

Caracterización del perfil de reacciones adversas asociadas al uso de los fitofármacos en Cuba

Characterization of the profile of adverse reactions associated with the use of phytopharmaceuticals in Cuba

Ana Karelia Ruiz Salvador¹ <https://orcid.org/0000-0001-7097-1361>

Ana Julia García Milian^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-2420-2956>

Ismary Alfonso Orta³ <https://orcid.org/0000-0002-0694-7022>

Armando Carrazana Lee¹ <https://orcid.org/0000-0002-8059-5969>

Marlene García Orihuela¹ <https://orcid.org/0000-0001-5666-0874>

Mayasil Morales Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-4461-7518>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “General Calixto García”. La Habana, Cuba.

²Corporación de Salud del Maresma y la Selva. Gerona, España.

³Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: anajmilian@yahoo.com

RESUMEN

Introducción: El empleo de fitofármacos ha tenido un marcado y ascendente auge en el ámbito mundial. El aumento en su utilización es debido principalmente a la percepción de que los productos naturales solo pueden ser beneficiosos y carecen de riesgos para la salud.

Objetivo: Caracterizar las reacciones adversas asociadas al uso de los fitofármacos en Cuba

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal y de farmacovigilancia de serie de casos por notificación espontánea de todos los reportes de sospecha de reacciones adversas a fitofármacos recibidos en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia en el periodo 2003-2017. Las variables estudiadas fueron el sexo, la edad, los fitofármacos y las reacciones

adversa (sistema de órgano afectado, intensidad, imputabilidad y evitabilidad según las Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia).

Resultados: El 20,5 % de los casos fueron evitables y el 11,7 % fueron en personas adultas. La proporción de mujeres fue de 2:1 frente a los hombres. El riesgo de sufrir una reacción adversa evitable por fitofármaco fue de 0,04 x cada 1000 hab. En el sexo femenino fue superior con una tasa de 0,05 x cada 1000 hab. La mayoría de los casos fueron leves (54,6 %). El 68,5 % fue considerada probable y el 15,6 % posible. El sistema digestivo fue el más afectado (52 %), con independencia de que fueran evitables o no, seguido de la piel con 18,9 %. El 9,1 y 5,2 % de las reacciones se desarrollaron en el sistema cardiovascular y en el nervioso, respectivamente. El ajo fue el fitofármaco responsable de la mayoría de los casos, seguido de la caña santa.

Conclusiones: La investigación realizada permite describir el perfil de seguridad de los fitofármacos evitables en Cuba caracterizado por reacciones leves en mujeres adultas. Fueron producidas probablemente en su mayoría por el ajo y la caña santa. El sistema de órganos más afectado fue el digestivo y la piel en segundo lugar.

Palabras clave: fitofármaco; reacción adversa; evitabilidad; farmacovigilancia.

ABSTRACT

Introduction: The use of phytopharmaceuticals has had a marked and upward boom worldwide. The increase in their use is mainly due to the perception that natural products can only be beneficial and lack health risks.

Objective: To characterize the adverse reactions associated with the use of phytopharmaceuticals in Cuba.

Methods: A descriptive, cross-sectional and pharmacovigilance case series study was conducted by spontaneous notification of all reports of suspected adverse reactions to phytopharmaceuticals received at the National Pharmacovigilance Coordinating Unit in the period 2003-2017. The variables studied were sex, age, phytopharmaceuticals and adverse reactions (affected organ system, intensity, imputability and avoidability according to the Standards and Procedures of the Cuban Pharmacovigilance System).

Results: 20.5 % of the cases were avoidable and 11.7 % were in adults. The ratio of women was 2:1 to men. The risk of suffering an avoidable adverse reaction by phytopharmaceutical was 0.04 x per 1000 inhabitants. In the female sex it was higher with a rate of 0.05 x per 1000 inhabitants.

Most cases were mild (54.6%). 68.5% were considered probable and 15.6% possible. The digestive system was the most affected (52%), regardless of whether they were avoidable or not, followed by the skin with 18.9%. 9.1% and 5.2% of the reactions developed in the cardiovascular and nervous systems, respectively. Garlic was the phytopharmaceutical responsible for most cases, followed by holy cane.

