diuréticos ahorradores de potasio como la amilorida y el triamtereno actúan a nivel del canal de sodio epitelial (ENaC) de los túbulos distales y conductos secretores, aumentando la captación de Na⁺ y generando una despolarización de la membrana apical pero no de la basal, lo cual genera un gradiente negativo que favorece el paso del potasio por medio de sus propios canales. Estos cambios en el gradiente electroquímico dan lugar a un aumento de la secreción de cationes y una disminución de la reabsorción de los mismos (149).

La amilorida es un fármaco que se administra por vía oral, se absorbe en el tracto gastrointestinal y logra una biodisponibilidad variable de entre el 30 y el 90%, tiene escasa unión a proteínas plasmáticas y su volumen de distribución

esta entre 350 y 380 litros. No sufre metabolismo hepático y su eliminación es predominantemente renal. El 50% del fármaco se excreta por la orina y el 50% restante en las heces sin cambios (150-153).

El triamtereno se administra por vía oral y logra una biodisponibilidad de entre el 30 y el 70% se une entre un 55 a 67% a proteínas plasmáticas. Tiene un metabolismo hepático significativo de fase I mediado por el complejo CYP1A2 que genera el metabolito 4-hidroxitriamptero seguido de una fase II mediada por sulfotransferasas generando el metabolito 4-hidroxitriamptero sulfato el cual es luego excretado en la orina (154).

Por otra parte, fármacos como la espironolactona y esplerenona actúan antagonizando de forma competitiva los receptores para mineralocorticoides, especialmente los receptores para aldosterona en el túbulo contorneado distal. De esta manera, dicho fármaco inhibe la transcripción génica de determinados productos implicados en la reabsorción de sodio en dicho segmento de la nefrona. Son los únicos diuréticos que no requieren acceso al lumen tubular para inducir diuresis (155).

La espironolactona se administra por vía oral, se absorbe y logra una biodisponibilidad aproximada del 73%. La administración con alimentos mejora su biodisponibilidad. Sufre un metabolismo hepático extenso de primer paso mediante reacciones de desetilación en las que se generan metabolitos activos como la calderona. El fármaco y su metabolito activo presentan una unión a proteínas plasmáticas cercanas al 90% y su excreción se presenta por vía biliar-fecal y renal. La espironolactona no metabolizada tiene una vida media de 1.4 horas, no obstante, su metabolito activo tiene una vida media más larga (156-158).

La esplerenona se administra por vía oral y logra una biodisponibilidad del 69%, presenta una unión a proteínas del 50% a la alfa 1 glucoproteína ácida. Sufre un metabolismo hepático extenso, mediado por la CYP3A4, dando lugar a múltiples metabolitos inactivos, razón por la cual medicamentos y compuestos fitoquímicos que actúen como inhibidores de dicha enzima pueden aumentar los niveles séricos de esplerenona, su eliminación se da por vía renal en un 67% y fecal en un 32%. Solamente un 5% del fármaco se elimina sin cambios (27, 159).

Los efectos adversos asociados al consumo de fármacos ahorradores de potasio incluyen la hipercalemia que es intrínseca y está asociada a su

mecanismo de acción. El triamtereno se ha asociado a la aparición de anemia megaloblástica asociada a la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, lo cual conduce a niveles subóptimos de vitamina B9. Por otro lado, se han reportado eventos de nefritis intersticial, resistencia a la insulina y aumento de cálculos renales (27).

La espironolactona en su calidad de inhibidora del receptor de aldosterona tiene relativa afinidad por receptores de andrógenos por lo cual potencia la ginecomastia, impotencia e irregularidades menstruales. Además, su consumo crónico provoca una disminución en la excreción del ácido úrico lo que supone un riesgo aumentado para producir gota (160).

No se recomienda su prescripción conjunta con medicamentos o plantas que contengan principios activos capaces de inhibir la enzima convertidora de angiotensina o antagonizar los receptores de angiotensina 2, debido a que su consumo conjunto se ha asociado a un aumento en el riesgo de presentar hipercalemia (160).

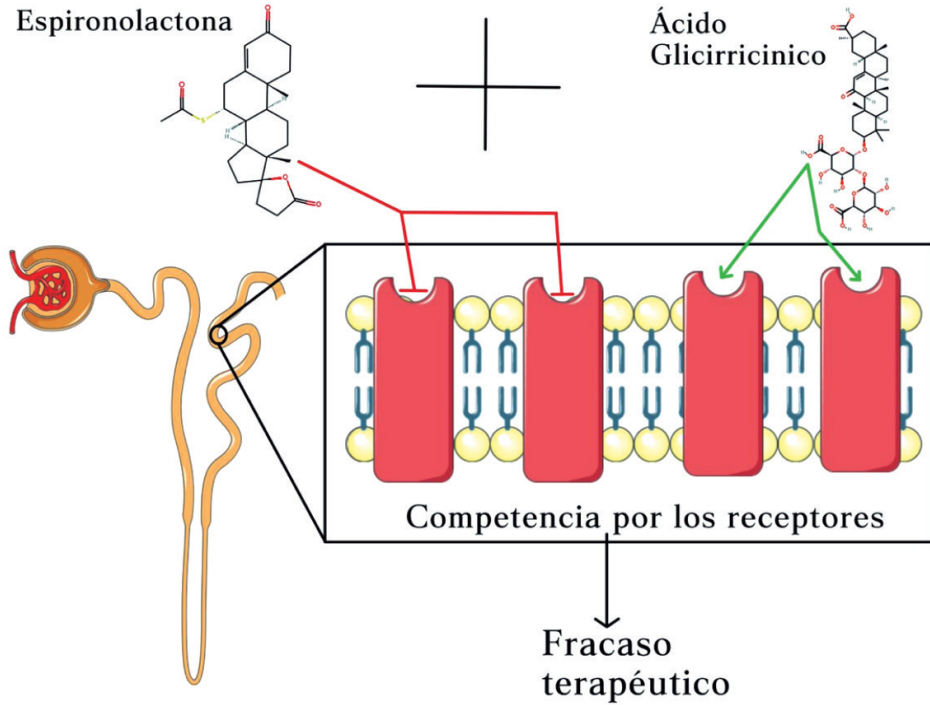
Los salicilatos interfieren con la capacidad de secreción de la espironolactona y con ello disminuyen su acción potencial. Los ahorradores de potasio también alteran la eliminación de los glucósidos cardíacos por lo cual podrían aumentar la toxicidad de dichos medicamentos (160). Algunas de las potenciales interacciones entre medicamentos ahorradores de potasio y plantas medicinales se listan a continuación:

Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*)

Su principio activo, el ácido glicirretínico, actúa como un agonista de los receptores de aldosterona y al ser administrados de forma conjunta con espironolactona o esplerenona, que son antagonistas competitivos del receptor de aldosterona, el regaliz podría interferir con el efecto de la espironolactona y provocar un fracaso terapéutico por parte de esta última.

Recientemente se ha evaluado el efecto de la administración conjunta de regaliz con espironolactona en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos, mostrando efectos beneficiosos en el manejo de esta patología. Sin embargo, encontraron que cuando se emplean ambos compuestos, se desvía la actividad diurética de la espironolactona por el bloqueo androgénico. De esta manera, pacientes que consuman ambos, y padezcan de algunas de las

patologías cardiovasculares mencionadas previamente, podrían presentar fracasos terapéuticos de su farmacoterapia base (161).



► **Figura 21.**

Interacción farmacológica de la espironolactona con el ácido glicirricínico del regaliz.

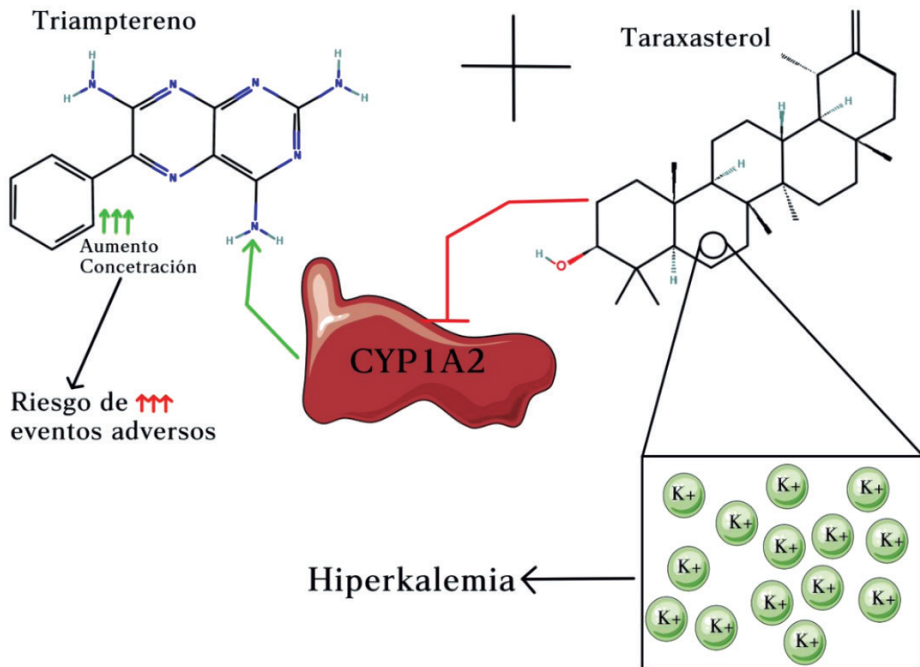
Diente de león (*taraxacum officinale*)

Es una hierba nativa de Europa que se encuentra ampliamente distribuida en el continente americano. Tanto la hoja, la flor y la raíz se utilizan con fines medicinales tales como infecciones urinarias, prevenir la formación de cálculos urinarios, amigdalitis, diurético entre otros. Sus principios activos incluyen el taraxasterol, taraxerol y ácido clorogénico (162).

En general es una hierba bien tolerada a pequeñas dosis, sin embargo, en algunos sujetos se asocia a diarrea, disconfort abdominal, reacciones alérgicas y dolor torácico. Adicionalmente, se ha visto que tiene un efecto anticoagulante importante (163). Se ha demostrado que el extracto de *T. officinale* presenta

un efecto inhibitorio sobre CYP1A2 de ahí que la administración conjunta de triamtereno con diente de león podría conducir a un aumento en su concentración plasmática y aumentar el riesgo de los efectos adversos asociado al consumo de triamtereno (164).

En la misma línea, el diente de león tiene una cantidad significativa de potasio, que resulta riesgoso al consumirse junto con cualquiera de los diuréticos ahorradores de potasio debido a que incrementa el riesgo de hipercalemia (165).



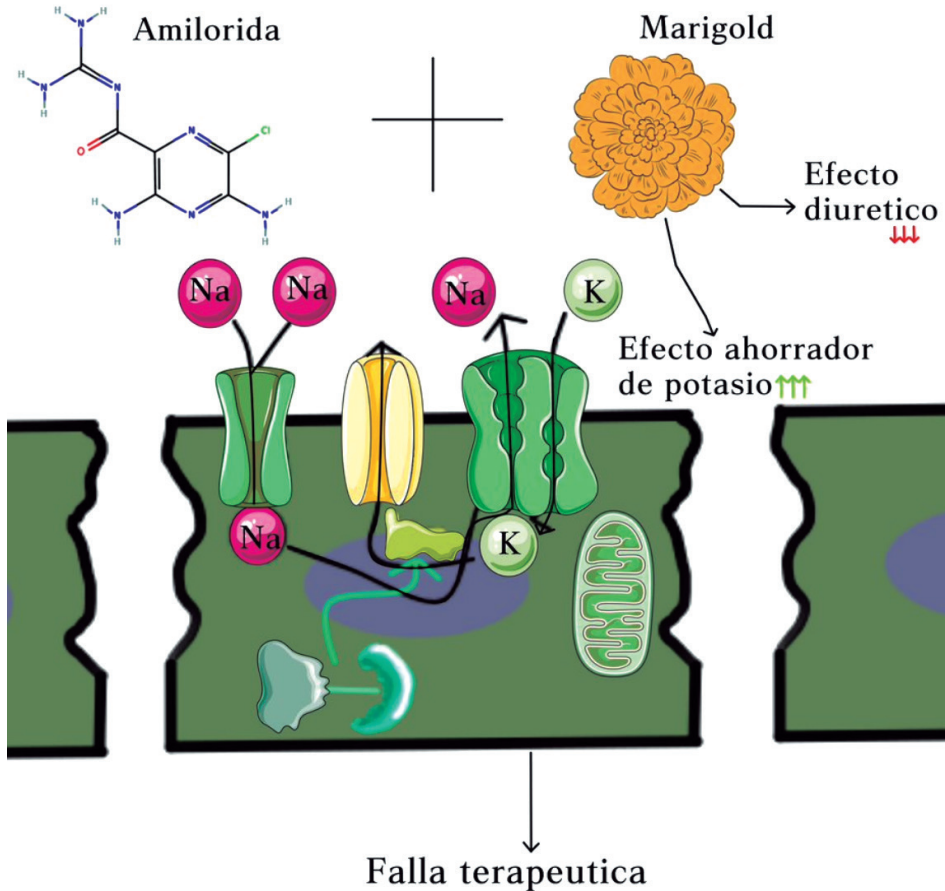
► **Figura 22.**

Interacción farmacológica del triamtereno con el taraxterol del diente de león.

Rosa amarilla (*Tagetes erecta*)

Un estudio *in vivo* en roedores evidenció que la administración conjunta de amiloride y un extracto hidroalcohólico de *T. erecta* mejoró el efecto ahorrador de potasio y disminuyó el efecto diurético. Lo anterior podría relacionarse con

un fracaso terapéutico de la amilorida si es administrada como diurético y un riesgo aumentado de desarrollar hipercalcemia (138).



► **Figura 23.**

Interacción farmacológica de la amilorida con la flor de cempasúchil.

Diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los medicamentos de este grupo actúan inhibiendo a la anhidrasa carbónica en el túbulo contorneado proximal de la nefrona, evitando la descomposición del H_2CO_3 a CO_2 y H_2O disminuyendo la recaptura de NaHCO_3 , lo que se traduce en una menor reabsorción de agua y por tanto un efecto diurético (27).

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden aumentar la excreción de HCO_3 hasta en un 35% respecto a la carga total filtrada por el glomérulo, lo que produce un aumento en el pH urinario, al tiempo que aumenta la excreción de iones como cloro, sodio y potasio (27). Por otra parte, este tipo de medicamentos también se emplea en el tratamiento de patologías oculares que involucren un aumento de la presión intraocular, tal es el caso del glaucoma, debido a que disminuyen la formación de humor acuoso y en consecuencia la disminución de la presión intraocular (27). Otros usos interesantes del medicamento son para el tratamiento del mal de altura y en el manejo como terapia de segunda línea en episodios convulsivos, generalmente de tipo crisis de ausencias.

Los tres compuestos farmacológicos que pertenecen a este grupo son la acetazolamida, diclorfenamida y metazolamida, los cuales tras su administración por vía oral logran una biodisponibilidad cercana al 100%. La vida media de la acetazolamida es de 6-9 horas y su eliminación es por vía renal. La metazolamida, por su parte, tiene una vida media de 14 horas y se metaboliza en un 75% a nivel hepático y el 25% se elimina por vía renal (27).

Los efectos adversos asociados al consumo de inhibidores de la anhidrasa carbónica son: acidosis metabólica, especialmente con el uso a largo plazo. Reacciones de hipersensibilidad (daño renal, reacciones alérgicas cutáneas y anemia aplásica) debido a que estos fármacos son derivados de las sulfonamidas. También se ha reportado mayor riesgo de encefalopatía hepática asociada a la desviación del amoniaco, de origen urinario, a la circulación sistémica. Mayor riesgo de formación de cálculos por sales de calcio y reducción de la excreción de bases orgánicas débiles como resultado de la alcalinización urinaria (27).

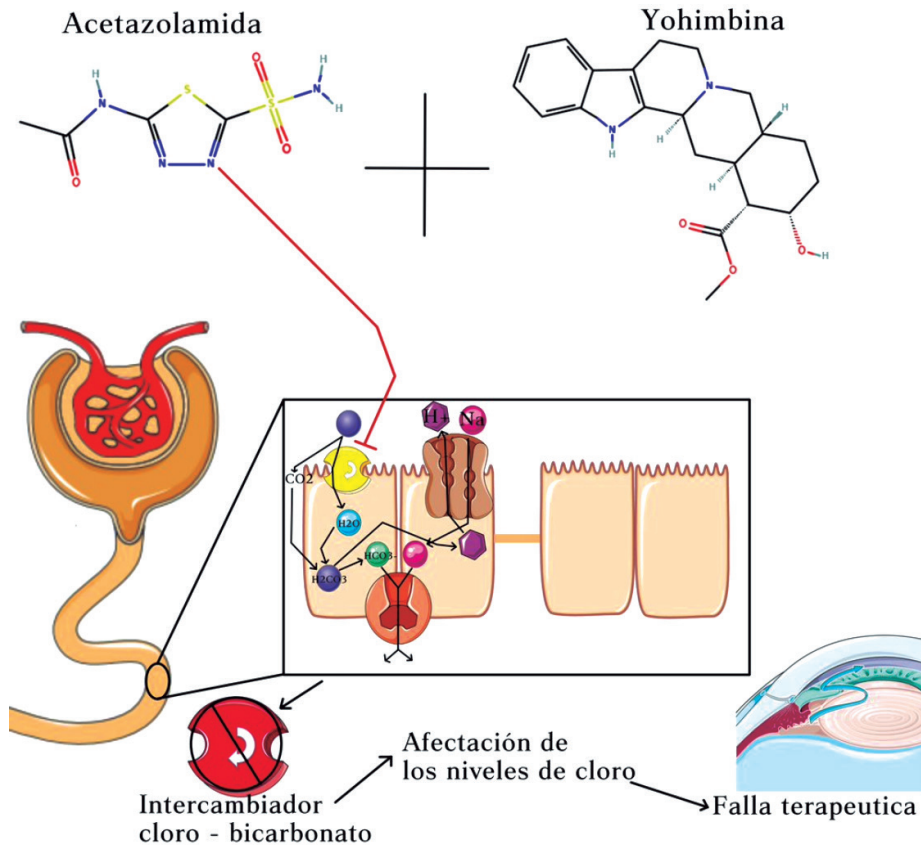
Interacciones con plantas medicinales

Yohimbina (*Pausinystalia johimbe*)

La yohimbina es un alcaloide aislado de la corteza de *P. johimbe*, el cual es utilizado en una gran variedad de productos fitofarmacéuticos y suplementos dietarios. Estudios *in vitro*, en cultivos de endotelio corneal de conejo, evidenciaron una interacción farmacológica de tipo farmacodinámico entre la yohimbina y la acetazolamida. La yohimbina produjo una disminución del

cloro intracelular en las células del cultivo mediada por un mecanismo antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

Luego, cuando se administró de forma conjunta yohimbina y acetazolamida, se observó que el cloro se mantuvo en concentraciones normales debido a que cuando se inhibe a la anhidrasa carbónica se disminuye la producción de bicarbonato, lo que afecta indirectamente al intercambiador cloro bicarbonato. Bajo ese principio, se considera una posible interacción farmacológica entre ambos compuestos ya que, al afectar al intercambiador cloro bicarbonato, se altera también el flujo del cloro. Lo que en un paciente con glaucoma que esté siendo manejado con acetazolamida y que de forma conjunta consuma yohimbina, podría provocar un fracaso para lograr una disminución de la presión intraocular (166).



