

# Interacciones farmacológicas entre antivirales y plantas medicinales

Pharmacological interactions between antivirals and medicinal plants

Mayasil Morales Pérez<sup>1</sup>,  Junior Vega Jiménez<sup>2</sup>,  Ana Julia García Milian<sup>3</sup> 

DOI: 10.19136/hs.a21n2.4507

Artículo de Revisión

• Fecha de recibido: 1 de abril de 2021 • Fecha de aceptado: 16 de junio de 2021 • Publicado en línea: 8 de abril de 2022

Autor de Correspondencia

Mayasil Morales Pérez. Dirección postal: Juan Delgado 219  
entre Libertad y Milagros, Municipio 10 de octubre, La Habana, Cuba  
Correo electrónico: mayasilmp@infomed.sld.cu

## Resumen

**Objetivo:** Identificar las plantas medicinales que presentan interacciones farmacológicas con los fármacos antivirales.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica mediante la recolección de artículos en las bases de datos PubMed, Scielo, Google académico. Se recuperó información de cada una de las plantas estudiadas hasta mayo de 2018. Se confeccionó una ficha instructiva a partir de la información obtenida, se tuvo en cuenta su utilidad y actualidad.

**Resultados:** El 57.9% de la información fue recuperada de Google académico. El 47.9% del total de estudios revisados se referían a estudios clínicos y el 27% fueron investigaciones realizadas en Cuba. *Allium sativum L.* (19.7%), *Hypericum perforatum* (7.8%) y *Panax quinquefolius* (7.6%) fueron las plantas que presentaron mayor número de estudios concernientes a interacciones con antivirales. Las acciones sobre el citocromo P450 y la glicoproteína-P fueron las principales responsables de la ocurrencia de interacciones entre las plantas medicinales y los antivirales. La curcumina metabolito secundario de la *Curcuma longa L.* mostró potencial actividad antiviral ante virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 sin obtenerse resultados concluyentes.

**Conclusiones:** Podemos concluir que a pesar de que las interacciones farmacológicas entre antivirales y plantas medicinales son escasas, cuando se presentan lo hacen, en su mayoría, en forma de alteraciones farmacocinéticas. Los antirretrovirales fueron los fármacos de este grupo más involucrados en interacciones con plantas de uso común como el ajo. Los resultados encontrados fueron contradictorios en ocasiones y no todos estaban basados en evidencias clínicas.

**Palabras clave:** Antivirales; Agente antiviral; Hierbas medicinales; Plantas medicinales; Interacciones medicamentosas.

## Abstract

**Objective:** To identify medicinal plants that show pharmacological interactions with antiviral drugs.

**Materials and methods:** A literature review carried out through the collection of articles in the PubMed, Scielo, Google academic databases. Information retrieved from each of the plants studied up to May 2018. An information sheet was prepared based on the information obtained and taking into account its usefulness and topicality.

**Results:** 57.9% of the information was retrieved from academic Google. 47.9% of the total studies reviewed referred to clinical studies and 27% were investigations carried out in Cuba. *Allium sativum L.* (19.7%), *Hypericum perforatum* (7.8%) and *Panax quinquefolius* (7.6%) were the plants that presented the highest number of studies concerning interactions with antivirals. Actions on cytochrome P450 and P-glycoprotein were mainly responsible for the occurrence of interactions between medicinal plants and antivirals. The secondary metabolite curcumin of *Curcuma longa L.* showed potential antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1 without obtaining conclusive results.

**Conclusions:** We can conclude that although the interactions between antivirals and medicinal plants are rather rare when they occur, they do so mostly in the form of pharmacokinetic alterations. Antiretroviral drugs are the drugs of this group most involved in interactions with commonly used plants such as garlic. The results found are not all base on clinical evidence and sometime they were contradictory.

**Key words:** Antivirals; Antiviral agent; Medicinal herbs; Medicinal plants; Drug interactions.

<sup>1</sup> Especialista de primer grado Medicina General Integral y en farmacología. Máster Farmacoepidemiología. Laboratorio Central de Farmacología, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Especialista de primer grado Medicina Interna. Hospital Militar Docente "Dr. Mario Muñoz Monroy", Matanzas, Cuba

<sup>3</sup> Especialista de segundo grado Farmacología. Doctor en Ciencias de la Salud. Corporación de Salud: Maresme La Selva. Cataluña, España.