Conclusions: The research carried out allows to describe the safety profile of preventable phytopharmaceuticals in Cuba characterized by mild reactions in adult women. They were probably produced mostly by garlic and holy cane. The most affected organ system was the digestive and skin in second place.

Keywords: phytopharmaceutical; adverse reaction; avoidability; pharmacovigilance.

Recibido: 24/01/2022

Aceptado: 31/01/2022

Introducción

El empleo de fitofármacos ha tenido un marcado y ascendente auge en el ámbito mundial. El aumento en su utilización es debido principalmente a la percepción de que al ser productos naturales solo pueden ser beneficiosos y carecen de riesgos para la salud.

Las estimaciones del uso de medicina natural son muy dispares en función del país y del diseño de los estudios. En la Unión Europea se obtuvo una prevalencia entre el 0,3 y el 86 % (España; 15-47 %) y en EE.UU. es del 38 % en personas adultas y el 12 % en niños.⁽¹⁾ Este incremento se asocia principalmente a la edad adulta en etapas intermedias, a la mujer y la clase social media-alta.

En la actualidad no existe duda sobre la importancia de los fitofármacos y a pesar del desarrollo alcanzado por la síntesis química los mismos constituyen un valioso arsenal terapéutico. Sin embargo, este elevado consumo ocasiona problemas de seguridad. En la práctica supone un segmento no controlado de la terapia farmacológica dada la posibilidad de efectos terapéuticos, tóxicos o interacciones que pueden causar los principios activos de las plantas.⁽²⁾

En los últimos años se ha potenciado la vigilancia de los productos naturales. De hecho, en las últimas reuniones del Programa Internacional de Monitorización de Reacciones Adversas (RAM) se incluye con mayor fuerza el tema de la seguridad de los mismos. La farmacovigilancia es una materia de las ciencias de la salud con un alto contenido técnico y científico, y además impacta directamente sobre la sociedad. Representa un eslabón fundamental en el ciclo de la vida de los medicamentos, una vez que son registrados y puestos a la disposición de los pacientes para su uso. Para el desarrollo de las actividades de farmacovigilancia existen diversos métodos, de acuerdo con los procedimientos empleados para la obtención de la información.⁽³⁾

Existen diferentes grupos de pacientes con mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Tal es el caso de los ancianos, los pacientes polimedicados, los que presentan alteraciones en los sistemas de eliminación hepático y renal y los dependientes de medicamentos con un número de efectos secundarios elevado.

En Cuba la política de medicamentos implementada permite controlar la calidad y propicia la accesibilidad de los medicamentos que se producen, prescriben y dispensan en el país, con el único propósito de hacer un uso racional de estos y elevar la calidad de vida de la población. Para vigilar la seguridad de estos se creó la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV). Esta unidad recibe por el sistema de notificación espontánea un promedio anual de 8 000 reportes de sospechas de RAM.⁽⁴⁾ De igual forma que se vigila las RAM de los medicamentos de síntesis química, se reportan las causadas por los productos naturales, siendo el *Allium sativum* L. (ajo), el responsable de la mayoría de los reportes, seguido por *Citrus aurantium* L. (naranja agria) y *Eucalyptus* spp. (eucalipto).^(5,6)

Sin embargo, las notificaciones de sospechas de reacciones adversas para estos productos son bajas e insuficientes para detectar efectos adversos no reportados o importantes. Además, los consumidores tienden a utilizar esos productos para la automedicación. A veces junto a otros fármacos porque tienen la opinión de que son inocuos, sin tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas a las que se exponen. A esto se le suma la amplia utilización de los mismos en los distintos servicios de atención médica, la repercusión social que tiene su uso, las consecuencias económicas y sanitarias de las reacciones que estos provocan.

Todos estos elementos justifican la necesidad de realizar este estudio, de tal forma que permita disponer de valiosos elementos para hacer un uso racional de los fitofármacos que se comercializan en el país y mejorar la efectividad de estos. En consecuencia, se disminuirán los

costos sanitarios y no sanitarios derivados del uso inadecuado de estos. Para ello se realizó esta investigación con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas evitables asociadas al uso de los fitofármacos que se comercializaron en el país en el periodo 2003-2017.