► **Figura 24.**

Interacción farmacológica entre la acetazolamida y la yohimbina.

► **Tabla 3.**

Interacciones farmacológicas de los diuréticos con plantas medicinales.

Fármaco	Planta (nombre común)	Planta (nombre científico)	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Hidroclorotiazida	Uva ursi	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	Hidroquinonas (arbutin) y ácido ursólico		Aumento diurético y del riesgo de hipocalcemia
Hidroclorotiazida	Aloe vera, Senna sp		Reinatrona y emodina		Aumento diurético y del riesgo de hipocalcemia
Hidroclorotiazida	Ginkgo biloba				
Hidroclorotiazida	Regaliz	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Terpenos (glicirricina), cumarínicos y flavonoides		
Hidroclorotiazida	Marigold	<i>Tagetes erecta</i>	Carotenos (luteína)		
Furosemida	Espino cerval o cervispino	<i>Rhamnus cathartica</i>			
Furosemida	Ginkgo biloba		Flavonoides (quercetina, kaempferol y lactonas de terpeno)	Producción de radicales libres por el consumo de la planta.	Aumento de pérdidas hidroelectrolíticas y ototoxicidad
Furosemida	Panax ginseng	<i>Ginseng</i>	Contenido rico en germanio (nefrotóxico)		
Furosemida	Yohimbina	<i>Aspidosperma quebracho-blanco</i>	Alcaloides (indol)	Agonista alfa-2	
Furosemida	Regaliz	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Ácido glicirretínico	Inhibe la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, reduce degradación del cortisol	Efecto hipermineralocorticoide

Furosemida	Apio	<i>Apium graveolens</i>	N-butilfalida-falcariondiol, bergapteno, oplopandiol, ácido benzolico, ácido transcinamico	Neutraliza radicales libres, tiene efectos diuréticos, vasodilatadores y antihipertensivos mediados por las características hidrofóbicas de la molécula	
Espironolactona	Regaliz	<i>Glycyrrhiza glabra</i>			
Espironolactona	Ma Huang	<i>Ephedra sinica</i>	Protoalcaloides, fenileta-mina, efedrina y pseudoefedrina		
Triamptereño	Diente de León	<i>Taraxacum officinale</i>	Taraxasterol, taraxerol y ácido clorogénico		
Amiloride	Marigold	<i>Tagetes erecta</i>			Disminución del efecto diurético
Acetazolamida	Yohimbina	<i>Aspidosperma quebracho-blanco</i>		Efecto antagonista alfa-2 adrenérgico que disminuye la cantidad de cloro intracelular en la córnea, compromete funcionamiento del intercambiador Na-HCO ₃	Fracaso terapéutico de la acetazolamida en el manejo del glaucoma

5.4 Simpaticolíticos

Los simpaticolíticos actúan a nivel de los receptores adrenérgicos, los cuales son un grupo de receptores acoplados a proteínas G, que, debido a la diversidad de sus características tales como: distribuciones tisulares, acoplamiento a proteí-

nas G, propiedades farmacológicas y vías de señalización, se han clasificado en al menos nueve subtipos, incluyendo tres receptores Alpha 1 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}), tres receptores alpha 2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2D}) y tres receptores Beta (β_1 , β_2 , β_3). El grupo de simpaticolíticos incluye a los bloqueadores beta, bloqueadores alfa, y aquellos que ejercen su acción a nivel central.

Betabloqueadores

El antagonismo de los receptores adrenérgicos β afecta la regulación de la circulación a través de una serie de mecanismos que incluyen una reducción en la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca, que son unos de los principales determinantes del gasto cardiaco; adicionalmente, el antagonismo de los receptores β_1 del complejo yuxtaglomerular reduce la secreción de renina y la actividad del eje Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS) lo que probablemente contribuya a la acción antihipertensiva de los miembros de este grupo farmacológico (27).

La absorción de los fármacos bloqueadores de los adrenoceptores β se produce rápidamente por lo que los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 1-3 horas. Químicamente los betabloqueadores son bases débiles cuya absorción gastrointestinal se produce principalmente a nivel duodenal, dicha absorción puede verse limitada cuando se suministran junto a alimentos que acidifican el pH gastrointestinal (167).

La absorción, metabolismo y excreción de los β -bloqueadores depende de las características de solubilidad del fármaco, si se trata de medicamentos lipofílicos como el propranolol, bisoprolol o metoprolol se absorberán casi de forma completa a nivel intestinal, sufrirán biotransformación hepática y eliminación renal y biliar. Mientras que fármacos hidrofílicos como el atenolol, nadolol y sotalol, serán absorbidos de forma incompleta en el tracto gastrointestinal alcanzando una biodisponibilidad inferior al 50% y su eliminación será fecal debido a la pobre absorción de este tipo de fármacos y la fracción absorbida será eliminada por vía renal (168).

El volumen de distribución de los betabloqueantes depende del fármaco específico, su liposolubilidad, afinidad por los tejidos y la unión a proteínas plasmáticas. Por ejemplo, el propranolol, que es un betabloqueante altamente lipofílico, tiene un volumen de distribución de aproximadamente 4 a 5 litros/

kg. Esto indica que el fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos del cuerpo y no permanece en el plasma sanguíneo en grandes cantidades (167).

Por otro lado, los betabloqueantes hidrofílicos como el atenolol tienen un volumen de distribución más pequeño, de alrededor de 0,5 a 1 litro/kg. Esto sugiere que estos fármacos permanecen principalmente en el plasma y tienen una distribución limitada en los tejidos (168).

El metabolismo hepático de metoprolol, carvedilol, nebivolol y la mayoría de beta bloqueadores depende de CYP2D6. La relevancia es probablemente mayor en el caso del metoprolol, para el cual los metabolizadores lentos del CYP2D6 (~7% de la población caucásica) muestran una exposición al fármaco cinco veces mayor, fenómeno estrechamente relacionado con una mayor incidencia de bradicardias incluso hasta 2 veces superior con respecto a la presentada por los metabolizadores extensos (27).

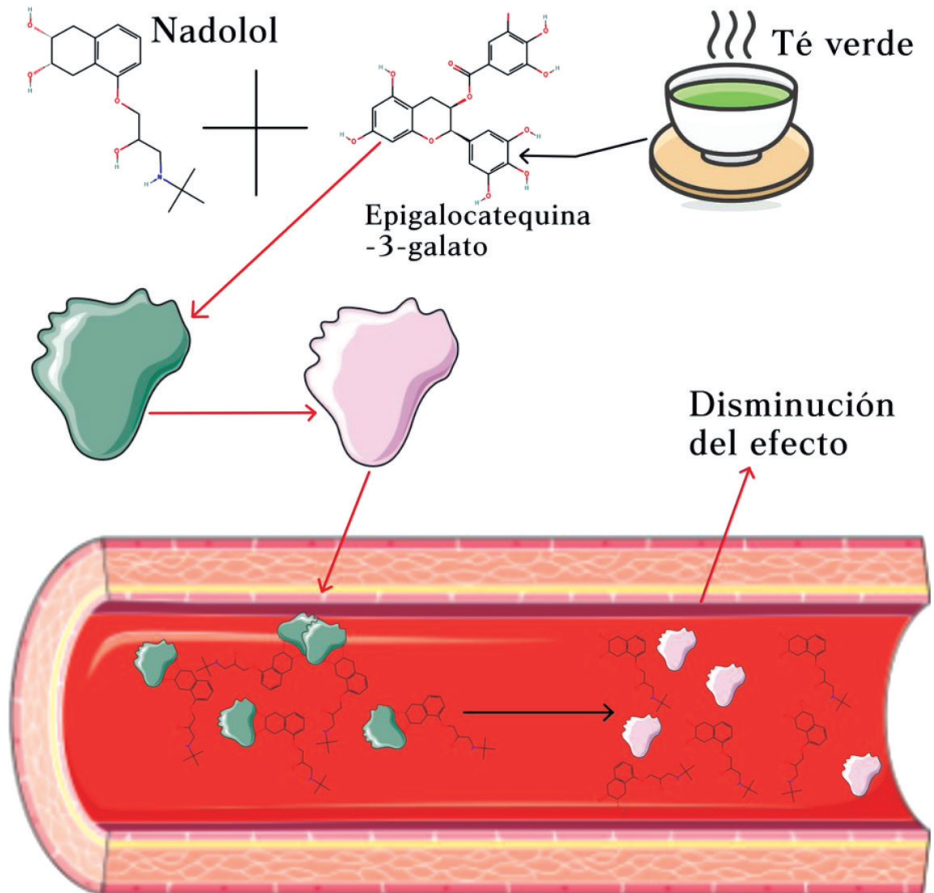
Algunos betabloqueadores tienen vidas medias plasmáticas relativamente cortas y requieren más de una dosis diaria como por ejemplo el metoprolol, propranolol o el carvedilol lo que supone una desventaja significativa en el tratamiento de la hipertensión con respecto a otros grupos farmacológicos. Es por ello que deben recetarse en formas de liberación sostenida. El bisoprolol y el nebivolol tienen valores de $t_{1/2}$ de 10-12 h y, por tanto, alcanzan niveles mínimos suficientes con dosis de una vez al día (27).

Los efectos adversos asociados al consumo de Beta-bloqueadores incluyen con mayor frecuencia bradicardia e hipotensión, fatiga, mareos, náuseas, estreñimiento, disfunción sexual y disfunción eréctil. Con menos frecuencia, el broncoespasmo, con un mayor riesgo en pacientes con patologías del árbol bronquial como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por otra parte, los pacientes con síndrome de Raynaud también tienen riesgo de exacerbación, así mismo los betabloqueantes pueden inducir hiperglucemia y enmascarar los signos hemodinámicos que suelen observarse en un paciente con hipoglucemia como la taquicardia. Algunas de las interacciones que se presentan entre betabloqueadores y plantas medicinales se listan a continuación:

Té verde (*Camellia sinensis*)

El nadolol es sustrato de proteínas transportadoras como lo son el transportador de polipéptidos de aniones orgánicos (OATP) y la glucoproteína P

(Gp-P). Las catequinas del té verde y especialmente la epigalocatequina-3-galato pueden alterar el funcionamiento de dichas proteínas. En un estudio *in vivo* realizado en ratas Sprague-Dawley, en el que se suministró un tratamiento intragástrico previo con extracto de té verde, dio lugar a reducciones marcadas en la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) de nadolol en un 85% y 74%, respectivamente. Lo anterior posiblemente explicaría el mecanismo por el cual el té verde potencialmente podría generar un fracaso terapéutico del nadolol (169).

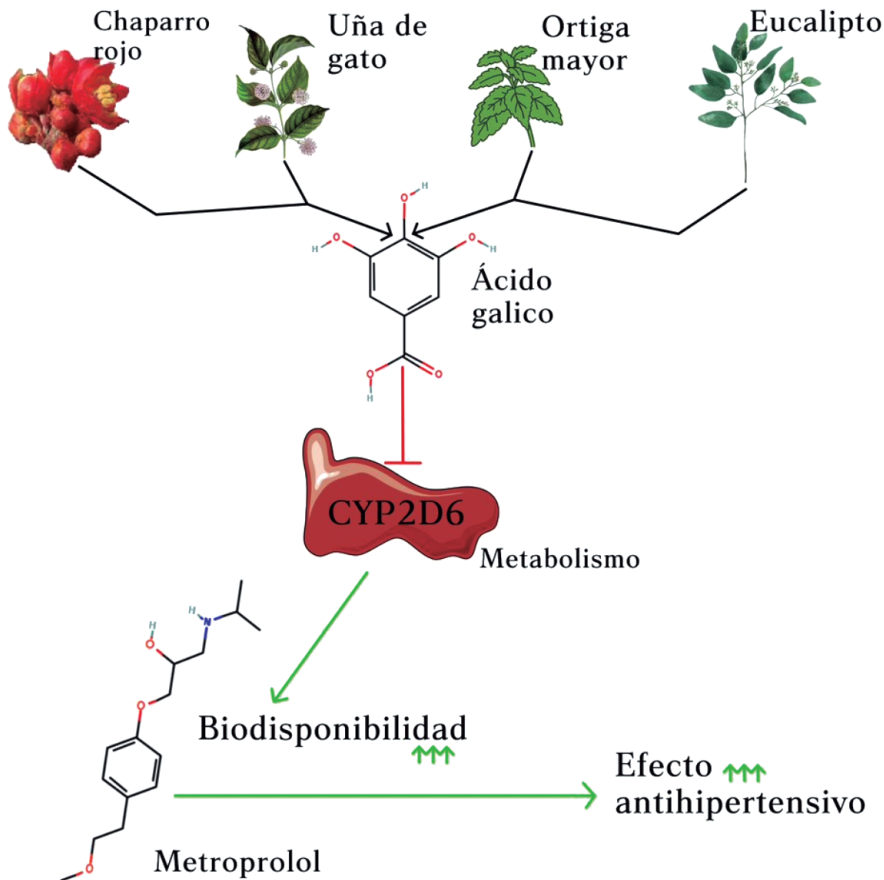


► **Figura 25.**

Interacción farmacológica entre el nadolol y los principios activos del té verde.

Ácido gálico y ácido elálgico

Mediante estudios experimentales en ratas se demostró que el ácido gálico y el ácido elálgico, que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y en plantas como la ortiga mayor, el chaparro rojo, el eucalipto, la uña de gato y en suplementos dietarios y productos fitofarmacéuticos, mejoraron significativamente la biodisponibilidad oral de metoprolol al inhibir el metabolismo mediado por CYP2D6 en el hígado de rata, lo que podría relacionarse con un aumento en el riesgo de padecer toxicidad y efectos adversos relacionado con un aumento en la concentración plasmática de metoprolol (170).



► Figura 26.

Interacción farmacológica entre especies ricas en ácido gálico y la potenciación del efecto antihipertensivo cuando son administradas con metoprolol.

Alfa bloqueadores

Los receptores alpha adrenérgicos intervienen en la respuesta fisiológica a las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina. La activación de los receptores adrenérgicos puede ocasionar un aumento de inotropismo, cronotropismo, vasoconstricción y broncodilatación. Mientras que la inhibición de estos receptores provoca vasodilatación, bradicardia y relajación del músculo liso de la próstata. Es por ello que los antagonistas alfa-1 son agentes utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial y en el tratamiento de la sintomatología urinaria asociada a la hiperplasia prostática benigna.

Los bloqueadores alfa se dividen en tres categorías diferentes dependiendo del subtipo de receptor alfa bloqueado. Aquellos que actúan tanto sobre receptores alfa-1 y alfa-2, se denominan bloqueadores alfa no selectivos (fentolamina y Fenoxibenzamina: utilizados de forma intraoperatoria durante resecciones quirúrgicas de feocromocitomas), bloqueadores alfa 1 selectivos (prazosina, tamsulosina, terazosina: utilizados en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y tratamiento de la hipertensión arterial) y bloqueadores alfa 2 selectivos (Yohimbina e idazoxan: los cuáles aún no tienen una utilidad clínica establecida) (27).

Teniendo en cuenta lo anterior se abordarán solamente los antagonistas de los receptores alfa -1 debido a que son los alfa bloqueadores más frecuentemente utilizados en la práctica clínica.

Prazosina

Se absorbe a nivel intestinal. El grado de absorción oral de la prazosina parece ser similar para diferentes formas farmacéuticas y no está influenciado por la presencia de alimentos en el tracto digestivo. La prazosina sufre un extenso metabolismo hepático, por lo que logra una biodisponibilidad que oscila entre el 43,5 al 69,3% (171).

Las principales vías de metabolismo son la desmetilación y la hidroxilación, y en general sus metabolitos son inactivos (171). La prazosina se une en gran medida (92 a 97%) a las proteínas plasmáticas humanas (albúmina y alfa 1 glicoproteína ácida) y el grado de unión es independiente de la concentración plasmática del fármaco en el rango de 20 a 150 ng / ml (171).

Luego los dos metabolitos principales (o-desmetilado) se excretan casi por completo en la bilis y solo el 6% de la prazosina se excreta sin cambios, principalmente en la orina. La vida media de eliminación media es de aproximadamente 2,5 horas. En pacientes hipertensos con función renal normal, la cinética de la prazosina no difiere significativamente de la normal. Sin embargo, la disposición de la prazosina se modifica en la insuficiencia renal crónica y en la insuficiencia cardíaca congestiva (171).

Tamsulosina

La tamsulosina es un medicamento utilizado para el manejo de la sintomatología asociada a la hiperplasia prostática benigna. Tras su administración por vía oral, se absorbe en el tracto gastrointestinal y alcanza una biodisponibilidad del 90%. Los alimentos pueden interferir con la absorción de la prazosina y disminuir su biodisponibilidad y la concentración máxima. Una vez en el torrente sanguíneo se une extensamente a proteínas plasmáticas 94-99% y la fracción libre se metaboliza CYP3A4 y CYP2D6 (172, 173).

Luego la tamsulosina y sus metabolitos se eliminan por vía urinaria en un 76% y por vía fecal en un 21%. La vida media de eliminación en sujetos sanos es de 5-7 horas y en fenotipo metabolizador lento de CYP2D6 puede extenderse hasta las 14 horas (174).

Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y bloqueadores alfa-1

Palmito salvaje (*Serenoa repens*)

El palmito salvaje es una especie originaria del norte de México y el sudeste de los Estados Unidos, a partir del cual se elaboran diversos productos fitofarmacéuticos utilizados en el tratamiento de la sintomatología urinaria asociada a la hiperplasia prostática benigna y la alopecia androgénica.

En un estudio clínico realizado en 709 pacientes en el que se comparó la monoterapia con Tamsulosina y la terapia combinada de Tamsulosina con el extracto hexánico de *Serenoa repens*, se encontró que después de 6 meses, las puntuaciones de la puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS)

mejoraron en una media (desviación estándar) de 7,2 (5,0) puntos en el grupo de terapia combinada de tamsulosina con extracto hexánico de *Serenoa repens*, en comparación con 5,7 (4,3) puntos con monoterapia con tamsulosina y 5,4 (4,6) puntos con monoterapia de extracto hexánico de *Serenoa repens* ($p < 0,001$). En hombres con sintomatología urinaria moderados a graves, el tratamiento combinado produjo un alivio de los síntomas más efectivo y una mejoría mayor en la calidad de vida que con cualquiera de los tratamientos solos (175).

Un estudio *in vitro* mostró que los extractos de palmito salvaje tienen la propiedad de inhibir a los adrenoreceptores alfa-1. De ahí su utilidad terapéutica en la sintomatología asociada a la hiperplasia prostática benigna. La administración conjunta de tamsulosina con palmito salvaje genera un efecto sinérgico de sumación sobre el antagonismo de los receptores alfa-1 (176).

Quercetina

La quercetina es uno de los flavonoides más abundantes de la naturaleza y se encuentra en altas concentraciones en especies como la cebolla, además de que es insumo para la elaboración de distintos productos fitofarmacéuticos y suplementos dietarios ampliamente comercializados en el mercado. La quercetina sufre un extenso metabolismo intestinal y hepático generando metabolitos como la quercetina-3-glucurónido y la 4'O-metil-quercetina. En un estudio hecho en arterias mesentéricas de rata Kyoto Wistar se observó que la administración conjunta de tamsulosina con quercetina o sus metabolitos mejora el efecto vasorrelajante de la tamsulosina producto de la potenciación del antagonismo alfa 1 de la tamsulosina, lo cual, si bien podría traducirse en un mejor control de la sintomatología urinaria asociada a la hiperplasia prostática benigna, también podría relacionarse con un riesgo aumentado de padecer efectos adversos como la hipotensión ortostática (177).

Curcumina

La curcumina es un flavonoide que se encuentra en la Cúrcuma (*Curcuma longa*), el cual es frecuentemente empleado en la preparación de suplementos dietarios empleados con fines preventivos de patologías como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus de tipo 2 y patologías inflamatorias crónicas.

En un estudio clínico hecho en 122 pacientes se suministró de forma aleatoria un tratamiento de tamsulosina + finasteride + curcumina y otro de tamsulosina + finasteride + placebo durante 6 meses y encontraron que la curcumina combinada con tamsulosina y finasteride tiene efectos más beneficiosos en la reducción de la grasa periprostática, la protección de la función eréctil, la mejora de los síntomas de retención urinaria y las puntuaciones de calidad de vida en pacientes con hiperplasia prostática benigna en comparación con la tamsulosina y la finasteride solas (178).

Morina

La morina es una pentahidroxi flavona presente principalmente en los frutos, tallos y hojas de la familia Moraceae. *Morus alba* L. (morera blanca), *Psidium guajava*, (hojas de guayaba), *Maclura pomifera* (naranja Osage), *Maclura tinctoria* (fustic viejo), *Malus pumila* (piel de manzana), *Allium cepa* (cebolla) y *Prunus dulcis* (almendra) (179).

Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que la morina presenta diversas actividades biológicas entre las que se encuentran: la antioxidante, la antiinflamatoria, anticancerígena, antimicrobiana, antidiabética, cardioprotectora, neuroprotectora, nefroprotectora y hepatoprotectora secundarias a la modulación de diversas vías de señalización celular, como el potenciador de la cadena ligera kappa del factor nuclear de las células B activadas (NF-κB), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), las quinasas Janus/ transductor de señal y activador de proteínas de transcripción (JAKs/STATs), Kelch-like ECH-associated protein1/Nuclear erythroid-2-related factor (Keap1/Nrf2), retículo endoplásmico (ER), apoptosis mediada por mitocondrias, Wnt/β-catenina y la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR) (179).

La tamsulosina + dutasteride es un medicamento combinado utilizado en el tratamiento de la sintomatología asociada a la hiperplasia prostática benigna que, a pesar de su eficacia, se ha relacionado con la aparición de efectos adversos como la hepatotoxicidad.

En un estudio *in vivo* hecho en ratas, en el que se suministró morina + tamsulosina-dutasteride por vía oral por 14 días, se observó que en el grupo al cual solamente se le suministraba tamsulosina-dutasteride provocó un aumento significativo de la bilirrubina plasmática, la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) en un 62%, 45% y 18% respectivamente (180).

Se encontró que la hepatotoxicidad estaba relacionada con una disminución de las actividades de superóxido dismutasa hepática (SOD), catalasa (CAT), glutatión-S-transferasa (GST), así como de la concentración hepática de ácido ascórbico y glutatión reducido (GSH) en un 58%, 54%, 59%, 46% y 63% respectivamente y aumentó el nivel de malondialdehído (MDA) en un 49% (180).

Mientras que en el grupo tratado con morina + tamsulosina-dutasteride disminuyó significativamente el aumento en la concentración de bilirrubina plasmática, las actividades de AST y ALT inducido por tamsulosina dutasteride mediados por una modulación de la SOD, CAT, GST, lo que sugiere que la morina protege contra la toxicidad hepática, así como el estrés oxidativo inducido por dutasteride-tamsulosina en ratas (180).

Cordoncillo (*Piper marginatum*)

El cordoncillo es una especie utilizada en la medicina tradicional debido a sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias, hemostáticas y cicatrizantes. En un estudio *in vivo* se administró de forma endovenosa un extracto acuoso de la planta encontrando que generaba un efecto hipertensivo dosis dependiente. Luego hicieron un pretratamiento con prazosina encontrando una disminución de la respuesta vasopresora tanto del extracto como del control con noradrenalina, por lo que adujeron que el efecto vasopresor del extracto se debía a una interacción postsináptica con adrenoceptores alpha-1 posiblemente asociada a la presencia de noradrenalina en su composición fitoquímica (181).

Teniendo en cuenta que la prazosina es un antagonista competitivo de los receptores alpha-1, se podría pensar en que la administración conjunta de este medicamento con cordoncillo podría producir un fracaso terapéutico y dificultar el control de cifras de presión arterial en pacientes con hipertensión arterial. Se requieren estudios adicionales para comprobar dicho efecto.

Betabloqueadores con actividad alfabloqueante

Dentro de este grupo farmacológico se encuentra el carvedilol y el labetalol los cuales reducen la resistencia vascular periférica mediante la vasodilatación y el sistema renina-angiotensina-aldosterona por su acción betabloqueadora. Reducen la actividad de la renina plasmática y es raro observar retención de líquidos.

Carvedilol

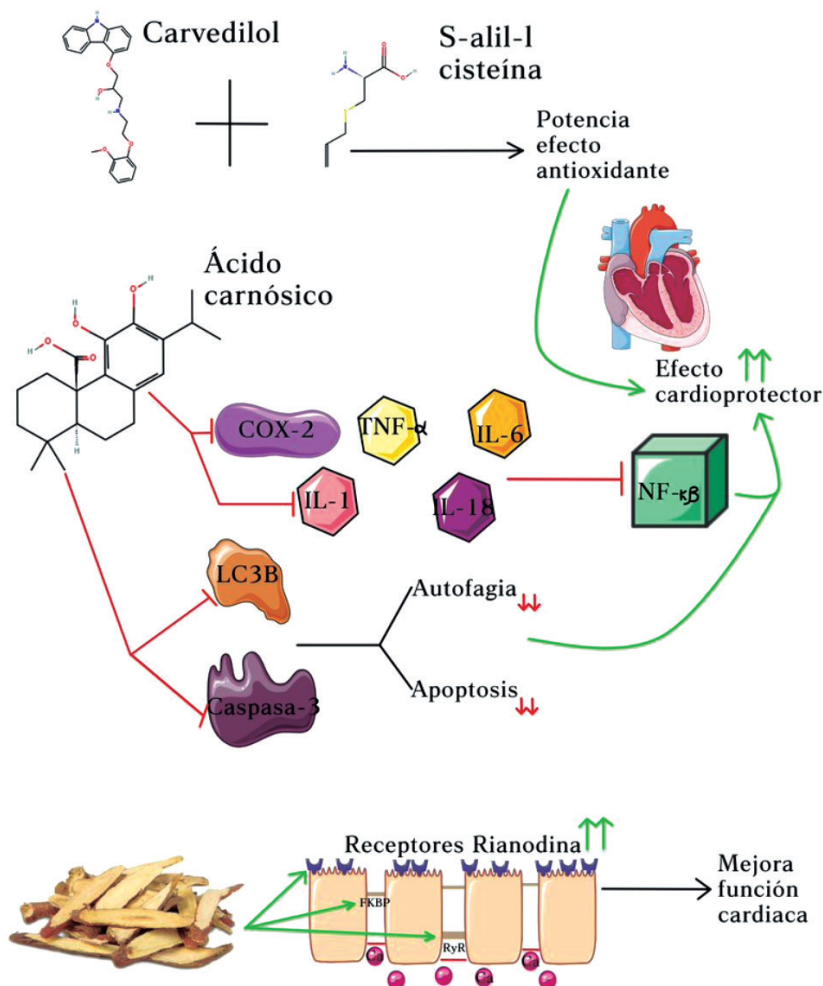
El carvedilol tras su administración por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal y logra una biodisponibilidad de entre el 25% y 35% debido a un extenso metabolismo de primer paso. Cuando se administra con alimentos, la tasa de absorción se ralentiza y alcanza su concentración plasmática máxima en un tiempo superior sin que haya una diferencia significativa en el grado de biodisponibilidad.

Una vez en la circulación sistémica, el carvedilol se une en más de un 98% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La unión a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración en el rango terapéutico. El carvedilol es un compuesto básico y lipofílico con un volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 115 L, lo que indica una distribución sustancial en los tejidos extravasculares.

El carvedilol se metaboliza principalmente por oxidación del anillo aromático y glucuronidación, luego los metabolitos oxidativos se conjugan con ácido glucurónico y grupos sulfatos. La desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico producen 3 metabolitos activos con actividad betabloqueante, el metabolito 4'-hidroxifenilo es aproximadamente 13 veces más potente que el carvedilol. Se cree que el CYP2D6 es la principal enzima en la 4'- y 5'-hidroxilación del carvedilol, con una posible contribución de la 3A4.

En comparación con el carvedilol, los 3 metabolitos activos presentan una débil actividad vasodilatadora. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son aproximadamente una décima parte de las observadas para el carvedilol y tienen una farmacocinética similar a la de su progenitor. Dichos metabolitos se excretan principalmente por vía biliar-fecal. La semivida de eliminación terminal media aparente del carvedilol suele oscilar entre 7 y 10 horas.

Por otra parte, el carvedilol puede presentar interacciones farmacológicas con algunas especies vegetales frecuentemente utilizadas. Algunas de ellas se describen a continuación.



► **Figura 27.**

Interacciones farmacológicas entre principios activos de algunas plantas medicinales y el carvedilol.

Ajo (Allium sativum)

En un estudio *in vivo* hecho en un modelo de disfunción miocárdica inducida por isoproterenol en ratas, inicialmente se administró un extracto de ajo y su principio activo la S-alil-L-cisteína en conjunto con carvedilol por 3 semanas, luego se indujo una lesión miocárdica con isoproterenol, encontrando que había una disminución significativa en las actividades de LDH y CK-MB,

en comparación con el grupo control, dichos hallazgos bioquímicos fueron corroborados con observaciones histopatológicas (182).

Se encontró además que el efecto cardioprotector era mayor a dosis más altas y cuando se administraba S-alil-l-cisteína purificada. Se cree que el efecto cardioprotector de la administración conjunta de carvedilol con extracto de ajo o S-alil-l-cisteína se debe a un sinergismo de potenciación, ya que por una parte el carvedilol presenta un efecto betabloqueante y tiene un potencial efecto antioxidante y el extracto de ajo y su principio activo presentan una gran capacidad antioxidante (182).

Raíz de astrágalo (*Astragalus membranaceus*)

En un estudio *in vivo* hecho en ratones con falla cardíaca inducida por coartación de aorta abdominal, se encontró que la administración enteral conjunta de carvedilol con raíz de astrágalo por 4 semanas podía inducir la expresión de receptores de rianodina e inhibir la fuga de Ca^{2+} al restaurar la unión de FKBP12.6 a RyR en la IC para mejorar la función cardíaca y evitar la remodelación del ventrículo izquierdo (183).

Romero (*Salvia rosmarinus*)

El romero es una especie vegetal ampliamente utilizada debido a su utilidad culinaria además en prácticas médicas populares debido a su efecto antiinflamatorio y antiespasmódico. Uno de sus principios activos es el ácido carnósico el cual adicionalmente puede tener un efecto cardioprotector. En un estudio *in vitro* realizado en cultivos celulares de cardiomiocitos a los cuales se les indujo toxicidad con doxorrubicina, se encontró que la administración de carvedilol con ácido carnósico presentan un efecto sinergia significativo contra la toxicidad inducida por doxorrubicina, se encontró que el carvedilol con el ácido carnósico inhiben el NF- κ B demostrado por la disminución de sustancias proinflamatorias (COX 2, TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-18), además de una regulación negativa de las vías de señalización escindidas de Caspasa-3 y LC3B y por tanto de la apoptosis y la autofagia (184).

Labetalol

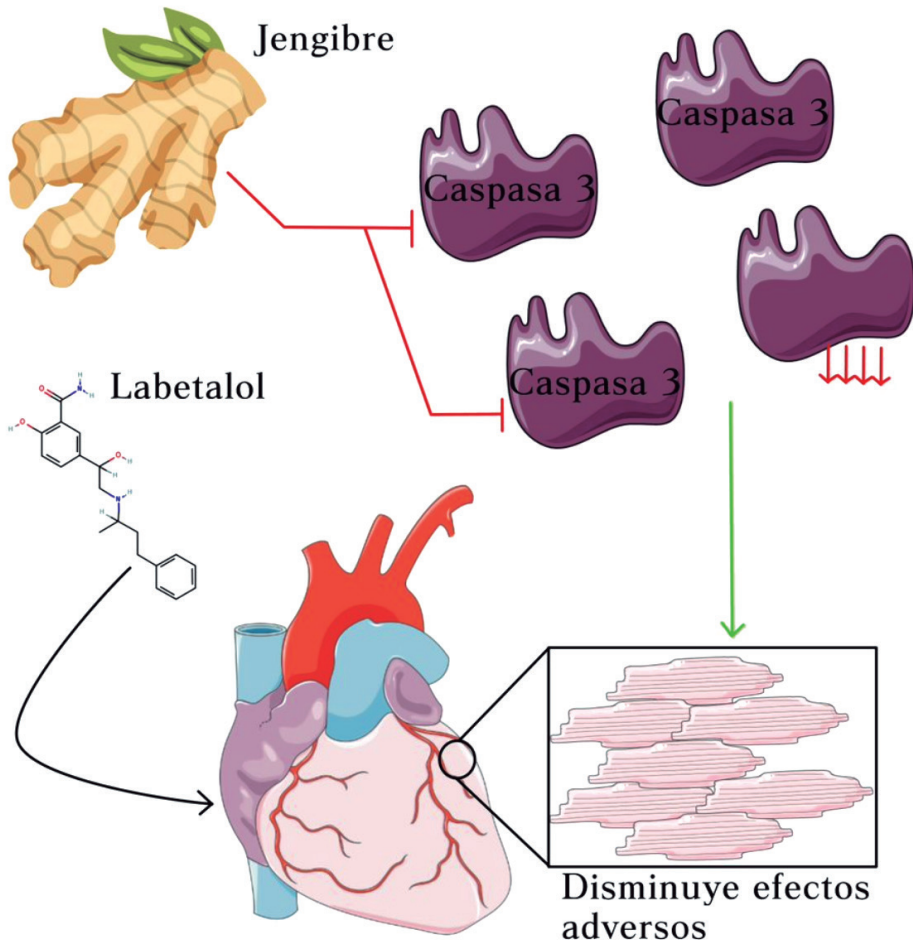
El labetalol cuando se administra por vía oral alcanza una biodisponibilidad variable de entre el 11-86% atribuible a su extenso metabolismo intestinal y hepático de primer paso, adicionalmente su ingesta conjunta con alimentos reduce su biodisponibilidad hasta en un 38%.

La mayor parte del fármaco se convierte en un glucurónido alcohólico bajo la influencia de la UDP glucuronil transferasa, y un 15% de una dosis se convierte en glucurónido de o-fenilo. Ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. Ninguno de los dos de estos metabolitos muestra actividad farmacológica tras la administración oral. En casos de enfermedad hepática crónica es necesario hacer una reducción de dosis debido al extenso metabolismo de primer paso hepático del labetalol.

Una vez en circulación sistémica, el labetalol tiene una baja unión a proteínas plasmáticas cercana al 50% y una amplia distribución extravascular con un volumen de distribución de 15,7 Litros/kg. El Labetalol y sus metabolitos se excretan rápida y completamente en la orina y heces, aunque menos del 5% de la dosis se excreta sin cambios en la orina. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas.

Estos resultados, junto con la experiencia de una serie de estudios clínicos indican que no es necesario modificar la dosis de labetalol en presencia de una insuficiencia renal moderada o grave. Entre los efectos adversos graves asociados a la administración de labetalol se encuentran: la reducción del gasto cardíaco, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión paradójica, la isquemia miocárdica, y la hipotensión ortostática (Oral, 1%; IV, 58%) y la hepatotoxicidad.

A continuación, se describen algunas interacciones farmacológicas entre el labetalol y especies vegetales frecuentemente empleadas.



► **Figura 28.**

Interacción farmacológica entre el jengibre y el labetalol.

Jengibre (*Zingiber officinale*)

El labetalol es un medicamento empleado en las emergencias hipertensivas del embarazo. Sin embargo, se han descrito casos de cardiotoxicidad fetal y toxicidad placentaria. En un estudio *in vivo* hecho en ratas embarazadas se administró labetalol diariamente por vía oral con o sin jengibre en dosis de 300 mg/kg y 200 mg/kg, respectivamente, durante los días 6 a 20 de gestación (185).