## Introducción

Las plantas medicinales se emplean como fuente de medicinas desde tiempos remotos en todas las culturas conocidas. Se puede asegurar, sin miedo a pecar de absolutistas, que su uso constituye una de las bases de la terapéutica actual. Una muestra de ello es el elevado nivel de conocimientos que en este sentido tenían nuestros aborígenes. Después del descubrimiento de América muchas de sus preparaciones se incluyeron dentro de las tendencias de la terapéutica europea<sup>1,2,3</sup>.

Desde finales de la década de los años 90 del pasado siglo en Estados Unidos las cifras de consumo ya mostraban una tendencia al incremento, entre 1990 y 1997 el empleo de medicamentos herbarios aumentó en un 38%<sup>4</sup>. En la actualidad el uso la medicina herbolaria gana espacios importantes dentro de la sociedad, sobre todo en los países con mayores índices de ingresos. La tradición y la sabiduría popular promueven su empleo, el cual tiene un bajo costo y es de fácil acceso. La falta de validación científica de los conocimientos adquiridos con el uso práctico, favorece la falsa creencia de ser seguros e inoocuos, lo cual no es así en realidad<sup>5,6</sup>.

Al igual que los productos farmacéuticos convencionales, la medicina tradicional basada en plantas medicinales funciona a través de uno o varios compuestos activos presentes en su composición química. Solo en raras ocasiones la planta entera tiene valor medicinal, usualmente se emplean sus partes: tallos, hojas, frutos, semillas, raíces, cortezas. Como cualquier medicamento sintético, también pueden provocar reacciones adversas, intoxicaciones en sobredosis y provocar interacciones con los principios activos de cualquier droga sintética que se consuma al mismo tiempo. La polivalencia de compuestos activos presentes en los productos herbarios agrava esta última situación por lo que deben ser usadas con cautela<sup>7,8</sup>.

Hablamos de interacciones cuando ocurren modificaciones en la respuesta del fármaco secundarias a la acción de otro fármaco, alimento, bebida, planta medicinal o contaminante ambiental. Pueden ser de tipo farmacocinética (cuando modifican alguno de los parámetros liberación, absorción, distribución, metabolismo y/o excreción) o farmacodinámicas al provocar un efecto aditivo, sinérgico o antagonístico de las acciones farmacológicas del medicamento. Su aparición resulta difícil de demostrar y cuantificar, además se relacionan con la aparición de respuestas imprevistas<sup>8,9,10</sup>.

Las asociaciones de fármacos con plantas medicinales pueden resultar beneficiosas en ocasiones y contribuir al bienestar del paciente. No siempre ocurre así, por ello es necesario realizar una vigilancia farmacológica durante

el consumo concomitante de ambas sustancias, a fin de evitar combinaciones que puedan disminuir la eficacia del tratamiento o incrementar el riesgo de interacciones.

Batanero- Hernán y colaboradores analizaron el consumo simultáneo de plantas medicinales y medicamentos en mayores de 65 años durante 2012-2013 en la provincia de Guadalajara, España y encontraron que de las asociaciones estudiadas existían 10 combinaciones potencialmente beneficiosas, mientras que las potencialmente peligrosas fueron 22<sup>11</sup>. Estudios realizados en Estados Unidos aseguran que las interacciones entre medicamentos y fitofármacos no superan el 1%<sup>4</sup>. No obstante, gran parte de esta evidencia proviene de informes que pueden no tener la calidad requerida. También es cierto que muchas de esas interacciones carecen de consecuencias clínicas graves, pero algunas requieren de vigilancia extrema<sup>12</sup>.

En los últimos años el incremento de la morbilidad por enfermedades virales justifica el mayor consumo de fármacos antivirales. La disminución de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con VIH/SIDA gracias al tratamiento con antirretrovirales, hace que sea considerada hoy en día como una enfermedad crónica. De ahí que el consumo de estos medicamentos sea también prolongado<sup>13</sup>.

Según la investigación realizada por Morales Pérez- García Milian existe una baja tasa de reportes de reacciones adversas (RAM) relacionadas con el empleo de fármacos antivirales recogidas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia. A pesar de ello, el 63.3% de las RAM reportadas por esta causa en la última década se consideran evitables. Las interacciones medicamentosas se encuentran entre las principales causas de evitabilidad<sup>14,15</sup>.