Métodos

Se trata de un estudio que se clasifica como observacional, descriptivo y transversal que empleó el método de farmacovigilancia en una serie de casos a partir de la notificación espontánea de reacciones adversas. Estuvo constituido por todos los reportes de sospecha de reacciones adversas a fitofármacos recibidos en la UCNFV durante el periodo de enero de 2003 a diciembre de 2017. La base de datos como fuente de información está validada por el sistema de farmacovigilancia y por la Autoridad Reguladora Nacional. A partir de este conjunto de datos se obtuvo una base secundaria de los reportes que fue revisada por tres especialistas con más de diez años de experiencia en la actividad.

Se estudiaron variables como el sexo (masculino y femenino), el grupo de edad (pediatría: menor de 18 años, adultos: 18 a 59 años y geriatría: 60 años y más), fitofármacos y RAM. Las sospechas fueron clasificadas según el sistema de órganos afectado (piel, nervioso, cardiovascular, digestivo), la intensidad (leve, moderada, grave y mortal), imputabilidad (definitiva, probable, posible, condicional y no relacionada) y evitabilidad (evitables o no) en función de la RAM principal de la notificación.

Para el análisis de las reacciones evitables se aplicó el algoritmo de evitabilidad, según el cuestionario de Schumock GT modificado por *Otero* y otros.^(7,8) Si la respuesta a una de las preguntas era afirmativa se consideraba como reacción evitable. Las preguntas no son excluyentes entre ellas, por lo que una reacción puede tener más de dos respuestas afirmativas, aunque esto no le da un valor de mayor evitabilidad. Esta operacionalización se realizó de acuerdo con las Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.⁽⁹⁾

Para clasificar estas reacciones aplicando la relación de imputabilidad, gravedad y sistema de órganos afectado se creó un grupo de expertos con más de cinco años de experiencia en el tema. También se realizó una revisión bibliográfica y documental sobre el asunto tratado. Para resumir la información se emplearon las medidas de frecuencia, proporciones y tasa. Para el cálculo de

esta, cuyo numerador abarcó la frecuencia total de los 15 años, se empleó como denominador la población a mitad de periodo, el año 2010.

Desde el punto de vista ético, la información referida a los datos generales pacientes se omitió en el informe conforme a la confidencialidad de los datos. Para la realización de la investigación se solicitó el consentimiento informado del especialista que atiende las series de RAM de la UCNFV.

Resultados

Durante el periodo de estudio se produjeron un total de 2044 notificaciones de reacciones adversas a fitofármacos, de ellas el 20,5 % se consideró evitable. El año 2007 mostró el mayor número de reportes, con un total de 330, año de mayor cantidad de reacciones evitables reportadas, 113 (5,52 %) (Fig. 1).

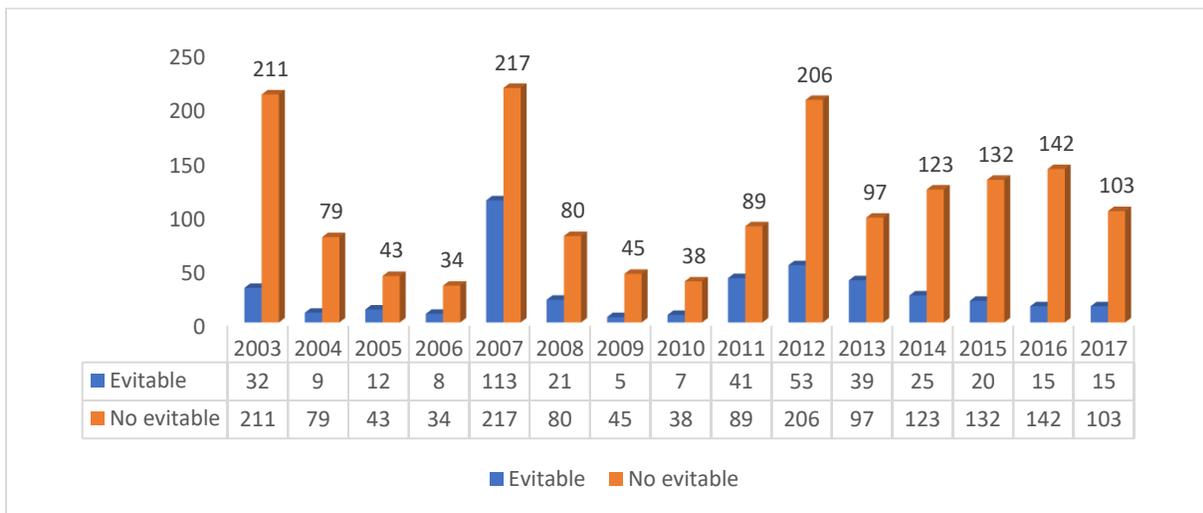


Fig. 1 - Distribución de reacciones adversas por fitofármaco según año.