En el grupo en el que se administró labetalol solo se encontró que el miocardio tenía cambios destructivos histológicos y ultraestructurales y un aumento

significativo en la expresión de caspasa-3, además de que el labetalol también disminuyó el peso de la placenta en comparación con el grupo de control, y causó una marcada degeneración y desorganización de su arquitectura (185).

En el grupo en el que se administró un extracto acuoso de jengibre con labetalol se encontró una mejora en los cambios patológicos inducidos por labetalol en el corazón, posiblemente debido a una disminución en la actividad de la caspasa-3 (185).

► **Tabla 4.**

Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y simpaticolíticos.

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Nadolol	Té verde	<i>Camellia sinensis</i>	epigalocate- quina-3-galato	Alteración de proteínas trans- portadoras	Disminución del efecto del Nadolol
Metoprolol	Ortiga mayor	<i>Urtica dioica</i>	Ácido gálico y ácido elágico	Inhibe metabo- lismo mediado por CYP2D6, mejora biodis- ponibilidad del medicamento	Aumenta efecto antihi- pertensivo
	Chaparro rojo	<i>Curatella</i>	Ácido gálico y ácido elágico		Aumenta efecto antihi- pertensivo
	Eucalipto	<i>Eucalyptus</i>	Ácido gálico y ácido elágico		Aumenta efecto antihi- pertensivo
	Uña de gato	<i>Uncaria tomen- tosa</i>	Ácido gálico y ácido elágico		Aumenta efecto antihi- pertensivo
Alfa bloqueado- res (Tamsulosina y prazosina)	Palmito salvaje	<i>Serenoa repens</i>		Inhibe adrenore- ceptores alfa-1	Mejora sínto- mas HPB en combinación con prazosina

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
	Cebolla	<i>Allium cepa</i>	Quercetina	Potencia el antagonismo alfa por sus metabolitos quercetina-3-glucurónido y la 4'O-metil-quercetina	Mejora efecto vasorelajante de la tamsulosina
	cúrcuma	<i>Curcuma longa</i>	Curcumina		Mejora síntomas en de HPB en combinación con tamsulosina
	Hoja de guayaba, naranja Osage, Piel de manzana, cebolla		Morina		Disminución toxicidad hepática por tamsulosina
	Cordoncillo	<i>Piper marginatum</i>		Posiblemente por la presencia de noradrenalina en su composición fitoquímica	Disminución de efecto hipotensor
Carvedilol	Ajo	<i>Allium sativum</i>	S-alil-l-cisteína	Sinergismo de potenciación por efecto antioxidante	Aumenta efecto cardioprotector
	Raíz de astrágalo	<i>Astragalus membranaceus</i>		Induce la expresión de receptores de rianodina e inhibir la fuga de Ca(2+)	Mejora función cardiaca y evita remodelación del ventrículo izquierdo

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
	Romero	<i>Salvia rosma- rinus</i>	Ácido carnósico	Inhibe el NF- κ B demostrado por la disminución de sustancias proinflamatorias y regulación negativa de la apoptosis y la autofagia	Aumenta efec- to cardiopro- tector
Labetalol	Jengibre	<i>Zingiber offi- cinale</i>		Disminución de actividad de la caspasa 3	Disminu- ye efectos adversos del labetalol en el miocardio

Este capítulo describe la farmacología de los principales medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial y reúne la evidencia de las potenciales interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos antihipertensivos y su posible explicación desde la farmacocinética y la farmacodinámica. El próximo capítulo abordará las interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos antihipertensivos e hipolipemiantes.

Referencias

1. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-1994.
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-1518.
3. Zurique Sánchez MS, Zurique Sánchez CP, Camacho López PA, Sanchez Sanabria M, Hernández Hernández SC. Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia: Revisión sistemática y meta-análisis. *Acta Médica Colombiana*. 2019;44(4):136-147.

4. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2018;98(3):1627-1738.
5. Kaschina E, Namsolleck P, Unger T. AT₂ receptors in cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125(Pt A):39-47.
6. Singh KD, Karnik SS. Structural perspectives on the mechanism of signal activation, ligand selectivity and allosteric modulation in angiotensin receptors: IUPHAR review 34. *Br J Pharmacol.* 2022;179(18):4461-4472.
7. Naik P, Murumkar P, Giridhar R, Yadav MR. Angiotensin II receptor type 1 (AT₁) selective nonpeptidic antagonists--a perspective. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(24):8418-8456.
8. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21-32.
9. Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, Gebrekirstos ST, Berhe DF. Anti-Diabetic Effect of Telmisartan Through its Partial PPAR γ -Agonistic Activity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3627-3635.
10. Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clinical pharmacokinetics.* 2005;44:797-814.
11. Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *Journal of human hypertension.* 2002;16(2):S13-S16.
12. Medarević D, Cvijić S, Dobričić V, Mitrić M, Djuriš J, Ibrić S. Assessing the potential of solid dispersions to improve dissolution rate and bioavailability of valsartan: In vitro-in silico approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018;124:188-198.
13. Brunner HR. The new angiotensin II receptor antagonist, irbesartan: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *American journal of hypertension.* 1997;10(S9):311S-317S.
14. Aly UF, Sarhan HA-m, Ali TFS, Sharkawy HAE-B. Applying different techniques to improve the bioavailability of candesartan cilexetil antihypertensive drug. *Drug Design, Development and Therapy.* 2020:1851-1865.
15. Husain A, Md Mitra SAM, Bhasin PS. A review of pharmacological and pharmaceutical profile of irbesartan. *Pharmacophore.* 2011;2(6):276-286.
16. Unger T, Schupp M. Telmisartan: from lowering blood pressure to end-organ protection. *Future Cardiology.* 2005;1(1):7-15.

17. Takayama F, Ishizaki H, Yoshinaga T, Morita M, Hata S, Esumi Y, et al. Metabolic fate of losartan, a new angiotensin II receptor antagonist (2): Absorption, distribution, metabolism, excretion and effects on drug metabolizing enzyme activities after repeated oral administration in rats. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1995;10(2):244-256.
18. Nakashima A, Kawashita H, Masuda N, Saxer C, Niina M, Nagae Y, et al. Identification of cytochrome P450 forms involved in the 4-hydroxylation of valsartan, a potent and specific angiotensin II receptor antagonist, in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2005;35(6):589-602.
19. Düsing R. Valsartan/amlodipine single pill combination for the treatment of hypertension. *Expert review of clinical pharmacology*. 2010;3(6):739-746.
20. Hirvensalo P, Tornio A, Launiainen T, Paile-Hyvärinen M, Tapaninen T, Neuvonen M, et al. UGT1A3 and sex are major determinants of telmisartan pharmacokinetics—a comprehensive pharmacogenomic study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;108(4):885-895.
21. Stangier J, Schmid J, Türck D, Switek H, Verhagen A, Peeters PAM, et al. Absorption, metabolism, and excretion of intravenously and orally administered [¹⁴C] telmisartan in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;40(12):1312-1322.
22. Chando TJ, Everett DW, Kahle AD, Starrett AM, Vachharajani N, Shyu WC, et al. Biotransformation of irbesartan in man. *Drug metabolism and disposition*. 1998;26(5):408-417.
23. Garnock-Jones KP. Irbesartan/Amlodipine: a review of its use in adult patients with essential hypertension not adequately controlled with monotherapy. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2013;13(2):141-150.
24. Gleiter CH, Jägle C, Gresser U, Mörike K. Candesartan. *Cardiovascular drug reviews*. 2004;22(4):263-284.
25. Husain A, Azim MS, Mitra M, Bhasin PS. A review on candesartan: pharmacological and pharmaceutical profile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011;1(10):12-17
26. Townsend RR. Major side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers [Internet]. UpToDate; 2022 [cited 2022 Oct 13].

27. Laurence L, Brunton RHD, Björn C, Knollmann. Goodman Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica; 2019.
28. Davies RO, Gomez HJ, Irvin JD, Walker JF. An overview of the clinical pharmacology of enalapril. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1984;18(S2):215S-229S.
29. Foroutan SM, Zarghi A, Shafaati A, Khodam A. Bioequivalence studies of two iranian generic formulations of captopril in healthy volunteers. 2003;44-48.
30. Beermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. *The American Journal of Medicine*. 1988;85(3):25-30.
31. Knütter I, Wollesky C, Kottra G, Hahn MG, Fischer W, Zebisch K, et al. Transport of angiotensin-converting enzyme inhibitors by H⁺/peptide transporters revisited. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008;327(2):432-441.
32. Vancea S, Imre S, Donáth-Nagy G, Béla T, Nyulas M, Muntean T, et al. Determination of free captopril in human plasma by liquid chromatography with mass spectrometry detection. *Talanta*. 2009;79(2):436-441.
33. Gomez HJ, Cirillo VJ, Irvin JD. Enalapril: a review of human pharmacology. *Drugs*. 1985;30:13-24.
34. Migdalof BH, Antonaccio MJ, Mc Kinstry DN, Singhvi SM, Lan S-J, Egli P, et al. Captopril: pharmacology, metabolism, and disposition. *Drug metabolism reviews*. 1984;15(4):841-869.
35. Herrera-Arellano A, Miranda-Sánchez J, Ávila-Castro P, Herrera-Álvarez S, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, et al. Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta medica*. 2007;73(01):6-12.
36. Nurfaradilla SA, Saputri FC, Harahap Y. Effects of *Hibiscus Sabdariffa* Calyces Aqueous Extract on the Antihypertensive Potency of Captopril in the Two-Kidney-One-Clip Rat Hypertension Model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:9694212.
37. Nurfaradilla SA, Saputri FC, Harahap Y. Pharmacokinetic Herb-Drug Interaction between *Hibiscus sabdariffa* Calyces Aqueous Extract and Captopril in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:5013898.

38. Ahad A, Raish M, Bin Jordan YA, Alam MA, Al-Mohizea AM, Al-Je-noobi FI. Effect of *Hibiscus sabdariffa* and *Zingiber officinale* on the antihypertensive activity and pharmacokinetic of losartan in hyper-tensive rats. *Xenobiotica*. 2020;50(7):847-857.
39. Ugwu P, Ubom R, Madueke P, Okorie P, Nwachukwu D. Anti-Hy-pertensive Effects of Anthocyanins from *Hibiscus sabdariffa* Calyx on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Wistar Rats. *Niger J Physiol Sci*. 2022;37(1):113-117.
40. Nwachukwu DC, Aneke EI, Obika LF, Nwachukwu NZ. Effects of aque-ous extract of *Hibiscus sabdariffa* on the renin-angiotensin-aldosterone system of Nigerians with mild to moderate essential hypertension: A comparative study with lisinopril. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(5):540-545.
41. El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, L GW, Elewa YHA, A AA-S, Abd El-Hack ME, et al. Chemical Constituents and Pharmacologi-cal Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrients*. 2020;12(3):872.
42. Marón FJM, Camargo AB, Manucha W. Alicin pharmacology: Com-mon molecular mechanisms against neuroinflammation and cardio-vascular diseases. *Life sciences*. 2020;249:117513.
43. Arellano-Buendía AS, Juárez-Rojas JG, García-Arroyo FE, Sán-chez-Lozada LG, Osorio-Alonso H. Mecanismos moleculares de los efectos benéficos de la alicina sobre la enfermedad cardiovascular. *Archivos de cardiología de México*. 2022;92(3):362-370.
44. Verma T, Sinha M, Bansal N, Yadav SR, Shah K, Chauhan NS. Plants Used as Antihypertensive. *Nat Prod Bioprospect*. 2021;11(2):155-184.
45. García Trejo E, Arellano Buendía AS, Sánchez Reyes O, García Ar-royo FE, Arguello García R, Loredó Mendoza ML, et al. The Beneficial Effects of Alicin in Chronic Kidney Disease Are Comparable to Lo-sartan. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1980.
46. Mansour MH, Al-Qattan K, Thomson M, Ali M. Garlic (*Allium sa-tivum*) down-regulates the expression of angiotensin II AT(1) receptor in adrenal and renal tissues of streptozotocin-induced diabetic rats. *Inflammopharmacology*. 2013;21(2):147-159.
47. Zhou K, Zhao F, Liu Z, Zhuang Y, Chen L, Qiu F. Triterpenoids and flavonoids from celery (*Apium graveolens*). *J Nat Prod*. 2009;72(9):1563-1567.

48. Simaratanamongkol A, Umehara K, Noguchi H, Panichayupakaranant P. Identification of a new angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor from Thai edible plants. *Food Chem.* 2014;165:92-97.
49. Wang K, Gao Q, Zhang T, Rao J, Ding L, Qiu F. Inhibition of CYP2C9 by natural products: insight into the potential risk of herb-drug interactions. *Drug Metab Rev.* 2020;52(2):235-257.
50. Gómez-Garduño J, León-Rodríguez R, Alemón-Medina R, Pérez-Guillé BE, Soriano-Rosales RE, González-Ortiz A, et al. Phytochemicals That Interfere With Drug Metabolism and Transport, Modifying Plasma Concentration in Humans and Animals. *Dose Response.* 2022;20(3):15593258221120485.
51. Zhao Q, Wei J, Zhang H. Effects of quercetin on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite EXP3174 in rats. *Xenobiotica.* 2019;49(5):563-568.
52. Challa VR, Babu PR, Challa SR, Johnson B, Maheswari C. Pharmacokinetic interaction study between quercetin and valsartan in rats and in vitro models. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(6):865-872.
53. Irondi EA, Agboola SO, Oboh G, Boligon AA. Inhibitory effect of leaves extracts of *Ocimum basilicum* and *Ocimum gratissimum* on two key enzymes involved in obesity and hypertension in vitro. *Journal of intercultural ethnopharmacology.* 2016;5(4):396-402.
54. Guerrero L, Castillo J, Quinones M, Garcia-Vallve S, Arola L, Pujadas G, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme activity by flavonoids: structure-activity relationship studies. *PloS one.* 2012;7(11):e49493.
55. Kianian F, Marefati N, Boskabady M, Ghasemi SZ, Boskabady MH. Pharmacological Properties of *Allium cepa*, preclinical and clinical evidences; a review. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR.* 2021;20(2):107-128.
56. Oyagbemi AA, Bolaji-Alabi FB, Ajibade TO, Adejumbi OA, Ajani OS, Jarikre TA, et al. Novel antihypertensive action of rutin is mediated via inhibition of angiotensin converting enzyme/mineralocorticoid receptor/angiotensin 2 type 1 receptor (ATR₁) signaling pathways in uninephrectomized hypertensive rats. *J Food Biochem.* 2020;44(12):e13534.
57. Ajibade T, Akinrinde A, Adetona M, Oyagbemi A, Adedapo A, Larbie C, et al. Luteolin normalizes blood pressure via its antioxidant activity

- and down-regulation of renal Angiotensin II receptor and Mineralocorticoid receptor expressions in rats co-exposed to Diclofenac and sodium fluoride. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. 2022;37(1):35-42.
58. Pradeep SR, Barman S, Srinivasan K. Attenuation of diabetic nephropathy by dietary fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and onion (*Allium cepa*) via suppression of glucose transporters and renin-angiotensin system. *Nutrition*. 2019;67-68:110543.
59. Ardalani H, Jandaghi P, Meraji A, Moghadam MH. The Effect of *Cynara scolymus* on blood pressure and BMI in hypertensive patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Complementary medicine research*. 2020;27(1):40-46.
60. Khan MY, Kumar V. Mechanism & inhibition kinetics of bioassay-guided fractions of Indian medicinal plants and foods as ACE inhibitors. *J Tradit Complement Med*. 2019;9(1):73-84.
61. Bueno-Gavilá E, Abellán A, Girón-Rodríguez F, Cayuela JM, Salazar E, Gómez R, et al. Bioactivity of hydrolysates obtained from bovine casein using artichoke (*Cynara scolymus* L.) proteases. *Journal of dairy science*. 2019;102(12):10711-10723.
62. Ahammed GJ, Li X. Hormonal regulation of health-promoting compounds in tea (*Camellia sinensis* L.). *Plant Physiol Biochem*. 2022;185:390-400.
63. Umar A, Imam G, Yimin W, Kerim P, Tohti I, Berké B, et al. Antihypertensive effects of *Ocimum basilicum* L. (OBL) on blood pressure in renovascular hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2010;33(7):727-730.
64. Hussain F, Jahan N, Rahman KU, Sultana B, Jamil S. Identification of Hypotensive Biofunctional Compounds of *Coriandrum sativum* and Evaluation of Their Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibition Potential. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:4643736.
65. Mabrok HB, Mohamed MS. Induction of COX-1, suppression of COX-2 and pro-inflammatory cytokines gene expression by moringa leaves and its aqueous extract in aspirin-induced gastric ulcer rats. *Mol Biol Rep*. 2019;46(4):4213-4224.
66. Villa J, Cano A, Franco D, Monsalve M, Hincapié J, Amariles P. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Aten Primaria*. 2014;46(9):464-474.

67. Wang D, Özen C, Abu-Reidah IM, Chigurupati S, Patra JK, Horbanczuk JO, et al. Vasculoprotective effects of pomegranate (*Punica granatum* L.). *Frontiers in pharmacology*. 2018;544-550.
68. Laurindo LF, Barbalho SM, Marquess AR, Grecco AIS, Goulart RA, Tofano RJ, et al. Pomegranate (*Punica granatum* L.) and Metabolic Syndrome Risk Factors and Outcomes: A Systematic Review of Clinical Studies. *Nutrients*. 2022;14(8):1350.
69. Parichatikanond W, Pinthong D, Mangmool S. Blockade of the renin-angiotensin system with delphinidin, cyanin, and quercetin. *Planta Med*. 2012;78(15):1626-1632.
70. Alnaqeeb M, Mansor KA, Mallah EM, Ghanim BY, Idkaidek N, Qinna NA. Critical pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-herb interactions in rats between warfarin and pomegranate peel or guava leaves extracts. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):29.
71. Chen M, Zhou SY, Fabriaga E, Zhang PH, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *J Food Drug Anal*. 2018;26(2s):S61-S71.
72. Maphetu N, Unuofin JO, Masuku NP, Olisah C, Lebelo SL. Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum* L. (pomegranate) plant extracts: A review. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113256.
73. Awaad AA, El-Meligy RM, Zain GM, Safhi AA, Al Qurain NA, Almoqren SS, et al. Experimental and clinical antihypertensive activity of *Matricaria chamomilla* extracts and their angiotensin-converting enzyme inhibitory activity. *Phytother Res*. 2018;32(8):1564-1573.
74. Sah A, Naseef PP, Kuruniyan MS, Jain GK, Zakir F, Aggarwal G. A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(10):1248.
75. Alia F, Putri M, Anggraeni N, Syamsunarno MRAA. The potency of *Moringa oleifera* Lam. as protective agent in cardiac damage and vascular dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:3911.
76. George GO, Ajayi OB, Oyemike AA. Effect of *Moringa oleifera* leaf aqueous extract on intraocular and blood pressure of normotensive adults in Edo State, Nigeria. *Journal of The Nigerian Optometric Association*. 2018;20(2):75-81.