Un estudio realizado en Egipto por Brakat y col.<sup>16</sup> encontró que el empleo de *Nigella sativa* en pacientes afectados por el virus de la hepatitis C disminuyó la carga viral y mejoró el estrés oxidativo. Por su parte Ordaz-Trinidad y col.<sup>17</sup> demostraron propiedades antivirales en diferentes variedades del género *Capsicum spp.* De igual forma se han reportado interacciones provocadas por el empleo concomitante de plantas medicinales y medicamentos del grupo de los antivirales<sup>18,19,20</sup>. Esta situación puede pasar desapercibida tanto por el facultativo como por el paciente, el cual en muchas ocasiones no le menciona su consumo. Por estas razones consideramos necesario identificar las plantas medicinales que presentan interacciones farmacológicas con los fármacos antivirales.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica y documental sobre las interacciones farmacológicas reportadas entre los fármacos antivirales y las plantas medicinales. Se recolectaron artículos publicados sobre el tema hasta el 30 de junio de 2020 recuperados de las bases de datos electrónicas PubMed, Scielo, Google académico. Se tuvo especial atención en los artículos publicados a partir del año 2010 hasta la fecha antes señalada. Para la búsqueda se utilizaron los descriptores DeCs-MeSH: antivirales, agente antiviral, hierbas medicinales, plantas medicinales, interacciones medicamentosas con criterios bilingües. Se prestó mayor interés por las investigaciones clínicas y los estudios realizados en Cuba, aunque no se descartaron estudios no clínicos cuyos resultados resultaran relevantes para esta investigación.

Se recuperó información de cada una de las plantas estudiadas a partir de las palabras claves y del nombre científico de cada una. También se consultaron textos y documentos de referencia como:

\* Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman 12 edición, 2012

\* Pharmacology. Rang & Dale 8<sup>va</sup> edición, 2016

Se confeccionó una ficha instructiva a partir de la información obtenida, se tuvo en cuenta su utilidad y actualidad. Se analizaron variables como tipo de estudio realizado, forma farmacéutica utilizada, interacciones demostradas a los antivirales, fármaco relacionado, entre otras. Se realizó el análisis de la información utilizando la versión X7 del gestor bibliográfico EndNote.

El análisis y síntesis de la información recuperada permitió estudiarla y resumir los contenidos con el fin de estructurar este estudio.

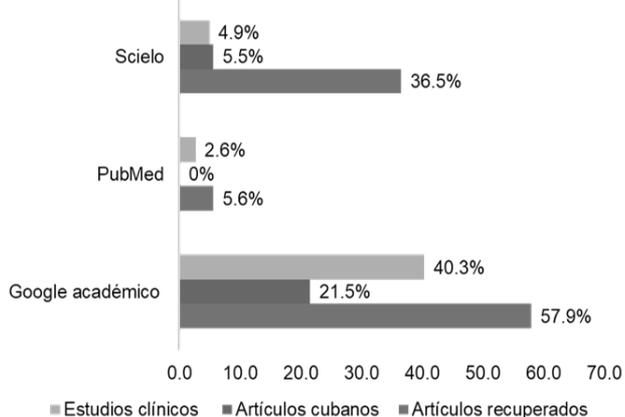
## Resultados

En esta investigación se analizaron un total de 6,317 artículos relacionados con estudios de interacción plantas medicinales-fármacos antivirales. El 57.9% de ellos provenían de Google académico, el 36.5% de Scielo y el 5.6% de PubMed, todos actualizados en línea hasta el 30 de junio de 2020 (Figura 1).

Al reducir la búsqueda a los estudios clínicos se recuperaron 3,025 artículos (47.9% del total). Mientras que los artículos referentes a Cuba fueron 1,706 (27% del total) distribuidos en 21.5% en Google académico y 5.5% en Scielo, ya que en PubMed no se recuperaron estudios de este tipo realizados en la isla (Figura 1).

Se encontró una amplia variedad de plantas con interacciones

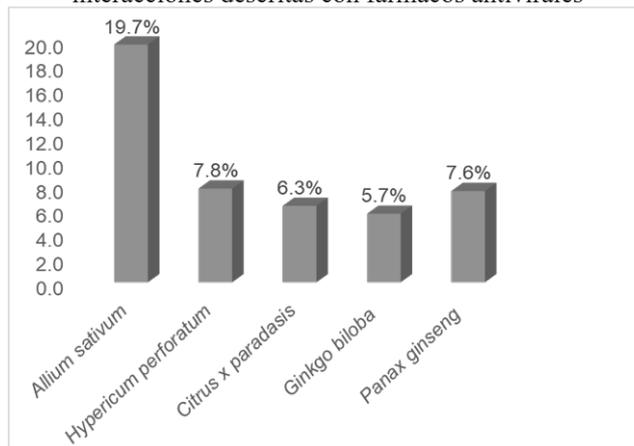
**Figura 1.** Distribución de artículos recuperados según la base de datos utilizada



Fuente: Elaborado por los autores

descritas con diferentes agentes antivirales, así como diferentes formas farmacéuticas las estudiadas. Sin embargo, fueron *Allium sativum* L. (ajo), *Hypericum perforatum* (hipérico o hierba de San Juan) y *Panax quinquefolius* (Ginseng americano) las plantas que mayor número de estudios presentaron (19.7%, 7.8% y 7.6% del total respectivamente) (Figura 2).