El 11,7 % de los pacientes fueron adultos, mientras que en la población pediátrica este evento ocurrió en el 2,1 %. La proporción de mujeres que presentaron RAM fue de 2:1. De estas, el 13,3 % fueron evitables. El riesgo de sufrir una reacción adversa evitable por fitofármaco fue de 0,04 x cada 1000 hab. En el sexo femenino este riesgo fue superior con una tasa de 0,05 x cada 1000 hab. (Tabla 1).

Tabla 1 - Caracterización de las reacciones adversas a fitofármacos según severidad, imputabilidad y evitabilidad.

Variable	Evitables		No evitables		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Grupo de edades (años)						
Pediatría (hasta 18 años)	43	2,1	110	5,4	153	7,5
Adultos (19 a 59 años)	240	11,7	1063	52	1303	63,7
Geriatría (60 y más)	136	6,7	452	22,1	588	28,8
Sexo						
Femenino	273	13,3	1099	53,8	1372	67,1
Masculino	146	7,2	526	25,7	672	32,9
Total	419	20,5	1625	79,5	2044	100

La mayoría de las RAM fueron leves (54,6 %), sin embargo es necesario destacar que se presentó una reacción grave y una mortal evitable. El 68,5 % de estas fueron consideradas probables y el 15,6 % posibles. Se clasificaron como definitivas 7 reacciones evitables (Tabla 2).

Variable	Evitables		No evitable		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Severidad						
Leve	222	10,9	897	43,9	1119	54,6
Moderada	195	9,5	728	35,6	923	45,2
Grave	1	0,0	0	0,0	1	0,1
Mortal	1	0,0	0	0,0	1	0,1
Imputabilidad						
Definitiva	7	0,3	29	1,4	36	1,8
Probable	256	12,5	1144	56,0	1400	68,5
Posible	111	5,4	207	10,1	318	15,6
Condicional	42	2,1	213	10,4	255	12,5
No relacionada	3	0,1	32	1,6	35	1,7
Total	1625	79,5	419	20,5	2044	100,0

El sistema digestivo fue el más afectado por el consumo de fitofármacos, con el 52 % de las reacciones adversas, seguido de la piel con 18,9 %. El 9,1 y el 5,2 % de estas ocurrieron en el sistema cardiovascular y el nervioso, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3 - Caracterización de las reacciones adversas a fitofármacos según sistema de órgano afectado y evitabilidad

Sistema de órgano	Evitables		No evitable		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Digestivo	192	9,4	889	43,5	1081	52,9
Piel	65	3,2	322	15,8	387	18,9
Cardiovascular	71	3,5	116	5,7	187	9,1
Nervioso central	25	1,2	81	4,0	106	5,2
General	18	0,9	46	2,3	64	3,1
Respiratorio	8	0,4	39	1,9	47	2,3
Otros	41	2,0	131	6,4	172	8,4
Total	419	20,5	1625	79,5	2044	100,0

El ajo fue el fitofármaco responsable de la mayoría de las RAM seguido por la caña santa. Sin embargo, en función de la evitabilidad fueron el ajo y la sábila (Fig. 2).