77. Stone MS, Martyn L, Weaver CM. Potassium Intake, Bioavailability, Hypertension, and Glucose Control. *Nutrients*. 2016;8(7):444.
78. Ruiz IG, Ganado E, Vega L. Curso básico sobre hipertensión. Tema 2. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Farmacia profesional*. 2017;31(2):22-30.
79. Piñon Solís EO, Jaimes García J. Estado actual de los bloqueadores de canales de calcio (revisión de la literatura) [tesis de licenciatura]. México: Medicina-Química; 2013.
80. Sesin J, Tamargo J. Farmacocinética clínica de los antagonistas del calcio. *Medicina (B Aires)*. 1997;451-462.
81. Krevsky B, Maurer AH, Niewiarowski T, Cohen S. Effect of verapamil on human intestinal transit. *Dig Dis Sci*. 1992;37(6):919-924.
82. Bassotti G, Calcara C, Annesse V, Fiorella S, Roselli P, Morelli A. Nifedipine and verapamil inhibit the sigmoid colon myoelectric response to eating in healthy volunteers. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(3):377-380.
83. Opie LH. Calcium channel antagonists. Part IV: Side effects and contraindications drug interactions and combinations. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988;2(2):177-189.
84. Hedner T. Calcium channel blockers: spectrum of side effects and drug interactions. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986;58(Suppl 2):119-130.
85. Wu XL, Wang YY, Cheng J, Zhao YY. Calcium channel blocking activity of calycosin, a major active component of Astragal Radix, on rat aorta. *Acta Pharmacol Sin*. 2006;27(8):1007-1012.
86. Preza Rodríguez LdL. Eficacia de la administración oral de curcumina en la remisión del síndrome metabólico [tesis doctoral]. Durango: Universidad Juárez del Estado de Durango, Facultad de Medicina y Nutrición; 2019.
87. Alam MA, Bin Jardan YA, Alzenaidy B, Raish M, Al-Mohizea AM, Ahad A, et al. Effect of Hibiscus sabdariffa and Zingiber officinale on pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *J Pharm Pharmacol*. 2021;73(9):1151-1160.
88. Lee YJ, Jang YN, Han YM, Kim HM, Seo HS. 6-Gingerol Normalizes the Expression of Biomarkers Related to Hypertension via PPAR δ in HUVECs, HEK293, and Differentiated 3T3-L1 Cells. *PPAR Res*. 2018;2018:6485064.

89. Wang R, Zhang H, Sun S, Wang Y, Chai Y, Yuan Y. Effect of Ginkgo Leaf Tablets on the Pharmacokinetics of Amlodipine in Rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;41(6):825-833.
90. Yoshioka M, Ohnishi N, Koishi T, Obata Y, Nakagawa M, Matsumoto T, et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(12):2006-2009.
91. Li Q-H, Zhao J, Ju A-X, Hu Y, Qie Q-S, Xiao H-B, et al. Panax notoginseng saponins increases the blood concentration of nifedipine by inhibiting CYP_{3A4} enzyme through PXR-and CAR-Mediated pathway. *World Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2021;7(3):332-339.
92. Mehmood MH, Munir S, Khalid UA, Asrar M, Gilani AH. Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K⁺-channels activation. *BMC complementary and alternative medicine.* 2015;15(1):1-9.
93. Roberts RE, Allen S, Chang APY, Henderson H, Hobson GC, Karania B, et al. Distinct mechanisms of relaxation to bioactive components from chamomile species in porcine isolated blood vessels. *Toxicology and applied pharmacology.* 2013;272(3):797-805.
94. Ajebli M, Eddouks M. Antihypertensive activity of *Petroselinum crispum* through inhibition of vascular calcium channels in rats. *J Ethnopharmacol.* 2019;242:112039.
95. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract.* 2012;21(5):404-428.
96. Onzaga IL, Rincón J, Guerrero MF. Perfil vasodilatador del extracto y la fracción flavonoide acetilada obtenida de *Calea prunifolia* HBK. *Colombia Médica.* 2008;39(1):33-40.
97. Vergara-Jimenez M, Almatrafi MM, Fernandez ML. Bioactive Components in *Moringa Oleifera* Leaves Protect against Chronic Disease. *Antioxidants (Basel).* 2017;6(4):91.
98. Aekthammarat D, Pannangpetch P, Tangsucharit P. *Moringa oleifera* leaf extract induces vasorelaxation via endothelium-dependent hyperpolarization and calcium channel blockade in mesenteric arterial beds isolated from L-NAME hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2020;42(6):490-501.

99. Rose BD. Diuretics. *Kidney Int.* 1991;39(2):336-352.
100. Plotkin MD, Kaplan MR, Verlander JW, Lee WS, Brown D, Poch E, et al. Localization of the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter, rTSC1 in the rat kidney. *Kidney Int.* 1996;50(1):174-183.
101. Brater DC. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci.* 2000;319(1):38-50.
102. Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
103. Hydrochlorothiazide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1990;50:293-305.
104. Balaei F, Ghobadi S. Hydrochlorothiazide binding to human serum albumin induces some compactness in the molecular structure of the protein: A multi-spectroscopic and computational study. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;162:1-8.
105. Beermann B, Fåhræus L, Groschinsky-Grind M, Lindström B. Placental transfer of hydrochlorothiazide. *Gynecol Obstet Invest.* 1980;11(1):45-48.
106. Yin J, Wagner DJ, Prasad B, Isoherranen N, Thummel KE, Wang J. Renal secretion of hydrochlorothiazide involves organic anion transporter 1/3, organic cation transporter 2, and multidrug and toxin extrusion protein 2-K. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;317(4):F805-F814.
107. Zhang Y, Holenarsipur VK, Kandoussi H, Zeng J, Mariappan TT, Sinz M, et al. Detection of Weak Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B Inhibition by Probenecid with Plasma-Based Coproporphyrin in Humans. *Drug Metab Dispos.* 2020;48(10):841-848.
108. Welling PG, Barbhaiya RH. Influence of food and fluid volume on chlorothiazide bioavailability: comparison of plasma and urinary excretion methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1982;71(1):32-35.
109. Corrigan OI, O'Driscoll KM. The effect of dosage on the bioavailability of chlorothiazide administered in solution. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 1980;32(1):547-549.
110. Shah VP, Lee J, Hunt JP, Prasad VK, Cabana BE, Foster T. Thiazides. 7. Lack of dose-proportional absorption-elimination of chlorothiazide. Current therapeutic research-clinical and experimental. 1981;29(6):823-837.

111. Collste P, Garle M, Rawlins MD, Sjöqvist F. Interindividual differences in chlorthalidone concentration in plasma and red cells of man after single and multiple doses. *European journal of clinical pharmacology*. 1976;9:319-325.
112. Beermann B, Hellström K, Lindström B, Rosen A. Binding-site interaction of chlorthalidone and acetazolamide, two drugs transported by red blood cells. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1975;17(4):424-432.
113. Tweeddale MG, Ogilvie RI. Improved method for estimating chlorthalidone in body fluids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1974;63(7):1065-1068.
114. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Clinical pharmacokinetics of diuretics. *Clinical pharmacokinetics*. 1980;5:221-245.
115. Mulley BA, Parr GD, Rye RM. Pharmacokinetics of chlorthalidone: Dependence of biological half life on blood carbonic anhydrase levels. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1980;17:203-207.
116. Fleuren HLJ, Wissen CV-v, van Rossum JM. Dose-dependent urinary excretion of chlorthalidone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1979;25(6):806-812.
117. Campbell DB, Taylor AR, Hopkins YW, Williams JRB. Pharmacokinetics and metabolism of indapamide: a review. *Current Medical Research and Opinion*. 1977;5(sup1):13-24.
118. Campbell DB, Phillips EM. Short term effects and urinary excretion of the new diuretic, indapamide, in normal subjects. *European journal of clinical pharmacology*. 1974;7:407-414.
119. Klunk LJ, Ringel S, Neiss ES. The Disposition of ¹⁴C-indapamide in Man. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1983;23(8-9):377-384.
120. Caruso FS, Szabadi RR, Vukovich RA. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of indapamide. *American heart journal*. 1983;106(1):212-220.
121. Grebow PE, Treitman JA, Barry EP, Blasucci DJ, Portelli ST, Tantillo NC, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of indapamide—A new antihypertensive drug. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1982;22:295-299.
122. Lee H-J, Kim K-W. Anti-inflammatory effects of arbutin in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells. *Inflammation Research*. 2012;61:817-825.

123. Jin J, Liu Y, Jiang C, Shen Y, Chu G, Liu C, et al. Arbutin-modified microspheres prevent osteoarthritis progression by mobilizing local anti-inflammatory and antioxidant responses. *Materials Today Bio.* 2022;16:100370.
124. Saeedi M, Khezri K, Seyed Zakaryaei A, Mohammadamini H. A comprehensive review of the therapeutic potential of α -arbutin. *Phytotherapy Research.* 2021;35(8):4136-4154.
125. Migas P, Krauze-Baranowska M. The significance of arbutin and its derivatives in therapy and cosmetics. *Phytochemistry Letters.* 2015;13:35-40.
126. Siegers C, Bodinet C, Ali SS, Siegers C-P. Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine.* 2003;10:58-60.
127. Zhou L, Hu X, Han C, Niu X, Han L, Yu H, et al. Comprehensive investigation on the metabolism of emodin both in vivo and in vitro. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2023;223:115122.
128. Foster M, Hunter D, Samman S. Evaluation of the nutritional and metabolic effects of Aloe vera. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects.* 2nd edition; 2011.
129. Laitinen L, Takala E, Vuorela H, Vuorela P, Kaukonen AM, Marvola M. Anthranoid laxatives influence the absorption of poorly permeable drugs in human intestinal cell culture model (Caco-2). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2007;66(1):135-145.
130. Ahlemeyer B, Krieglstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS.* 2003;60:1779-1792.
131. Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. *Phytomedicine.* 2005;12(1-2):10-16.
132. Nishida S, Satoh H. Mechanisms for the vasodilations induced by Ginkgo biloba extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta. *Life sciences.* 2003;72(23):2659-2667.
133. Maideen NMP. Pharmacodynamic interactions of thiazide diuretics. *Int J Med Dev Ctries.* 2020;4:1007-1010.
134. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet.* 2000;355(9198):134-138.
135. Folkersen L, Knudsen NA, Teglbjaerg PS. Licorice. A basis for precautions one more time! *Ugeskrift for Laeger.* 1996;158(51):7420-7421.

136. Hukkanen J, Ukkola O, Savolainen MJ. Effects of low-dose liquorice alone or in combination with hydrochlorothiazide on the plasma potassium in healthy volunteers. *Blood pressure*. 2009;18(4):192-195.
137. González Oliva JC, Saurina A, Salas K, Pou M, Esteve V, Fulquet M, et al. Hipertensión arterial maligna secundaria a ingesta crónica de regaliz. *Nefrología (English Edition)*. 2009;2(3):45-49.
138. Zanolello M, Mariano LNB, Cechinel-Zanchett CC, Boeing T, Tazin-affo GC, da Silva LM, et al. *Tagetes erecta* L. flowers, a medicinal plant traditionally used to promote diuresis, induced diuretic and natriuretic effects in normotensive and hypertensive rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;279:114393.
139. Brater DC, Ellison DH, Emmett M. Loop diuretics: Dosing and major side effects. UpToDate Retrieved June. 2019;15:2021.
140. Oh SW, Han SY. Loop diuretics in clinical practice. *Electrolytes & Blood Pressure: E & BP*. 2015;13(1):17-21.
141. Britz H, Hanke N, Taub ME, Wang T, Prasad B, Fernandez É, et al. Physiologically based pharmacokinetic models of probenecid and furosemide to predict transporter mediated drug-drug interactions. *Pharmaceutical research*. 2020;37:1-14.
142. Ishaq H, Furqan M, Sheikh D, Raza ML, Naqvi BS, Mehmood T. Comparative study of ethanolic and aqueous extracts of apium graveolens L. Root with furosemide for its diuretic activity & excretion of urinary metabolites in wistar rats. *Science International*. 2016;28(3):2503-2507.
143. Eisvand F, Razavi BM, Hosseinzadeh H. The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review. *Phytother Res*. 2020;34(8):1798-1811.
144. Choi SJ, Kim SW, Lee JB, Lim HJ, Kim YJ, Tian C, et al. Ginkgo biloba extracts protect auditory hair cells from cisplatin-induced ototoxicity by inhibiting perturbation of gap junctional intercellular communication. *Neuroscience*. 2013;244:49-61.
145. Esen E, Özdoğan F, Gürgeç SG, Özel HE, Başer S, Genç S, et al. Ginkgo biloba and Lycopene are Effective on Cisplatin Induced Ototoxicity? *J Int Adv Otol*. 2018;14(1):22-26.
146. Neveux S, Smith NK, Roche A, Blough BE, Pathmasiri W, Coffin AB. Natural Compounds as Occult Ototoxins? Ginkgo biloba Flavonoids Moderately Damage Lateral Line Hair Cells. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2017;18(2):275-289.

147. Takeuchi A, Yoshizawa N, Oshima S, Kubota T, Oshikawa Y, Akashi Y, et al. Nephrotoxicity of germanium compounds: report of a case and review of the literature. *Nephron*. 1992;60(4):436-442.
148. Becker BN, Greene J, Evanson J, Chidsey G, Stone WJ. Ginseng-induced diuretic resistance. *Jama*. 1996;276(8):606-607.
149. Sun Q, Sever P. Amiloride: A review. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2020;21(4):1470320320975893.
150. Macfie HL, Colvin CL, Anderson PO, Jackson EA, Cardoni AA, Lebel M. Amiloride (Midamor, Merck, Sharp and Dohme). *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 1981;15(2):94-98.
151. Vidt DG. Mechanism of action, pharmacokinetics, adverse effects, and therapeutic uses of amiloride hydrochloride, a new potassium-sparing diuretic. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1981;1(3):179-187.
152. Grayson MF, Smith AJ, Smith RN. Absorption, distribution and elimination of ¹⁴C-amiloride in normal human subjects. *British Journal of Pharmacology*. 1971;43(2):473P.
153. Weiss P, Hersey RM, Dujovne CA, Bianchine JR. The metabolism of amiloride hydrochloride in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1969;10(3):401-406.
154. Mutschler E, Gilfrich HJ, Knauf H, Moerke W, Völger KD. Pharmacokinetics of triamterene. *Clinical and Experimental Hypertension Part A: Theory and Practice*. 1983;5(2):249-269.
155. Epstein M. Efficacy and safety of eplerenone, a novel and selective aldosterone receptor antagonist (SARA), in patients with mild to moderate hypertension. *Hypertension*. 1999;33:1075-1082.
156. Abshagen U, Rennekamp H, Luszpinski G. Pharmacokinetics of spironolactone in man. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 1976;296:37-45.
157. Overdiek HWPM, Merkus FWHM. Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1986;40(5):531-536.
158. Ho PC, Bourne DWA, Triggs EJ, Heazlewood V. Pharmacokinetics of canrenone and metabolites after base hydrolysis following single and multiple dose oral administration of spironolactone. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1984;27:441-446.

159. Ravis WR, Reid S, Sica DA, Tolbert DS. Pharmacokinetics of eplerenone after single and multiple dosing in subjects with and without renal impairment. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;45(7):810-821.
160. Aronson JK. *Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*: Elsevier; 2015.
161. Sabbadin C, Bordin L, Donà G, Manso J, Avruscio G, Armanini D. Licorice: From Pseudohyperaldosteronism to Therapeutic Uses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:484.
162. Clare BA, Conroy RS, Spelman K. The diuretic effect in human subjects of an extract of *Taraxacum officinale* folium over a single day. *J Altern Complement Med*. 2009;15(8):929-934.
163. Olas B. New perspectives on the effect of dandelion, its food products and other preparations on the cardiovascular system and its diseases. *Nutrients*. 2022;14(7):1350.
164. González-Castejón M, Visioli F, Rodríguez-Casado A. Diverse biological activities of dandelion. *Nutrition reviews*. 2012;70(9):534-547.
165. Hook I, McGee A, Henman M. Evaluation of dandelion for diuretic activity and variation in potassium content. *International Journal of Pharmacognosy*. 1993;31(1):29-34.
166. Yasukura T, Inoue M, Irie T, Hara M, Mikami Y, Zeng X-t, et al. Adrenergic receptor-mediated Cl⁻ transport in rabbit corneal endothelial cells. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1995;67(4):315-320.
167. Johnsson G, Regårdh CG. Clinical pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1976;1(4):233-263.
168. Kendall MJ. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. *Am J Cardiol*. 1997;80(9b):15J-19J.
169. Misaka S, Miyazaki N, Fukushima T, Yamada S, Kimura J. Effects of green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate on pharmacokinetics of nadolol in rats. *Phytomedicine*. 2013;20(14):1247-1250.
170. Athukuri BL, Neerati P. Enhanced oral bioavailability of metoprolol with gallic acid and ellagic acid in male Wistar rats: involvement of CYP2D6 inhibition. *Drug Metab Pers Ther*. 2016;31(4):229-234.
171. Jaillon P. Clinical pharmacokinetics of prazosin. *Clin Pharmacokinet*. 1980;5(4):365-376.