**Figura 2.** Principales plantas medicinales con interacciones descritas con fármacos antivirales



Fuente: Elaborado por los autores

Al analizar el tipo de interacciones descritas entre las cinco plantas medicinales estudiadas y los fármacos antivirales se encontró que predominaron las afectaciones de tipo farmacocinéticas. El mecanismo más relacionado involucra las modificaciones que producen las plantas a nivel del citocromo P450 y la glicoproteína P. De igual forma el tipo de medicamentos involucrados fueron los antirretrovirales, de los cuales los inhibidores de la proteasa estuvieron más implicados. En la tabla 1 se recogen estas interacciones de forma resumida.

**Tabla 1.** Resumen de las interacciones planta-fármaco antiviral

| Planta medicinal                                         | Nombre común                          | Medicamentos con los que interacciona    | Efecto interacción                                                                                      |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Allium sativum</i><br>L. <sup>2,7,8,18,21,22,23</sup> | Ajo                                   | Saquinavir, ritonavir                    | Disminuye las concentraciones plasmáticas del medicamento.                                              |
| <i>Hypericum perforatum</i><br>2,7,8,18,24,25,26         | Hierba de San Juan, hipérico          | Indinavir, inhibidores de las proteasas  | Disminuye las concentraciones plasmáticas del medicamento. Disminución del efecto.                      |
|                                                          |                                       | Nevirapina                               | Aumenta el aclaramiento del fármaco.                                                                    |
| <i>Citrus x paradisi</i> <sup>27,28</sup>                | Pomelo, Toronja (en Cuba)             | Ritonavir                                | Discreta disminución de las concentraciones por inhibición del citocromo p 450 (sin relevancia clínica) |
| <i>Ginkgo biloba</i><br>8,29,30                          | Ginkgo, árbol de los cuarenta escudos | Inhibidores de las proteasas (ritonavir) | Disminuye las concentraciones plasmáticas del medicamento.                                              |
| <i>Panax quinquefolium</i><br>8,31,32,33                 | Ginseng americano                     | Zidovudina                               | Aumenta el aclaramiento del medicamento. (in vitro)                                                     |

Fuente: Elaborado por los autores

Al revisar la literatura se encontró que, con el empleo de curcumina, principio activo de la *Curcuma longa* L, se ha demostrado *in vitro* la acción como antiviral ante el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. El mecanismo planteado para ejercer dicha acción puede llevar a que este metabolito disponga de un potencial para altere las acciones farmacológicas de los agentes antivirales por modificación de la acción de estos últimos a nivel del citocromo P450<sup>34, 35</sup>.

## Discusión

El fácil acceso y el bajo costo de la medicina herbolaria hacen de ella una alternativa terapéutica cada vez más empleada. La responsabilidad ante su consumo es compartida por el médico y el paciente. El primero debe conocer y advertir a su paciente de las posibles interacciones que pueden provocar los medicamentos herbarios con el tratamiento convencional que decide indicarle. Por su parte le corresponde al paciente informar a su médico de cualquier sustancia que esté ingiriendo para poder anticiparse a tales efectos.

El *Allium sativum* es una planta que demuestra una gran variedad de propiedades farmacológicas. Su capacidad antimicrobiana, antifúngica y antiprotzoaria ha sido ampliamente estudiada. Sus propiedades antivirales no corren la misma suerte ya que la mayor parte de las investigaciones en este sentido son *in vitro*. No obstante, se conoce que la alicina y sus productos de transformación tienen acción frente al virus del herpes simple tipos 1 y 2 y al virus de la parainfluenza. Los estudios clínicos, aunque escasos demuestran que además de sus propiedades como antiviral, esta planta disminuye las concentraciones plasmáticas de antirretrovirales como ritonavir y saquinavir

lo cual es de extrema importancia en los pacientes con VIH/SIDA que tengan alguno de estos fármacos en su esquema de tratamiento antirretroviral. Al disminuir las concentraciones del fármaco se disminuye el efecto esperado y lleva a una falla terapéutica. Esta situación puede prevenirse al evitar el consumo concomitante de estos fármacos y el ajo<sup>7,23</sup>.