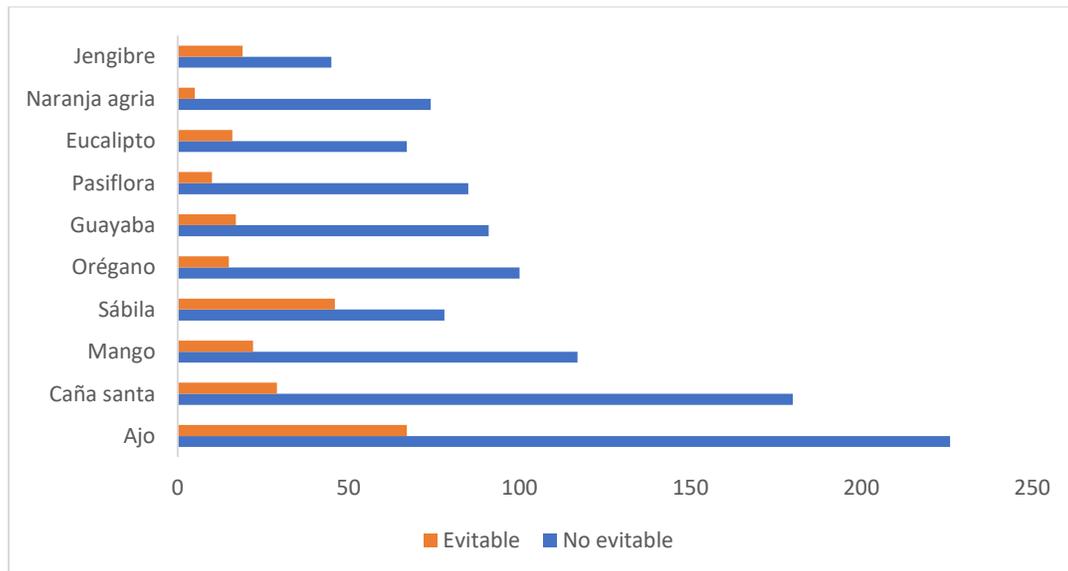


Fig. 2 - Reacciones adversas según los 10 fitofármacos más reportados.

Discusión

El reporte de sospecha de reacciones adversas derivadas del consumo de fitofármacos permite obtener su perfil de seguridad. En los últimos años, un porcentaje importante de los efectos nocivos se deben a fallos o errores que se producen durante el proceso de utilización de los medicamentos. Los efectos adversos potencialmente prevenibles suponen entre el 19 y el 66 % del total de los efectos nocivos detectados.⁽¹⁰⁾

El sexo femenino fue el más relacionado con sospechas de efectos adverso. Este resultado concuerda con lo reportado en la literatura nacional.⁽¹¹⁾ A pesar de que el sexo no se considera un factor de riesgo para desarrollar una RAM, existen factores que pudieran condicionar que en estas se presente mayor número de eventos nocivos con independencia de que se trate de medicamentos de síntesis química o fitofármacos. Tienen una mayor tendencia a acudir a centros de atención médica y, por tanto a recibir más fármacos por este concepto. Otra de las causas puede ser la automedicación, acción que es practicada más frecuentemente por el sexo femenino. Según *Romero*⁽¹²⁾ la polifarmacia derivada a medida que avanza la edad es uno de los elementos que pueden influir. La mujer al igual que el hombre está más expuesta a la polifarmacia, pero existe un mayor número de prescripciones de medicamentos en mujeres, por lo que están más expuestas a las interacciones medicamentosas. Los anticonceptivos orales interfieren en el metabolismo de otros medicamentos reduciendo su efecto. Las diferencias en el metabolismo, composición corporal, grasa, agua, capacidad de depuración renal y diferencias hormonales pueden jugar un rol aumentando las RAM en mujeres. Los sistemas enzimáticos pueden presentar diferencias por género, isoenzimas específicas: CYP2D6 o CYP3A4 y tienen mayor actividad en mujeres que en hombres.

Por otra parte, estados fisiológicos como el embarazo, la menopausia y la menstruación pueden tener efectos sobre los medicamentos. Otras diferencias de género no relacionadas a factores farmacocinéticos ni farmacodinámicos son decisivas en la ocurrencia de reacciones anafilácticas y arritmias cardíacas en la mujer.⁽¹³⁾ Según *Low Dog*⁽¹⁴⁾ la población con edades comprendidas entre los 50 y 59 años tiende a aumentar el consumo de fitofármacos, y por consiguiente el de las reacciones adversas producidas por éstos.

Los distintos cambios del envejecimiento que afectan tanto la farmacocinética como la farmacodinamia convierten la prescripción en un proceso complejo. Es importante valorar de forma integral al paciente para evitar el uso de medicamentos inapropiados y reacciones adversas a medicamentos. Por tanto, la valoración integral juega un rol fundamental en el proceso de prescripción.