172. Dunn CJ, Matheson A, Faulds DM. Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs Aging*. 2002;19(2):135-161.
173. Matsushima H, Kamimura H, Soeishi Y, Watanabe T, Higuchi S, Tsunoo M. Pharmacokinetics and plasma protein binding of tamsulosin hydrochloride in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos*. 1998;26(3):240-245.
174. Soeishi Y, Matsushima H, Watanabe T, Higuchi S, Cornelissen K, Ward J. Absorption, metabolism and excretion of tamsulosin hydrochloride in man. *Xenobiotica*. 1996;26(6):637-645.
175. Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, Carballido-Rodríguez J, Castro-Díaz D, Esteban-Fuertes M, Cózar-Olmo JM, et al. Clinical Benefit of Tamsulosin and the Hexanic Extract of *Serenoa Repens*, in Combination or as Monotherapy, in Patients with Moderate/Severe LUTS-BPH: A Subset Analysis of the QUALIPROST Study. *J Clin Med*. 2020;9(9):2752.
176. Goepel M, Hecker U, Kregge S, Rübber H, Michel MC. Saw palmetto extracts potently and noncompetitively inhibit human α 1-adrenoceptors in vitro. *Prostate*. 1999;38(3):208-215.
177. Vrolijk MF, Haenen GR, Opperhuizen A, Jansen EH, Schiffers PM, Bast A. The supplement-drug interaction of quercetin with tamsulosin on vasorelaxation. *Eur J Pharmacol*. 2015;746:132-137.
178. Qiao J, Gan Y, Gong Y, Song Q, Zhang B, Li B, et al. Combination therapy with curcumin plus tamsulosin and finasteride in the treatment of men with benign prostatic hyperplasia: a single center, randomized control study. *Transl Androl Urol*. 2021;10(8):3432-3439.
179. Rajput SA, Wang XQ, Yan HC. Morin hydrate: A comprehensive review on novel natural dietary bioactive compound with versatile biological and pharmacological potential. *Biomed Pharmacother*. 2021;138:111511.
180. Olayinka ET, Adewole KE. Morin attenuates dutasteride/tamsulosin-induced hepatic oxidative stress in rat. *Ife Journal of Science*. 2020;22(1):165-175.
181. D'Angelo LC, Xavier HS, Torres LM, Lapa AJ, Souccar C. Pharmacology of *Piper marginatum* Jacq. A folk medicinal plant used as an analgesic, antiinflammatory and hemostatic. *Phytomedicine*. 1997;4(1):33-40.

182. Asdaq SMB, Challa O, Alamri AS, Alsanie WF, Alhomrani M, Almutiri AH, et al. Cytoprotective Potential of Aged Garlic Extract (AGE) and Its Active Constituent, S-allyl-l-cysteine, in Presence of Carvedilol during Isoproterenol-Induced Myocardial Disturbance and Metabolic Derangements in Rats. *Molecules*. 2021;26(11):3195.
183. Li R, Zhang Q, Yi QJ. Effect of carvedilol and Radix astragali on ryanodine receptor in heart failure in mice. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011;49(6):433-438.
184. Zhang QL, Yang JJ, Zhang HS. Carvedilol (CAR) combined with carnosic acid (CAA) attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing excessive oxidative stress, inflammation, apoptosis and autophagy. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:71-83.
185. El-Borm HT, Atallah MN. Protective effects of Zingiber officinale extract on myocardium and placenta against labetalol-induced histopathological, immune-histochemical, and ultrastructural alterations in pregnant rats. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2021;82(1):1-15.

Capítulo

6

Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y fármacos hipolipemiantes

Alejandro Gómez Levy

Lucas Drouilhat Vega

Juan Pablo Tapia Alzate

Sergio A. Montenegro Herrera

Mateo Calderón Valencia

Alejandra Ma. Jerez Valderrama

El uso activo de plantas medicinales como terapia alternativa y/o complementaria para controlar las dislipidemias ha sido por mucho tiempo un hallazgo poco estudiado que con el paso de los años ha podido condicionar el éxito o el fracaso de los tratamientos para esta condición tan prevalente en Colombia, esto secundario a la consideración de que por lo menos el 40% de la población incluye estos componentes medicinales en su despensa farmacológica del día a día (1).

El riesgo de esta práctica se fundamenta en la premisa de que, por proceder de una planta, no se darán interacciones con los fármacos prescritos previamente para el tratamiento de la patología, lo que inequívocamente lleva a la conclusión de que no se tiene suficiente entendimiento tanto de los mecanismos de acción como de la farmacocinética de estas diversas plantas medicinales denominadas entre otras cosas “hipolipemiantes”.

Aunque existen múltiples grupos de fármacos convencionales usados para tratar las dislipidemias, se hará énfasis en los más usados, dentro de los que se incluirán las estatinas, fibratos y resinas de intercambio iónico, las cuales serán comparadas con las plantas medicinales más usadas en la población colombiana como tratamiento empírico para la disminución tanto del colesterol como de los triglicéridos.

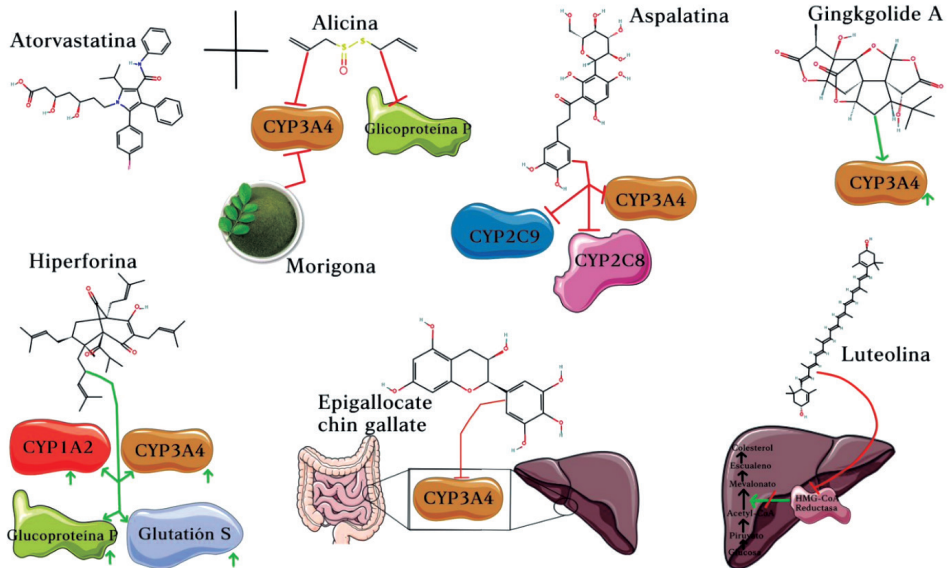
6.1 Estatinas

Las estatinas son una familia de fármacos las cuales son una primera línea para el tratamiento de enfermedades metabólicas como las dislipidemias. Estas actúan inhibiendo la HMG-Coa reductasa, evitando el paso a malonato, dando buenos resultados en la disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos principalmente. Aparte de otras funciones como pueden ser disminución de un entorno proinflamatorio y estabilización de placas de ateroma.

Atorvastatina, simvastatina, lovastatina

Son algunos medicamentos de la familia de las estatinas más utilizados. Presenta un metabolismo por medio del citocromo C P₄₅₀ 3-A-4 (CYP_{3A4}) la cual es una enzima hepática que es un medio para ciertas interacciones tanto con fármacos como también alimentos y plantas debido a su amplio espectro metabólico,

como es el caso del uso concomitante con ajo (*Allium Sativum*) el cual se ha reportado como un inhibidor tanto de la CYP3A4 como de la glucoproteína P (P-gp), la cual se encarga adicionalmente de favorecer la eliminación de la mayoría de estatinas por diversos mecanismos fisiológicos. Esto puede llevar, consecuentemente, a una mayor concentración sistémica de las estatinas por un mecanismo de inhibición metabólica, atribuible principalmente a la acción de la alicina. En estudios que compararon la acción sinérgica de atorvastatina, en grandes dosis, con ajo en ratones con enfermedad renal crónica, se encontró que esta mayor concentración sérica provocó un aumento en la nefrotoxicidad farmacológica, inducida por un incremento en la peroxidación lipídica de las estatinas. Sin embargo, se encontró igualmente un factor nefroprotector del ajo en el uso concomitante de atorvastatina a bajas dosis, esto debido a la acción de la S-allyl-cisteína (2). De igual manera, se le han atribuido funciones depresoras de la actividad de enzimas lipogénicas y colesterolgénicas hepáticas como enzima málica, ácido graso sintasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la 3-hidroxi-3-methyl-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductasa (3, 4).

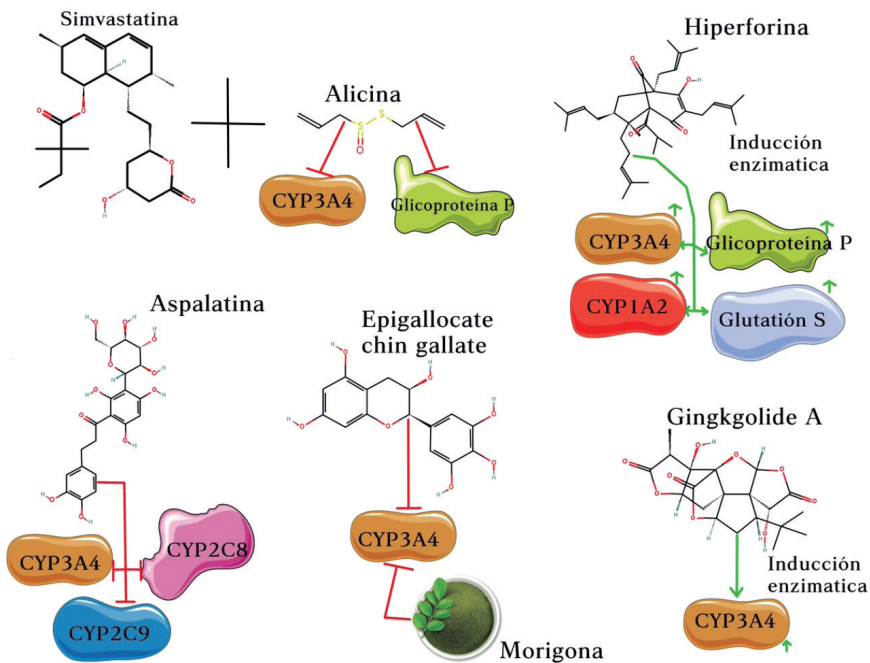


► **Figura 1.**

Interacciones farmacológicas de la atorvastatina con principios activos de plantas medicinales.

Hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*)

Conocida científicamente como *Hypericum perforatum*, es una planta que durante mucho tiempo se ha usado en la medicina tradicional y alternativa como astringente, antiséptico, cicatrizante y como una herramienta utilizada para tratar la depresión leve-moderada. Esta planta tiene acciones particulares gracias a las más de 2 docenas de componentes que posee, y en especial gracias a la hiperforina, la cual se ha encontrado que funciona como una inductora enzimática CYP1A2, CYP3A4, glutatión S transferasa y glucoproteína P haciendo que dichos medicamentos que funcionen bajo estos metabolismos se vean reducidos a nivel sanguíneo y su efecto se vea reducido; como es el caso de las estatinas, en donde un estudio hecho con el uso concomitante de simvastatina y atorvastatina, se encontró que la hierba de San Juan disminuyó considerablemente los niveles séricos de estas estatinas, lo que conllevaba a una disminución de alrededor del 50% de acción sobre las LDL en el caso de la simvastatina y 30% en el caso de la atorvastatina y disminuyó la Cmax y la AUC de los respectivos fármacos (5, 6, 7).



► **Figura 2.** Interacciones farmacológicas de la simvastatina con principios activos de plantas medicinales.

Rooibos (*Aspalathus linearis*)

Esta es una planta de origen sudafricano también conocida como *Aspalathus linearis*, se ha usado por las comunidades y coloquialmente como un antioxidante natural, antimutagénico y antiinflamatorio. También se ha observado que en su composición hay abundante aspalatina por lo que posee acción antidiabética, hipolipemiante y cardioprotector. Aparte de todos sus beneficios se observó que la ingesta de dicho extracto se asoció con una inhibición de la actividad de la enzima CYP_{3A4}, CYP_{2C8} y CYP_{2C9} por lo que fármacos que la usan para su metabolismo, como las estatinas, se verán aumentadas sus concentraciones plasmáticas por lo que existe un riesgo moderado por la alteración en su seguridad y eficacia (8).

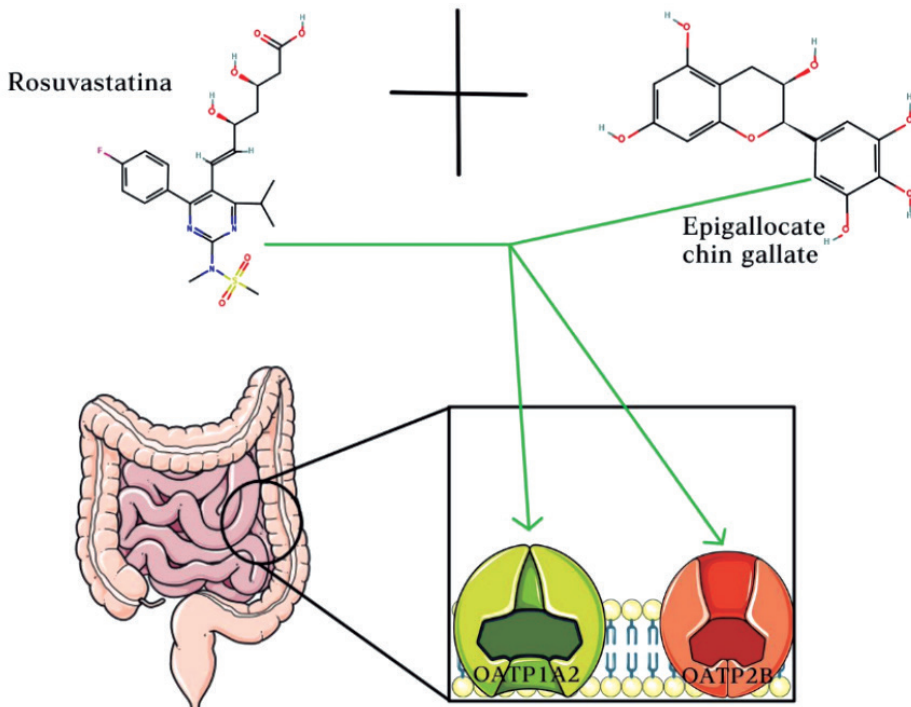
Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

Esta planta, utilizada en forma de extracto, ha sido ampliamente empleada por la medicina tradicional para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y como método de prevención de la formación de trombos, gracias a su efecto antiagregante plaquetario. Adicional a esto, se le confieren funciones antioxidantes y de aumento de la volemia secundario a la liberación de óxido nítrico, esto puede ser atribuido principalmente gracias a la gran cantidad de flavonoides (quercetina, keampferol e isorhamnetina) y terpenoides (ginkgolidos A, B, C, J y bilobalido). Aparte de todos sus beneficios se observó que la ingesta de dicho extracto se asoció con una inducción de la actividad de la enzima CYP_{3A4}, principalmente por los terpenoides bilobalido y ginkgolido A, por lo que podría afectar la farmacocinética de los medicamentos que usen dicha enzima como las estatinas, así, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y requiriendo un posible ajuste de dosis para un efecto deseado. Sin embargo, su uso concomitante con estatinas no ha representado riesgos mayores, únicamente de carácter gastrointestinal. De igual manera se encontró que el uso concomitante es capaz de disminuir la hepatotoxicidad inducida por estatinas, debido a la inducción enzimática que este es capaz de presentar (9, 10).

Té verde (*Camellia sinensis*)

Proveniente de la especie *Camellia sinensis* es una de las bebidas más comúnmente usadas en todo el mundo, y también como prevención de múltiples

enfermedades crónicas como las de tipo cardiovascular y el cáncer. Debido a sus múltiples componentes, entre estos los más conocidos denominados catequinas, como la epigallocatechin gallate (EGCG), epicatechin gallate (ECG), epigallocatechin (EGC), y epicatechin (EC). EGCG, las cuales representan del 50% al 65% del total de catequinas del té verde, se ha visto un efecto diferencial en la enzima CYP3A4 en hígado e intestino, logrando un efecto final donde se inhibe su función en cierta cantidad por lo que se observa un aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos que usan esta vía metabólica. Aunque también en estudios se ha visto que los compuestos del Té verde interactúan con los transportadores OATP1A2 y OATP 2B intestinal, por lo que disminuiría la absorción principalmente de la rosuvastatina, aunque considerado en baja proporción y principalmente en las dosis iniciales del tratamiento (4, 11).



► **Figura 3.**

Interacción farmacológica de la rosuvastatina con los principios activos del té verde.

Moringa (*Moringa oleífera*)

Su uso como planta medicinal en extracto ha sido recomendada principalmente para el tratamiento de dislipidemia crónica. Se ha evidenciado que el extracto de esta especie posee un mecanismo inhibitorio de la enzima HMG-CoA reductasa de similar potencia a la pravastatina. Estudios en ratas han demostrado una disminución en los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos, y LDL, además de un aumento en los niveles séricos de HDL. Se han descrito efectos inhibitorios enzimáticos de la CYP_{3A4} in-vitro (8). Lo anterior podría resultar en interacciones con fármacos que utilicen esta misma vía metabólica como las estatinas. Esta supuesta interacción medicamentosa podría aumentar la biodisponibilidad y vida media de las estatinas que utilicen esta vía metabólica, lo cual en seguida podría aumentar el riesgo de rabdomiólisis (8).

Flor de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa*)

El uso como planta medicinal de la *Hibiscus sabdariffa* se extiende por la mayoría de sistemas del cuerpo humano, aplicado tanto para el control de la presión arterial alta y la disminución del azúcar en sangre como para los distintos procesos de dislipidemia, que pese a la poca información que se tiene al respecto, estudios hechos, tanto en humanos como en ratones sobre el uso concomitante con simvastatina, han encontrado que esta planta medicinal es capaz de aumentar la constante de absorción (K_a) en un 89% y una disminución del 47.9% en la constante de eliminación, al igual que una disminución de la C_{max} y la $AUC_{0-\infty}$ en un 18.2% y 30.8% respectivamente en la simvastatina.