De igual manera los pacientes tratados con antirretrovirales no deben consumir *Hypericum perforatum* ya que la interacción entre ambos puede ocasionar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencias al tratamiento. Según la literatura revisada es la hiperforina la sustancia responsable. Su acción se debe a una inducción del CYP3A4 y la glicoproteína P, transportador encargado de la expulsión del medicamento de la célula. La suspensión brusca de este producto natural se desaconseja ya que puede provocar un incremento brusco de los niveles plasmáticos de estos medicamentos y predisponer a la aparición de toxicidades<sup>32,36</sup>.

Sin embargo, un estudio *in vitro* realizado en Cuba por Castellanos y cols<sup>37</sup> demostró que las tinturas de dos especies de *Hypericum* (*fasciculatum* y *styhelioides*) presentaron actividad antirretroviral. En este caso los metabolitos involucrados, hipericina y pseudohipericina, manifestaron posibilidades de ser utilizados en el tratamiento de retrovirosis como el VIH y la hepatitis B.

El extracto de *Ginkgo biloba*, por su parte, afecta el impulso de los inhibidores de las proteasas como el ritonavir ya que es un potente inductor del citocromo P450. Sin embargo, una investigación realizada por Robertson y cols.<sup>38</sup> encontró que después de dos semanas de tratamiento con este extracto, no se presentó un cambio significativo en los niveles de lopinavir en pacientes sanos tratados con lopinavir/ritonavir probablemente debido a la inhibición del citocromo P450 por este último. Los autores consideran que estos resultados no deben tomarse como definitivos, debido a que el ritonavir también tiene acción conocida como inhibidor de la glicoproteína P aspecto que pudiera relacionarse y ejercer cierta influencia.

Otros antirretrovirales como el indinavir, el nelfinavir, el saquinavir, el amprenavir también son sustratos para la glicoproteína P, por lo que cualquier planta medicinal que la afecte influirá sobre las concentraciones de estos agentes antivirales. De igual forma se conoce que esta proteína está involucrada en fenómenos de resistencia sobre todo con los inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir) secundarios a la presencia de polimorfismo genético<sup>39</sup>.

El *Panax quinquefolium* induce las reacciones de fase 2 en el metabolismo de los fármacos, según estudios *in vitro* esta acción se ha relacionado con un aumento en los niveles de aclaramiento plasmático de zidovudina. Sin embargo, un

estudio realizado por Lee y cols.<sup>40</sup> encontró que el extracto de la planta no alteraba la farmacocinética de este medicamento, aunque si redujo los marcadores de estrés oxidativo. Por otra parte, de acuerdo con los hallazgos de Blonk y cols.<sup>41</sup> el ginseng americano puede incrementar la concentración máxima de raltegravir. Estos investigadores no le conceden una importancia especial a este resultado, aunque si comentan que esta característica puede atribuir diferencias interindividuales de las características farmacocinéticas del fármaco, lo cual debe considerarse en su perfil de seguridad.

Vanacochla y cols. por su parte realizaron un análisis de las monografías de referencia de la Agencia Europea del Medicamento y de la European Scientific Cooperative on Phytotherapy. En ellas encontraron que a pesar de que el número de plantas que interactúan con medicamentos convencionales es relativamente bajo, los antivirales ocupan el séptimo puesto dentro de los grupos farmacológicos más afectados. Entre las plantas que mostraron un nivel significativo de interacciones se encuentran el hipérico, los bulbos de ajo, la hoja de ginkgo y la raíz de ginseng. Estos resultados coinciden con lo encontrado en esta investigación ya que se corresponden con cuatro de las cinco plantas estudiadas aquí<sup>20</sup>.

De forma general en la literatura revisada, no se encontraron estudios en los cuales se especifiquen los metabolitos que puedan estar implicados de forma directa en la aparición de estas interacciones. Las cuales están justificadas por la acción como inductores o inhibidores enzimáticos. No podemos terminar sin mencionar los efectos de la curcumina. Este polifenol natural, principal componente de la *Curcuma longa* Linn, tiene propiedades antivirales contra el VIH demostradas científicamente. Los estudios en esta dirección aún son escasos y no se ha podido demostrar que existen interacciones con fármacos antivirales, aunque si se conoce que la planta sufre un intenso metabolismo a nivel hepático mediante el sistema de citocromos<sup>34,35</sup>.

Por otra parte, estudios *in vitro* demuestran la presencia de interacciones entre la curcumina y preparaciones herbolarias con ajo, ginkgo biloba y otras plantas medicinales en su composición mediante la afectación de su metabolismo a nivel del citocromo P450. Secundario a esta interacción se reportan niveles elevados de sus metabolitos en sangre que favorecen la aparición de efectos adversos. Por estos motivos, es necesario tener presente la posibilidad de interacciones entre esta planta y los medicamentos que utilizan esta ruta metabólica con el fin de prevenir posibles interacciones farmacológicas<sup>34,35</sup>.