En cuanto a la edad pediátrica, los resultados coinciden con *Hernández Núñez*⁽¹⁵⁾ quien reportó una baja frecuencia de aparición de reacciones adversas en este grupo de edad. Este comportamiento pudiera deberse a las escasas evidencias científicas que avalen el uso de esta

alternativa en la terapéutica de menores. Por otra parte, pudiera explicarse por las estrategias educativas desarrolladas por el Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP).

Sin embargo, los autores consideran importante el seguimiento de las notificaciones en este grupo de edad ya que en la serie estudiada se presentó una reacción mortal y una grave evitable. El caso grave correspondió al año 2007 por anís estrellado donde se reportó un coma en un lactante. El aceite del anís estrellado (*Illicium verum* L.) puede provocar delirio, edema cerebral y convulsiones.⁽¹⁶⁾ Su margen terapéutico es pequeño, pudiéndose alcanzar fácilmente la sobredosificación.⁽¹⁷⁾

En un estudio realizado por estos autores una cuarta parte de las RAM clasificadas como definitivas fueron evitables. Además, un tercio de las reacciones clasificadas como posible fueron evitables, siendo el grupo más numeroso. (¡Error! Marcador no definido.) Estos últimos datos no coinciden con esta serie de casos donde las RAM probables fueron las más frecuentes.

Otras investigaciones realizadas en Cuba notificaron sospechas de reacciones adversas a productos farmacéuticos naturales. En ese caso *Allium sativum* L. (ajo), *Citrus aurantium* L. (naranja agria) y *Eucalyptus* spp. (eucalipto) fueron los mayores responsables de los reportes.^(18,19) En nuestro estudio se repite el ajo en primer lugar y la sábila. En los reportes de natuseguridad y los informes anuales de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de medicina natural y tradicional realizados por la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia se corroboran estos resultados.⁽²⁰⁾

Ferreira⁽²¹⁾ en un estudio realizado en Portugal reportó manifestaciones cutáneas como la dermatitis producida por el *Aloe vera*. Este tipo de lesión, según *Reider* y otros.⁽²²⁾ puede explicarse ya que esta planta contiene sustancias tóxicas e irritantes, compuestos que son eliminados en el proceso de producción industrial de formas farmacéuticas de uso tópico.

Esta investigación no coincide con la realizada por este equipo de investigación en el año 2010, donde las RAM evitables fueron en su mayoría en edades pediátricas y del adulto mayor. Fueron clasificadas según severidad como leves y posibles por imputabilidad de manera similar a lo reportado en la literatura para los medicamentos de síntesis química.

La investigación realizada permite describir el perfil de seguridad de los fitofármacos evitables en Cuba caracterizado por reacciones leves en mujeres adultas, producida en su mayoría por el ajo y la caña santa. El sistema digestivo y la piel fueron las zonas más afectadas como se expresó anteriormente.

Referencias bibliográficas

1. National Center for Complementary and Integrative Health. The use of complementary and alternative medicine in the United States. NCCAM. 2013 [acceso: 21/01/2022]. Disponible en: http://nccam.nih.gov/news/camstats/2007/camsurvey_fs1.htm
2. Tres JC. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. Anales Sis San Navarra. 2006 [acceso: 21/01/2022];29(2):233-52. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000300007&lng=es
3. García Milián AJ, León Cabrera P, Alonso Carbonell L, Rodríguez-Ganen O. Epidemiología del medicamento en el contexto de la atención primaria de salud cubana. Rev Cubana Med Gen Integr. 2016 [acceso: 21/01/2022];32(4):1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000400010&lng=es
4. Organización Panamericana de la Salud. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. PAHO. 2017 [acceso: 21/01/2022]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc
5. García Milián AJ, Alonso Carbonel L, Ávila Y, López Puig P, Ruiz Salvador AK, Morón Rodríguez FJ. Reacciones adversas reportadas con el consumo de productos naturales en Cuba. 2003, 2005, 2007. Lat. Am. J. Pharm. 2009 [acceso: 21/01/2022];28(3):337-43. Disponible en: http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/3/LAJOP_28_3_1_3_JHNOCATGCV.pdf
6. Ruiz Salvador AK, García Milián AJ, Alonso Carbonell L, Jiménez López G, Alfonso Orta I, Carrazana Lee A. Vigilancia de las reacciones adversas por fitofármacos en Cuba en el período 2003-2010. Rev Cubana Plant Med. 2015 [acceso: 21/01/2022];20(1):14-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962015000100002&lng=es
7. Otero MJ, Domínguez A. Acontecimientos adversos a medicamentos: una patología emergente. Farm Hosp. 2000 [acceso: 21/01/2022];24(4):258-66. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-acontecimientos-adversos-por-medicamentos-una-10017812>
8. Ruiz Salvador AK, García Milián AJ, Alfonso Orta I, Jiménez López G, Pérez Hernández B, Morón Rodríguez F. Reacciones adversas prevenibles notificadas por el consumo de fitofármacos en Cuba 2003-2010. Rev Salud Quintana Roo. 2014 [acceso: 21/01/2022];7(27). Disponible en: <https://salud.qroo.gob.mx/revista/revistas/27/originales/2.pdf>