De igual manera se encontró, en estudios hechos en ratones, que la flor de Jamaica puede disminuir el colesterol total de una manera más eficaz que la simvastatina, esto debido por un lado a la inhibición de la peroxidación lipídica mediante sus contenidos de antocianinas y ácidos protocatecuicos y por otro lado debido a que sus componentes de polifenoles reducen la expresión de la ácido graso sintetasa y la HMG-CoA reductasa, lo que puede explicar parcialmente los efectos que posee sobre la simvastatina. En el mismo estudio se comparó el uso de simvastatina en monoterapia a bajas dosis y altas dosis, frente al uso en conjunto con la flor de Jamaica, y se encontró que el uso conjunto a bajas dosis mejora de manera considerable los niveles del colesterol

total, triglicéridos y LDL en un plazo de 2 semanas, mientras que a dosis altas aunque comparable, hace falta evidencia para demostrar qué sea mejor, debido a esto se considera que el uso de la flor de Jamaica como hipolipemiente podría ser recomendado en los casos en donde el uso a altas dosis de simvastatina está contraindicado teniendo en cuenta que las miopatías por pigmentos son dosis dependientes.

Por otro lado, un estudio realizado en humanos comparando el uso de la flor de Jamaica en monoterapia con el de la pravastatina, encontró que compartían la misma efectividad antihipertrigliceridémica pero con menor efectividad antihipercolesterolémica; sin embargo, hace falta información respecto a las conductas que presenta en humanos para poder establecer parámetros de viabilidad terapéutica (12, 13).

Alcachofa (*Cynara scolymus*)

Esta planta perteneciente a la familia de las asteráceas es usada globalmente y ampliamente tanto por sus aplicaciones culinarias, principalmente en la cocina mediterránea, como por sus propiedades terapéuticas hepatoprotectoras, colerética, complementaria para las dietas destinadas a controlar peso y entre otras muchas hipolipemiente. Por esta razón, se llevaron a cabo múltiples estudios para evaluar su eficacia en la reducción del colesterol y los triglicéridos. Estos estudios demostraron que, gracias a la actividad del cinaratriósido y, en mayor proporción, de la luteolina, se inhibe de forma indirecta la HMG-CoA reductasa y se favorece la eliminación de la bilis, lo que facilita el filtrado del colesterol. Asimismo, estos compuestos están directamente relacionados con la función antiateromatosa, destacándose la cinarina como el principal ácido dicaffeoilquinico, el ácido clorogénico como el mayor monocaffeoilquinico y la luteolina 7-O-glucósido como el flavonoide más relevante. Esto fue evidenciado en estudios con ratones alimentados con dietas aterogénicas que presentaban engrosamiento aórtico, donde se observó que el consumo suplementario de alcachofa, especialmente en combinación con atorvastatina, logró reducir el grosor de la arteria y revertir la placa generada durante el proceso aterogénico. De igual manera se encontró que la alcachofa ayuda a bajar los niveles séricos de transaminasas causados tanto por el posible daño hepático por dietas aterogénicas, como por la toxicidad que pueden llegar a generar la atorvastatina, demostrando su efecto hepatoprotector (14, 15).

Linaza (*Linum usitatissimum*)

La cantidad de usos que se le ha dado a esta planta con el paso del tiempo es extensa. Ha sido usada tanto para fines de fabricación de telas y papeles finos como para la producción de aceites para ser usados como aderezos, y el uso de las semillas para su posterior uso como laxante, también se ha intentado incluir para fines hipolipemiantes. Gracias a que es una fuente amplia de ácido α -linolénico (ALA) y secoisolariciresinoldiglicósidos (SDG), los cuales se reconocen por sus capacidades hipocolesterolémicas y cardioprotectoras. En un estudio hecho en mujeres con hipercolesterolemia moderada, se observó una disminución de 9 y 18% en el colesterol total y LDL-C y del 6.9% y 14.7% respectivamente en el grupo de control de mujeres sanas en un plazo de 4 y 3 semanas respectivamente, tras la ingesta de 50g de semillas de linaza diarios.

En estudios hechos bajo parámetros similares, los resultados difirieron de manera moderada; sin embargo, en todos se vio una disminución de los niveles de colesterol total y LDL-C, aunque sin cambios significativos en los niveles totales de triglicéridos ni de HDL-C, considerado que es debido a las bajas dosis que se manejaron para los estudios. El plazo mínimo con el que se hicieron estos estudios en humanos fue de 2 semanas hasta 1 año.

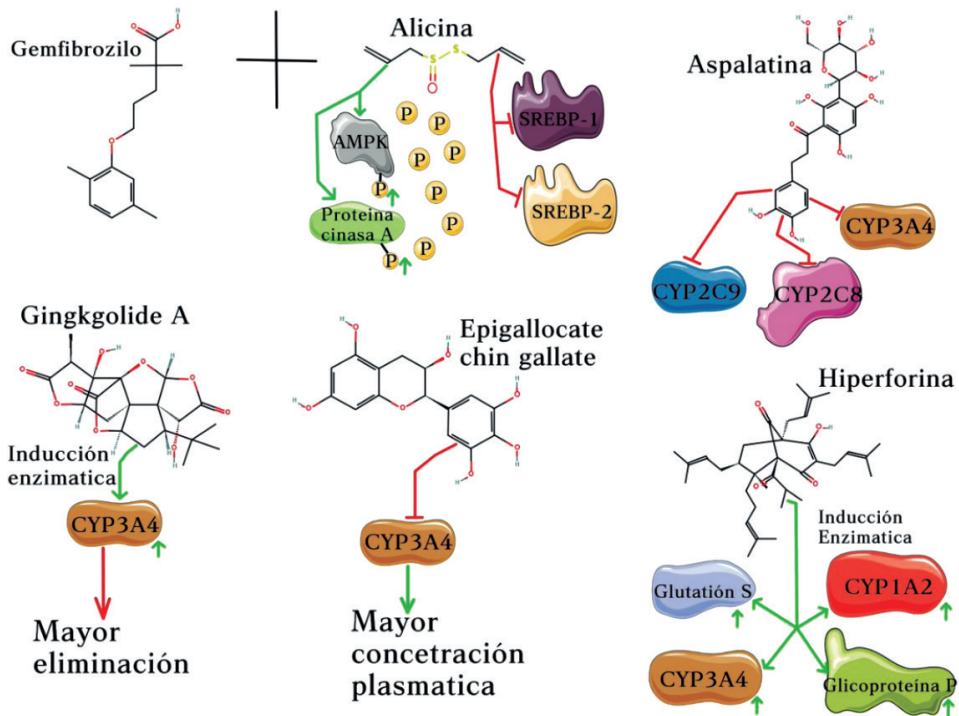
De igual manera, en pacientes con antecedentes de enfermedades arteriales periféricas a los cuales se les dieron 30g de semillas de lino durante 1 año, se encontró una disminución del colesterol total y de los niveles de LDL-C en un 11-15% en el primer mes, sin embargo, no se vio un mayor cambio en el resto del año y los niveles de HDL-C no se vieron alterados.

Con estos estudios se logró demostrar que el uso concomitante de linaza en la dieta ayuda a reducir los niveles de colesterol total, LDL-C y lipoproteína A en pacientes con hipercolesterolemia; sin embargo, los mismos dieron a entender que la linaza no tiene mayor efecto en los lípidos en suero en pacientes con normocolesterolemia. Aun así, se considera igualmente que los grados de disminución en estos parámetros puede variar según la presentación de linaza que se proporcione, como es el caso del uso de aceite de linaza y fibras de linaza las cuales no dieron resultados importantes en la disminución de los niveles de colesterol total, triglicéridos totales, LDL-C y HDL-C. No obstante, las semillas de lino y aquellas que contengan SDG en buen nivel sí pueden

ser consideradas de uso en el tratamiento para las dislipidemias, sin embargo hace falta más investigación para estar seguros de su efectividad debido a las inconsistencias que presentan los estudios al ser comparados, incluso llegando a considerarse variantes genéticas como parcialmente responsables de los cambios presentados en los niveles de lípidos en suero de los individuos involucrados en la investigación (16, 17, 18, 19).

6.2 Fibratos

Los fibratos son otro grupo de drogas que son mundialmente usadas para el manejo de la dislipidemia, específicamente para disminuir el nivel de los triglicéridos e incluso se ha visto que también puede aumentar el valor de HDL. En Colombia el fibrato más usado es el Gemfibrozilo, seguido del Fenofibrato (20). A pesar de que no se tiene una total claridad del mecanismo de acción del Gemfibrozilo, se sabe que este como cualquier fibrato interactúa como ligando de los receptores activados por proliferadores peroxisomales, principalmente del alfa (PPAR- α). Estos receptores van a controlar la transcripción de genes que regulan el metabolismo de los lípidos y carbohidratos. El efecto hipotriglicéridémico de los fibratos va a ser dado por esta activación del PPAR, pues específicamente el PPAR- α va a inhibir la transcripción del gen apolipoproteína C-III (APOC-3) y a inducir la expresión de lipoproteinlipasa (LPL), los cuales van a estar implicados en el metabolismo de los triglicéridos. Además de esto va a tener una acción en la disminución de producción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el apoB. Por último, se ha visto que este medicamento aumenta la afinidad de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sus receptores y aumenta los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en sangre (21). El Gemfibrozilo, por su parte farmacocinética, tiene un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas con cerca de un 95% de unión a estas, su absorción va a ser completa, este fármaco va a ser metabolizado por el citocromo CYP3A4 y su excreción se va a dar predominantemente por la orina, pues cerca de un 70% del fármaco es excretado por ese medio. Por último, su vida media es de 1,5 horas y posee una gran biodisponibilidad ya que es del 98%.



► **Figura 4.**

Interacciones farmacológicas entre el gemfibrozilo con algunos principios activos de plantas medicinales.

El fenofibrato, por otro lado, es un análogo de clofibrato que también hace parte de la familia de los fibratos y que por lo tanto tiene un excelente efecto hipolipemiante, más específicamente en los triglicéridos. Esto es gracias a que tiene el mismo mecanismo de acción que el gemfibrozilo, afectando de esta manera al PPAR- α y teniendo así un efecto en el metabolismo de los triglicéridos y el colesterol. Además, vale la pena agregar que el fenofibrato, al igual que el clofibrato, tiene un efecto en la coagulación, pues se ha demostrado su efecto antiagregante plaquetario en el hombre. Se cree que la disminución de la agregación plaquetaria se da por ADP, ácido araquidónico y epinefrina (22). Otro dato importante es saber que este va a ser el único fibrato de la familia que no va a ser metabolizado por el citocromo CYP3A4. Se sabe eso sí que su metabolismo, así como su detoxificación, va a darse principalmente en el hígado y en los riñones (23). De esta forma vamos a tener 2 vías de excreción

de este medicamento en el humano: la vía urinaria donde se va a expulsar del 60% al 88% del fármaco y la vía fecal donde se va a excretar de un 5% a un 25% del fármaco (23). Por último, agregar que este fármaco también se une a proteínas plasmáticas (90%) y además posee una vida media larga de 22 horas.

Ajo (*Allium sativum*)

El ajo es una de las plantas más viejas cultivadas por el ser humano, se tienen registros de su uso como comida y como planta medicinal desde hace mucho tiempo. Esta planta está conformada en su mayoría por agua, seguida de proteínas, carbohidratos, fibra, vitaminas y minerales. Cabe destacar que este alimento posee una gran cantidad de compuestos azufrados, siendo el más común el L- γ -glutamyl-S-(2-propenil)-l-cisteína (GSAC) (24), quien posteriormente se va a transformar en alicina que es el compuesto químico que le da las propiedades medicinales del ajo. Se ha visto que esta sustancia tiene un potencial como antilipemiente y disminuye en general el riesgo cardiovascular. Esto es gracias a que la alicina aumenta la fosforilación de AMP-K, la proteína cinasa A y la proteína de unión al elemento de respuesta a AMP, así como disminuye la expresión de las proteínas SREBP-1 y SREBP-226 las cuales participan en el metabolismo de los lípidos (24). Estos procesos le permiten al ajo tener diferentes propiedades que pueden ayudar a atenuar el proceso de la aterosclerosis como su efecto hipocolesterolémico, anticoagulante y fibrinolítico (25). A pesar de estas propiedades, ha demostrado tener un efecto fibrinolítico menor que el clofibrato²⁷ y además se ha demostrado que en conejos, antilipemiantes como el gemfibrozilo, muestran menos cambios histopatológicos que el tratamiento solo con ajo (25). Es por esto que a pesar de sus propiedades no sería bueno pensar en dejar el ajo como monoterapia para el control de la dislipidemia. Al contrario, sería muy bueno pensar en el consumo concomitante de estos medicamentos, sobre todo con el fenofibrato, pues este no posee la cualidad fibrinolítica comparado con los otros fibratos. De esta manera encontramos que el consumo concomitante de fenofibrato y ajo poseen un efecto sinérgico de potenciación en la regulación de lípidos en sangre y la mejora de la función endotelial (26).

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La planta *Hypericum perforatum* ha sido usada tradicionalmente como antidepresivo. De este modo se conoce que esta funciona como inductora enzimática del citocromo CYP_{3A4}, alterando así el metabolismo de los fibratos como el gemfibrozilo. El consumo concomitante de esta planta y este fibrato puede resultar en una disminución de los niveles séricos del gemfibrozilo. A pesar de esto, y a diferencia de las estatinas, no hay estudios que demuestren esta interacción de manera directa por lo que no se sabe qué tanto pueda afectar la acción del gemfibrozilo u otros fibratos que se metabolizan por esta vía. Cabe destacar que la hierba de San Juan no posee un efecto hipolipemiente, por lo que no existe una acción sinérgica entre esta planta y el grupo de los fibratos. Sin embargo, si se quiere consumir la hierba de San Juan junto con un fibrato se podría dar con el Fenofibrato, pues este se metaboliza por otra vía por lo que no habría una interacción directa con el medicamento.

Rooibos (*Aspalathus linearis*)

La planta *Aspalathus linearis*, mencionada en el capítulo de las estatinas, también puede presentar interacciones con los fibratos. Esto es así ya que esta planta se asocia a una inhibición de la enzima CYP_{3A4}, enzima que a su vez usa el gemfibrozilo (y todos los demás fibratos excepto por el fenofibrato) para su metabolismo. Esto resultaría en un aumento en las concentraciones plasmáticas por lo que, del mismo modo que con las estatinas, existe un riesgo moderado por la alteración en su seguridad y eficacia. Sin embargo, como el fenofibrato no se metaboliza por esa enzima, podríamos destacar un posible sinergismo de potenciación, pues se sabe que el extracto de Rooibos tiene acción hipolipemiente y podría por lo tanto potenciar el efecto del Fenofibrato dando una mejor regulación de los lípidos en sangre en pacientes que consumen estos medicamentos.

Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

El efecto y la utilidad del *Ginkgo Biloba* fue mencionada con las estatinas y básicamente este es un inductor de la enzima CYP_{3A4}, por lo cual afecta el metabolismo de los fibratos, dentro de ellos el gemfibrozilo, así que el consumo

concomitante de esta planta y ese medicamento puede afectar su farmacocinética y por lo tanto disminuir las concentraciones plasmáticas del mismo. Es posible que requieran un posible ajuste de dosis para obtener un efecto adecuado. Debido a que el fenofibrato no se metaboliza por la CYP3A4, el uso concomitante de este fármaco y esta planta podría resultar en un aumento del riesgo de sangrado, pues el Ginkgo biloba tiene un efecto antiagregante plaquetario, tanto así que se usa para la prevención de la formación de los trombos. Este efecto podría ser sinérgico potenciador del efecto de antiagregación plaquetaria que posee el fenofibrato y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sangrados si se toman de manera concomitante. Sin embargo, se desconoce la magnitud de esta interacción, por lo cual se requieren más estudios que permitan confirmar esta interacción. Cabe destacar que también hay otros fibratos como el clofibrato que interactúa con las dos formas mencionadas anteriormente, pues este se metaboliza por la enzima CYP3A4 y posee un efecto de antiagregación plaquetaria.

Té verde (*Camellia sinensis*)

El té verde contiene en su composición fitoquímica distintas catequinas como la epigallocatequina galeato (EGCG), epicatequina galeato (ECG), epigallocatequina (EGC), y epicatequina (EC), las cuales representan del 50% al 65% del total de catequinas del té verde.

De los anteriores metabolitos se sabe son inhibidores de la enzima CYP3A4, por tanto, cuando se administran de forma conjunta con medicamentos metabolizados por esta vía enzimática, estos se acumulan, incrementando así su concentración plasmática y dando lugar a un aumento en el riesgo de toxicidad.

Por otra parte, se ha visto que las catequinas del té verde interactúan con los transportadores OATP1A2 y OATP2B intestinales, que son los transportadores relacionados con la absorción intestinal de rosuvastatina. Cuando estos se inhiben, se limita la absorción y se reduce la biodisponibilidad de medicamentos como la rosuvastatina. Lo anterior en el caso de una persona con una dislipidemia podría provocar un fracaso terapéutico de su farmacoterapia hipolipemiante.

Flor de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa*)

La flor de Jamaica es una planta usada comúnmente como refresco, ya sea frío o caliente, alrededor del mundo y más en América siendo una bebida común en

lugares como México. Además de esto es usada por mucha gente como planta medicinal para la presión, para disminuir el colesterol en sangre e incluso para controlar el azúcar en sangre. A pesar de no haber estudios comparativos del uso de esta planta y los fibratos, sí se han estudiado mucho sus propiedades antilipemiantes, habiendo demostrado en distintos estudios clínicos su capacidad para disminuir las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), triglicéridos (TAG), colesterol total (TC) y peroxidación lipídica *in vivo* (27). Por esta razón, el uso concomitante de flor de Jamaica y fibratos podría generar un efecto sinergista de potenciación, pues ambos poseen un efecto antilipemiante. Por lo tanto, pacientes con alto riesgo cardiovascular podrían llegar a beneficiarse al emplearlos de forma concomitante.