La medicina herbolaria y la medicina convencional son dos partes de un mismo proceso, la terapéutica. La utilización de una u otra forma de tratamiento no debe estar separada, sino

todo lo contrario debemos aprender a conjugarlas y a utilizar los beneficios de cada una. Para ello es necesario continuar profundizando en aquellos aspectos que influyan de forma negativa. De ahí la importancia que el facultativo conozca las posibles sustancias naturales que consume su paciente, para poder predecir cualquier interacción potencial y evitar así nuevos daños a su salud.

## Conclusiones

A pesar de que las interacciones entre antivirales y plantas medicinales se consideran escasas, cuando se presentan lo hacen en forma de alteraciones farmacocinéticas en su mayor parte. Los antirretrovirales son los fármacos de este grupo más involucrados en interacciones con plantas de uso común como el ajo. Los resultados encontrados fueron contradictorios en ocasiones y no todos estaban basados en evidencias clínicas, aunque sí se encontraron evidencias no clínicas que las demuestran.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Contribución de autores

Conceptualización y diseño, M.P.M., V.J.J., G.M.A.J.; Metodología, M.P.M., V.J.J., G.M.A.J.; Adquisición de datos y Software, M.P.M., V.J.J.; Análisis e interpretación de datos, M.P.M., V.J.J., G.M.A.J.; Investigador Principal, M.P.M., V.J.J., G.M.A.J.; Redacción del manuscrito—Preparación del borrador original, M.P.M., V.J.J.; Redacción revisión y edición del manuscrito, M.P.M., V.J.J., G.M.A.J.; Visualización, V.J.J.; Supervisión, G.M.A.J.

## Referencias

1. Cortés ME, Calderón F. Plantas medicinales chilenas: Desde el saber etnobotánico a los efectos terapéuticos y las reacciones adversas. Rev Med Chile [Internet]. 2019 [citado 12 diciembre 2020]; 147(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000500673>
2. Morales Pérez M. Interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y medicamentos convencionales. Revista Cubana de Plantas Medicinales [Internet]. 2019 [citado 12 diciembre 2020]; 24(4). Disponible en: <http://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/view/976/406>
3. Andrés- Rodríguez NF, Fornos Perez JA, Andrés Iglesias JC, Mera Gallego R, Lorenzo Beiga B, Verrz Coteló N. Actualidad de las plantas medicinales en