9. Jiménez López G, Alfonso Orta I. Normas y Procedimientos del Sistema Cubano de Farmacovigilancia. MINSAP. 2011 [acceso: 21/01/2022]. Disponible en: <http://www.cdfc.sld.cu/farmacovigilancia.htm>
10. Pérez C, Bermejo T, Delgado E, Carretero E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. Farm Hosp. 2011 [acceso: 21/01/2022];35(5):236-43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-resultados-negativos-asociados-al-uso-S1130634311000389>
11. Santos Muñoz L, Jiménez López G, Alfonso Orta I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. Rev Cubana Sal Pub. 2018 [acceso: 21/01/2022];44(1):71-85. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2018.v44n1/71-85/es/#>
12. Romero R. Reacciones adversas a medicamentos en mujeres. Tendencia en Medicina. 2010. [acceso: 21/01/2022]. Disponible en: http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes37/art_26.pdf
13. Zopf Y; Rabe C, Neubert A. Gender-based differences in drugs prescription: Relation to adverse drug reactions. Pharmacology. 2009;84:333-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000248311>
14. Dog TL. Assessing safety of herbal products for menopausal complaints: An international perspective. Maturitas 66. 2010 [acceso: 21/01/2022]:355-62. Disponible en: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(10\)00117-9/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(10)00117-9/fulltext)
15. Hernández Núñez A, Jiménez López G, Peña Machado MA, Fernández Manzano E, Notario Rodríguez M. Surveillance of adverse effects caused by drugs and natural medicine techniques in the pediatric population. Rev Cubana Farmac. 2007 [acceso: 21/01/2022];41(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol41_3_07/farsum307.htm
16. Moraga F. Intoxicación por anís estrellado: A propósito de un caso en un recién nacido. Rev. Chil. Pediatr. 2003 [acceso: 21/01/2022];74(4). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062003000400009
17. Fernández G. Cases of neurological symptoms associated with star anise consumption used as a carminative. An Esp Pediatr. 2002 [acceso: 21/01/2022];57(4):290-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12392661/>
18. Furones JA. Caracterización de las notificaciones de reacciones adversas por medicina natural y bioenergética del Sistema de Farmacovigilancia en Cuba. Años 2005-2007. [Tesis de

maestría]. La Habana: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; 2008.

19. Ávila Pérez J, Jiménez López G, González Delgado B, Morón Rodríguez F, Fernández Argüelles R. Reacciones adversas a medicamentos herbarios y otras formas de medicina natural y tradicional en Cuba de 2001-2004. Rev Cubana Plant Med. 2008 [acceso: 21/01/2022];13(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/pla/vol13_1_08/pla03108.htm

20. Ávila Pérez J, Jiménez López G, Alfonso Orta I, Tres JC. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. An Sist Sanit Navar. 2006 [acceso: 21/01/2022];29(2):233-52. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29n2/revision3.pdf>

21. Ferreira M, Teixeira M, Silva E, Selores M. Allergic contact dermatitis to *Aloe vera*. Contact Dermatitis. 2007;57(4):278-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01118.x>

22. Reider N, Issa A, Hawranek T, Schuster C, Aberer W, Kofler H, *et al.* Absence of contact sensitization to *Aloe vera* L. Contact Dermatitis. 2005;53(6):332-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00713.x>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.