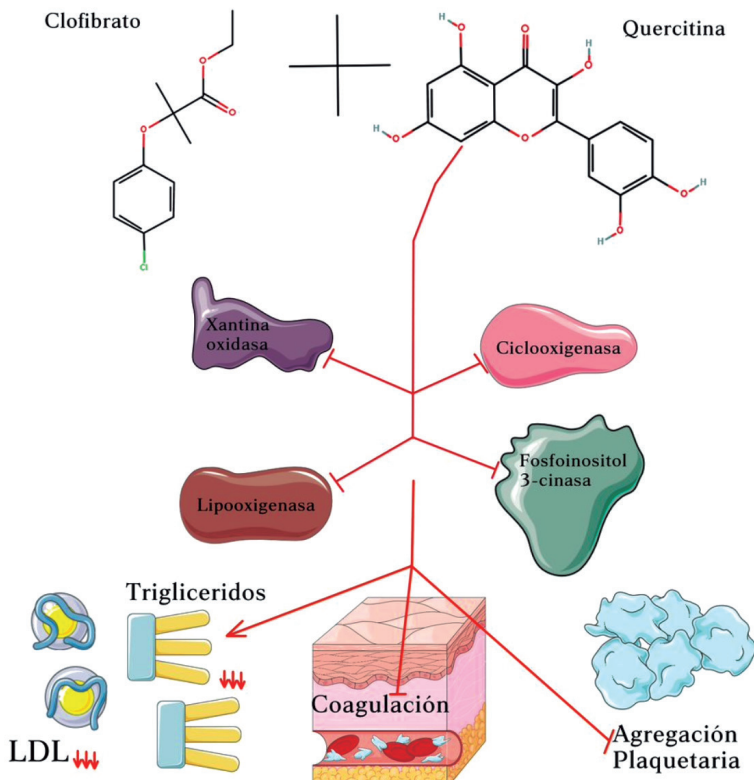
Además de esto, se dice que la flor de Jamaica tiene efectos diuréticos, los cuales han sido demostrados en diferentes estudios que muestran incluso una disminución en suero de urea y creatinina (27). Por este efecto podría haber una interacción farmacológica con los fibratos, siendo el más afectado el clofibrato, pues este se excreta por vía renal hasta en un 95%. Sin embargo, esto podría afectar a todos los fibratos en general, pues todos estos se excretan en cierto porcentaje por vía renal. A pesar de todo lo descrito hacen falta estudios que estudien el efecto de los fibratos cuando se toma concomitantemente flor de Jamaica para saber qué tanto puede realmente llegar a aumentar su excreción.

Cebolla (*Allium cepa*)

Allium cepa, o mejor conocido como cebolla, es uno de los ingredientes más usados en las cocinas alrededor de todo el mundo. Esta hortaliza además de llenar de sabor nuestros platos preferidos, también brinda muchos efectos beneficiosos a nuestra salud y es muy útil en la prevención de enfermedades. A lo largo de la historia, la cebolla ha sido utilizada para combatir toda clase de enfermedad y sus efectos en la salud han sido documentados por los más grandes científicos de la antigua medicina grecorromana, persa, china, y también ayurvédica desde hace milenios.

La cebolla es una de las fuentes más ricas en flavonoides que podemos tener en nuestra dieta. La cebolla principalmente contiene flavonoles, una clase de flavonoide, de los cuales mayormente posee quercetina. Tanto la cebolla amarilla como la cebolla roja tienen un alto contenido de flavonoles por cada

kilogramo de peso fresco, 270–1,187 mg y 415–1,917 mg respectivamente (28). Estos flavonoles cumplen funciones antioxidantes, antiinflamatorias y anti-mutagénicas al inhibir varias enzimas como lo son la xantina oxidasa, ciclooxigenasa, lipooxigenasa y fosfoinositol 3-cinasa (4). El aceite esencial de cebolla (equivalente a 1g/kg/día de cebolla cruda) fue más efectivo que el clofibrato para prevenir el aumento en colesterol total y coagulabilidad sanguínea en conejos que fueron sujetos a una dieta alta en colesterol durante 3 meses. Además, el aceite incrementó la actividad fibrinolítica y normaliza el contenido lipídico de la aorta (29). De tal forma, el uso de un fibrato con acción fibrinolítica y antiagregante, sumado a un alto consumo de cebolla, podrían beneficiar a pacientes con elevado riesgo cardiovascular. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el riesgo de sangrado podría aumentar debido a la acción conjunta que aumenta la actividad fibrinolítica y el efecto antiagregante.



► Figura 5.

Interacción farmacológica entre el clofibrato y la quercetina.

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Simvastatina	Moringa	<i>Moringa oleifera</i>	Omingone, flavonoles y lignanos	Inhibición de la CYP3A4	Mayor concentración plasmática
Simvastatina	Ginkgo biloba	<i>Ginkgo biloba</i>	Gingkgolido A y Bilobalido	Inducción enzimática de la CYP3A4	Aceleración en la eliminación del fármaco Disminución de la hepatotoxicidad inducida por estatinas
Atorvastatina	Ajo	<i>Allium Sativum</i>	Alicina	Inhibición de la CYP3A4 y Glicoproteína P	Nefrotoxicidad a altas dosis Mayor concentración plasmática
Atorvastatina	Ginkgo biloba	<i>Ginkgo biloba</i>	Gingkgolido A y Bilobalido	Inducción enzimática de la CYP3A4	Aceleración en la eliminación del fármaco Disminución de la hepatotoxicidad inducida por estatinas
Atorvastatina	Extracto de Rooibos	<i>Aspalathus linearis</i>	Aspalatina	Inhibición de la CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C9	Mayor concentración plasmática
Atorvastatina	Hierba de San Juan	<i>Hypericum perforatum</i>	Hiperforina	Inducción enzimática CYP1A2, CYP3A4, glutatión S transferasa y glicoproteína P	Aceleración en la eliminación del fármaco Aumento de LDL
Atorvastatina	Moringa	<i>Moringa oleifera</i>	Omingone, flavonoles y lignanos	Inhibición de la CYP3A4	Mayor concentración plasmática

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Atorvasta- tina	Alcachofa	<i>Cynara scolymus</i>	Cinara- triosido y Luteolina	Inhibición de la HMG-CoA reductasa	Mayor concentra- ción plasmática
Atorvasta- tina	Té verde	<i>Camellia sinensis</i>	Epigallocate- chín gallate (EGCG) epigallocate- chín gallate (EGCG), epicatechin gallate (ECG), epi- gallate cate- chin (EGC), y epicatechin (EC)	Inhibición de la CYP3A4 en hígado e intestino	Mayor concentra- ción plasmática
Rosuvasta- tina	Té verde	<i>Camellia sinensis</i>	Epigallocate- chín gallate (EGCG) epigallocate- chín gallate (EGCG), epicatechin gallate (ECG), epi- gallate cate- chin (EGC), y epicatechin (EC)	Interacción con los transporta- dores OATP1A2 y OATP2B intestinal	Disminución en la absorción del fármaco a nivel intestinal a bajas dosis
Gemfibrozilo	Ajo	<i>Allium sativum</i>	Alicina	Aumenta fosforilación de AMPK, Proteína cinasa A Disminuye expresión de pro- teína SREBP-1 y SREBP-2	Disminución en los niveles de coles- terol total, LDL y triglicéridos Anticoagulación Fibrinolisis

Fármaco	Planta-Nombre común	Planta-Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Gemfibrozilo	Hierba de San Juan	<i>Hypericum perforatum</i>	Hiperforina	Inducción enzimática CYP1A2, CYP3A4, glutatión S transferasa y glicoproteína P	Aceleración en la eliminación del fármaco y, por ende, aumento de colesterol total, LDL, triglicéridos
Gemfibrozilo	Rooibos	<i>Aspalathus linearis</i>	Aspalatina	Inhibición de la CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C9	Mayor concentración plasmática
Gemfibrozilo	Ginkgo biloba	<i>Ginkgo biloba</i>	Gingkgolido A y Bilobalido	Inducción enzimática de la CYP3A4	Aceleración en la eliminación del fármaco
Gemfibrozilo	Té verde	<i>Camellia sinensis</i>	Epigallocatechin gallate (EGCG), epigallocatechin gallate (EGCG), epicatechin gallate (ECG), epigallocatechin (EGC), y epicatechin (EC)	Inhibición de la CYP3A4	Mayor concentración plasmática
Gemfibrozilo y fenofibrato	Flor de Jamaica	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Antocianinas, ácidos protocatecuicos y polifenoles	Antocianinas, ácidos protocatecuicos: Inhiben la peroxidación lipídica Polifenoles: reducen la expresión de la acido grasa sintetasa y la HMG-CoA reductasa	A bajas dosis mejora niveles de colesterol total triglicéridos y LDL

Fármaco	Planta- Nombre común	Planta- Nombre científico	Principio activo	Mecanismo de interacción	Efecto generado
Clofibrato	Cebolla	<i>Allium cepa</i>	Quercetina	Inhibición de xantina oxidasa, ciclooxigenasa, lipooxigenasa y fosfoinositol 3-cinasa	Disminución en colesterol total, LDL, y triglicéridos Antiagregación plaquetaria Anticoagulación Fibrinolisis

Este capítulo describe la farmacología de los principales medicamentos utilizados en el tratamiento de las dislipidemias y reúne la evidencia de las potenciales interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos hipolipemiantes y su posible explicación desde la farmacocinética y la farmacodinámica.

En resumen, el análisis de las interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y los medicamentos utilizados en el tratamiento del síndrome metabólico y sus patologías asociadas es esencial para garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos. Este libro ofrece una visión completa de las complejidades de estas interacciones, destacando la importancia de una comprensión profunda de la farmacología. Al abordar estas conexiones de manera integral, los profesionales de la salud pueden optimizar las terapias, maximizando los beneficios terapéuticos y reduciendo los riesgos de posibles interacciones adversas. En última instancia, esta obra sirve como una herramienta valiosa para guiar a los profesionales en la toma de decisiones informadas y en la mejora continua de la atención a pacientes con síndrome metabólico y afecciones relacionadas.

Referencias

1. De la Salud AM. Medicina tradicional: Informe de la Secretaría (No. A67/26). 2014.
2. Reddy GD, Reddy AG, Rao GS, Haritha C, Jyothi K. Interaction study on garlic and atorvastatin with reference to nephrotoxicity in dyslipidaemic rats. *Toxicology international*. 2010;17(2):90-95.

3. Ah AA. Effect of *Nigella sativa* and *Allium sativum* coadministered with simvastatin in dyslipidemia patients: a prospective, randomized, double-blind trial. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry*. 2014;13(1):68-74.
4. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*. 2016;5:e47.
5. Di YM, Li CG, Xue CC, Zhou S-F. Clinical Drugs that Interact with St. John's Wort and mplication in Drug Development. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(17):1723-1742.
6. Eggertsen R, Andreasson Å, Andrén L. Effects of treatment with a commercially available St John's Wort product (Movina) on cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2007;25(3):154-159.
7. Andren L, Andreasson Å, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;63(10):913-916.
8. Akbar S. *Handbook of 200 medicinal plants: a comprehensive review of their traditional medical uses and scientific justifications*; 2020.
9. Zhou S-F, Deng Y, Bi H-c, Zhao L-z, Wang X-d, Chen J, et al. Induction of cytochrome P450 3A by the Ginkgo biloba extract and bilobalides in human and rat primary hepatocytes. *Drug Metabolism Letters*. 2008;2(1):60-66.
10. Fan Y, Jin X, Man C, Gong D. Does adjuvant treatment with ginkgo biloba to statins have additional benefits in patients with dyslipidemia? *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:659.
11. Kim T-E, Ha N, Kim Y, Kim H, Lee JW, Jeon J-Y, et al. Effect of epigallocatechin-3-gallate, major ingredient of green tea, on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy volunteers. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:1409-1417.
12. Showande SJ, Adegbolagun OM, Igbinoaba SI, Fakeye TO. In vivo pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of *Hibiscus sabdariffa* calyces extracts with simvastatin. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2017;42(6):695-703.
13. Hernández-Pérez F, Herrera-Arellano A. Tratamiento de la hipercolesterolemia con *Hibiscus sabdariffa*. *Ensayo clínico aleatorizado*

- controlado. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2011;49(5):469-480.
14. Esteva E. Uso farmacéutico de las hojas de alcachofa. *Offarm: farmacia y sociedad*. 2003;22(9):138-140.
 15. Crevar-Sakač M, Vujić Z, Kotur-Stevuljević J, Ivanišević J, Jelić-Ivanović Z, Milenković M, et al. Effects of atorvastatin and artichoke leaf tincture on oxidative stress in hypercholesterolemic rats. *Vojnosanitetski pregled*. 2016;73(2):178-187.
 16. HV (ed.). *Malezas de México, Linum usitatissimum L. Linaza*. Conabio; 2009.
 17. Prasad K, Khan AS, Shoker M. Flaxseed and its components in treatment of hyperlipidemia and cardiovascular disease. *International Journal of Angiology*. 2020;29(04):216-222.
 18. Pellizzon MA, Billheimer JT, Bloedon LT, Szapary PO, Rader DJ. Flaxseed reduces plasma cholesterol levels in hypercholesterolemic mouse models. *Journal of the American College of Nutrition*. 2007;26(1):66-75.
 19. Kanikowska D, Korybalska K, Mickiewicz A, Rutkowski R, Kuchta A, Sato M, et al. Flaxseed (*Linum usitatissimum L.*) supplementation in patients undergoing lipoprotein apheresis for severe hyperlipidemia—A pilot study. *Nutrients*. 2020;12(4):1137.
 20. Gaviria-Mendoza A, Machado-Duque ME, Machado-Alba JE. Lipid-lowering drug prescriptions in a group of Colombian patients. *Biomédica*. 2019;39(4):759-768.
 21. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(17):3124-3131.
 22. AEMPS. *Ficha técnica fenofibrato teva 160 mg comprimidos recubiertos con película EFG*. 2011.
 23. Chapman MJ. Pharmacology of fenofibrate. *The American journal of medicine*. 1987;83(5):21-25.
 24. Arellano-Buendía AS, Juárez-Rojas JG, García-Arroyo FE, Sánchez-Lozada LG, Osorio-Alonso H. Mecanismos moleculares de los efectos benéficos de la alicina sobre la enfermedad cardiovascular. *Archivos de cardiología de México*. 2022;92(3):362-370.

25. Ismail MF, Gad MZ, Hamdy MA. Study of the hypolipidemic properties of pectin, garlic and ginseng in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacological research*. 1999;39(2):157-166.
26. Sánchez-Gloria JL, Arellano-Buendía AS, Juárez-Rojas JG, García-Arroyo FE, Argüello-García R, Sánchez-Muñoz F, et al. Cellular Mechanisms Underlying the Cardioprotective Role of Allicin on Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(16):9082.
27. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. *Hibiscus sabdariffa* L.—A phytochemical and pharmacological review. *Food chemistry*. 2014;165:424-443.
28. Slimestad R, Fossen T, Vågen IM. Onions: a source of unique dietary flavonoids. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(25):10067-10080.
29. Bordia A, Arora SK, Kothari LK, Jain KC, Rathore BS, Rathore AS, et al. The protective action of essential oils of onion and garlic in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis*. 1975;22(1):103-109.

Sobre los autores

Sergio A. Montenegro Herrera. Médico, Universidad Icesi. Médico rural de investigación y profesor hora cátedra de Farmacología del Departamento de Ciencias Básicas Médicas de la Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Alejandra Ma. Jerez Valderrama. Médica, Universidad del Valle. Maestra en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle. Doctora en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle. Profesora tiempo completo de Farmacología y Toxicología del Departamento de Ciencias Básicas Médicas de la Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Isabella Echeverri Jimenez. Médica, Universidad del Valle. Maestra en Ciencias Biomédicas, Université de la Méditerranée Aix Marseille II. Doctora en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle. Profesora tiempo completo de Fisiología del Departamento de Ciencias Básicas Médicas de la Universidad Icesi. Cali, Colombia

Mateo Calderón Valencia. Estudiante de medicina, Universidad Icesi. Miembro del Semillero de Investigación de Farmacología y Fisiología del Endotelio de la Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Luisa Fernanda Riascos Herrera. Médica, Universidad Icesi. Médica Red de Salud Centro. Cali, Colombia.

José Fernando Fuertes Bucheli. Médico interno, Universidad Icesi Hospital Universitario Fundación Valle del Lili.

Alejandro Gómez Levy. Estudiante de medicina, Universidad Icesi. Miembro del Semillero de Investigación de Farmacología y Fisiología del Endotelio de la Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Juan Pablo Tapia Alzate. Estudiante de medicina, Universidad Icesi. Miembro del Semillero de Investigación de Farmacología y Fisiología del Endotelio de la Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Lucas Drouilhat Vega. Estudiante de medicina, Universidad Icesi. Miembro del Semillero de Investigación de Farmacología y Fisiología del Endotelio de la Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Santiago Diaz Bejarano. Médico, Universidad Icesi.

Cesar Stiven Torres Morón. Médico Interno, Universidad Icesi-Hospital Universitario Fundación Valle del Lili. Líder estudiantil Liga de trauma de Cirugía de Trauma y Emergencias del Pacífico. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.


Manuela Estrada Schweineberg. Estudiante de medicina, Universidad Icesi. Miembro del Semillero de Investigación de Farmacología y Fisiología del Endotelio de la Universidad Icesi. Cali, Colombia

Thalía Mejía Vanegas. Química Farmacéutica, Universidad Icesi. Química de liberación, Tecnoquímicas. Cali, Colombia.

Juan Felipe Peralta Montaña. Médico interno, Universidad Icesi Hospital Universitario Fundación Valle del Lili. Miembro del Semillero de Investigación de Farmacología y Fisiología del Endotelio de la Universidad Icesi, Miembro activo de la Liga de trauma de Cirugía de Trauma y Emergencias del Pacífico. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.



El libro de termino de editar en agosto de 2025.
En su preparación se emplearon tipos Cormorant
en 12/16, Abril Fatface 30/33 y Sofia Pro 10/13.



Este libro aborda de manera rigurosa y sistemática las **interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos convencionales empleados en el tratamiento del síndrome metabólico**, incluyendo hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y dislipidemias. A partir de un enfoque multidisciplinario, se exploran los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que subyacen a estas interacciones, con base en la evidencia científica más reciente.

Inspirado por el legado de la Real Expedición Botánica del Nuevo Reino de Granada, liderada por José Celestino Mutis en el siglo XVIII, esta obra conecta el conocimiento tradicional sobre la flora medicinal colombiana con los avances actuales en farmacología. Colombia cuenta con más de 2.500 especies medicinales reconocidas, esta riqueza natural nos muestra la necesidad de comprender tanto el valor terapéutico como los riesgos potenciales del uso conjunto de terapias naturales y convencionales.

Dirigido a profesionales de la salud, investigadores y tomadores de decisiones, este libro ofrece herramientas fundamentales para avanzar en la integración segura y eficaz de la medicina tradicional en los sistemas de salud contemporáneos.



ISBN 978-628-7814-13-4



9 786287 814134