- terapéutica. *Acta Farmacéutica Portuguesa* [Internet]. 2015 [citado 30 enero 2021]; 4. Disponible en: <http://www.actafarmacologicaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/59>
4. Fugh-Berman A. Herb- drug interactions. *Lancet* [Internet]. 2000 [citado 12 febrero 2021]; 355: 134-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675182>
5. Caballero Barbero F. Interacciones potenciales entre fitoterápicos y fármacos de síntesis. [tesis]. España: Universidad de Sevilla; 2020. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=2831671>
6. Ugartemendia-Ugalde L, Bravo- Santos R, Tormo- Molina R, Cubero-Juanes J, Rodrigo-Moratinos AB, Barriga- Ibars C. Especies vegetales presentes en la comunidad del País Vasco con principios activos beneficiosos sobre el ritmo del sueño. *Medicina Naturista* [Internet]. 2015 [citado 10 noviembre 2020]; 9(1):47-58. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4952969>
7. Martínez I, Garcia AJ, Rodeiro I, Morón F. Plantas medicinales reportadas con reacciones adversas en Cuba: potenciales interacciones con fármacos de uso convencional. *J Pharm Pharmacogn Res* [Internet]. 2015 [citado 25 marzo 2021]; 3(2): 37-44. Disponible en: <http://jppres.com/jppres>
8. Maldonado C, Paniagua-Zambrana N, Bussman RW, Zenteno- Ruíz FS, Fuentes AF. La importancia de las plantas medicinales, su taxonomía y la búsqueda de la cura de la enfermedad por coronavirus (Covid-19). *Ecología en Bolivia* [Internet]. 2020 [citado 13 marzo 2021]; 55(1). Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1605-25282020000100001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1605-25282020000100001&script=sci_arttext)
9. Goodman G, Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12 ed. México: McGraw Hill Interamericana editores; 2012.
10. Rand HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Pharmacology* 8 ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2016. 12p.
11. Batanero- Hernán C, Guinea- López MC, García-Jiménez E, Rodríguez- Chamorro MA. Análisis del consumo simultáneo de medicamentos y plantas medicinales en la población española mayor de 65 años. *Pharmaceutical Care España* [Internet]. 2017 [citado 13 enero 2021]; 19(2). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6151345>
12. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson. A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. *Phytother Res* [Internet]. 2016 [citado 29 mayo 2021]; 30: 691-700. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ptr.5591>
13. Ministerio de salud pública. Anuario estadístico de Cuba 2016 Anuario estadístico 2016. Ministerio de salud pública [actualizado 2017; citado 22 marzo 2021]. Disponible en: <http://www.sld.cu>
14. Morales- Pérez M. Reacciones adversas evitables por antivirales. Sistema cubano de Farmacovigilancia, 2008-2017. [tesis para optar por el título de especialista de primer grado Farmacología]. La Habana: FCM “Dr. Salvador Allende”; 2018
15. Morales Pérez M, García Milian AJ. Reacciones adversas evitables graves por antivirales. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2008- 2017. *Rev Horizonte Sanit.* [Internet]. 2019 [citado 13 diciembre 2020];18(1). Disponible en: <http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/2402/pdf>
16. Barakat EM, El Wakell LM, Hagag RS. Effects of *Nigella sativa* on outcome of hepatitis C in Egypt. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 [citado 25 marzo 2021]; 19(16): 2529-36. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i16.2529>
17. Ordaz Trinidad N, Dorantes Álvarez L, Salas Benito J, Barrón Romero BL, Salas Benito M, de Nova Ocampo M. Citotoxicidad y actividad antiviral de extractos de chiles (*Capsicum* spp). *Polibotánica* [Internet]. 2018 [citado 13 abril 2021]; 46:273-285. Disponible en: <https://doi.org/10.18387/polibotanica.46.18>
18. Ardevol Aragonés M, Planas Vilá R. Interacciones farmacológicas de los nuevos antivirales para la hepatitis C. *Butlletí d'informació terapèutica* [Internet]. 2016 [citado 3 marzo 2021]; 27(9). Disponible en: [http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:L5zaD5-EK-jIJ:scholar.google.com/+INTERACCIONES+FARMACOL%C3%93GICAS+DE+LOS+NUEVOS+ANTIVIRALES+PARA+LA+HEPATITIS+C&hl=es&as\\_sdt=0,5&as\\_ylo=2017](http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:L5zaD5-EK-jIJ:scholar.google.com/+INTERACCIONES+FARMACOL%C3%93GICAS+DE+LOS+NUEVOS+ANTIVIRALES+PARA+LA+HEPATITIS+C&hl=es&as_sdt=0,5&as_ylo=2017)
19. Sanz L, Alzueta N, Fontela C, Acín MT, Echeverría A. Plantas Medicinales naturales pero no inocuas. *Bitn* [Internet]. 2017 [citado 12 diciembre 2020]; 27(3):aprox.13p. Disponible en: [https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6AC8EE4A-89F8-4E27-B04C-BB36E81B77A2/453374/Bit\\_v27n4.pdf](https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6AC8EE4A-89F8-4E27-B04C-BB36E81B77A2/453374/Bit_v27n4.pdf)
20. Vanaclocha B, Risco E, Cañigual S. Interacciones entre preparados vegetales y fármacos de síntesis: revisión de las monografías de la EMA y ESCOP. *Rev fitoter* [Internet].

- 2014 [citado 29 enero 2021]; 14(1):5-36. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-125881>
21. Madurga Sanz M, Sánchez Muñiz F. Interacciones adversas de alimentos y medicamentos: tipos, su identificación y actualización. *An Real Acad Farm* [Internet]. 2018 [citado 28 diciembre 2020]; 84(2):216-225. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6671936>
22. Sánchez Domínguez EM, Rojas Perez S, Agüero Batista NM. Investigaciones actuales del empleo de *Allium sativum* en medicina. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurrета* [Internet]. 2016 [citado 1 marzo 2021]; 41(3). Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/631>
23. Ruiz Salvador AK, García Milian AJ, Alonso Carbonell L, Jiménez López G, Alfonso Orta I, Carrazana L. Vigilance of adverse reactions of herbal medicines in Cuba for the period 2003-2010. *Rev Cubana Plant Med* [Internet]. 2015 [citado 10 diciembre 2020 ]; 20(1): 14-24. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962015000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962015000100002&lng=es)
24. Akram M, Tahir IM, Shah SMA, Mahmood Z, Altaf A, Ahmad K. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and Coxsackie virus: a systematic review. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2018 [citado 15 enero 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ptr.6024>
25. Hafner V, Jager M, Matthée AK, Ding R, Burhenne J, Haefeli WE, Mikus G. Effect of simultaneous induction and inhibition of CYP3A by St John's Wort and ritonavir on CYP3A activity. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 [citado 23 noviembre 2020]; 87(2):191-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.206>
26. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitelo C, Ciriaco M, Esposito S, Patané M et al. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res* [Internet]. 2014 [citado 13 enero 2021]; 28(5):643-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ptr.5050>
27. Culm-Merdek KE, von Moltke LL, Gan L, Horan KA, Reynolds R, Harmatz JS, Court MH et al. Effect of extended exposure to grapefruit juice on cytochrome P450 3A activity in humans: comparisons with ritonavir. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 [citado 13 enero 2021]; 79(3):243-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.11.009>
28. Giraldo Newar A, Amariles P, Pino Marín DE, Faus MJ. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana: actualización 2009-2014. *Rev. chil. infectol* [Internet]. 2016 [citado 12 enero 2021]; 33(Suppl 1): 36-53. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000700005>
29. Haruyana T, Nagakata K. Anti-influenza virus activity *Ginkgo biloba* leaf extracts. *N Nat Med* [Internet]. 2013 [citado 12 enero 2021]; 67(3): 636-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11418-012-0725-0>
30. Sprouse AA, van Bremen RB. Pharmacokinetic interaction between drugs and botanical dietary supplements. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2016 [citado 21 marzo 2021]; 44(2): 162-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1124/dmd.115.066902>
31. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A clinician's guide to drug- drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infect. *Hepatology* [Internet]. 2016 [citado 10 marzo 2021]; 63(2): 634-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.27920>
32. Calderón MM, Chaires CL, Gordon LA, Alfaro RM, Kovacs JS, Pensak SR. Influence of *Panax ginseng* on the steady state pharmacokinetic profile of lopinavir- ritonavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* [internet]. 2014 [citado 16 marzo 2021]; 34(11):1151-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/phar.1473>
33. Andrade AS, Hendrix C, Parsons TL, Caballero B, Yuan CS, Flexner CV. Pharmacokinetic and metabolic effect American ginseng (*Panax quinquefolius*) in healthy volunteers receiving the HIV protease inhibitor indinavir. *BCM Complement Altern Med* [Internet]. 2008 [citado 1 febrero 2021]; 8:50. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-8-50>
34. González Albadalejo J, Sanz del Castillo D, Claramunt Vallespí RS, Lavandera Díaz JL, Alkorta Osoro I, Elguero Bertolini J. Curcumina y curcuminoides: química, estudios estructurales y propiedades biológicas. *Anales de la real academia nacional de Farmacia* [Internet]. 2015 [citado 20 diciembre 2020] 81(4). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6651314>
35. Clapé Lafita O, Alfonso Castillo A. Avances en la caracterización farmacotológica de la planta *Curcuma longa* Linn. *Rev SAN* [Internet]. 2012 [citado 12 diciembre 2020]; 16(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192012000100013&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000100013&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
36. Alves A.C.S., Moraes D.C, De Freitas G.B.L., Almeida DJ. Aspectos botánicos, químicos, farmacológicos e terapéuticos do *Hypericum perforatum* L. *Rev. bras. plantas*

med. [Internet]. 2014 [citado 19 diciembre 2020]; 16(3): 593-606. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/12\\_149](http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/12_149)

37. Castellanos Puerto E, Pérez De Alejo JL, Machín Lugones M. Efecto antiviral de tinturas de *Hypericum spp.* cultivadas en Cuba. *Rev Cubana Plant Med* [Internet]. 2002 [citado 02 noviembre 2020]; 7(3): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962002000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962002000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

38. Robertson SM, Davey RT, Voel J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of Ginkgo biloba extracto on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Corr Med Res Opin* [Internet]. 2008 [citado 2 febrero 2020]; 24(2): 591-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1185/030079908x260871>

39. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. Tratamiento del VIH: conceptos básicos [Internet]. infoSIDA; 2020 [citado 27 marzo 2021]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/tratamiento-para-la-infeccion-por-el-vih-conceptos-basicos>

40. Lee LS, Wisw SD, Chan C, Parson TL, Flexner C, Lietman PS. Possible differential induction of phase 2 enzyme and antioxidant pathways by american ginseng: *Panax quinquefolius*. *JClin Pharmacol* [Internet]. 2008 [citado 20 marzo 2021]; 48(5): 599-609. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0091270008314252>

41. Blonk M, Colbers A, Poirters A, Schouwenberg B, BurgerD. Effect of ginkgo biloba on the raltegravir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 [citado 19 marzo 2021]; 56(10):5070-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00672-12>

