

INTERACCIONES ENTRE LOS TRATAMIENTOS PARA DEPRESIÓN, ANSIEDAD Y PSICOSIS DE LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL (CCSS) Y LAS PLANTAS MEDICINALES PREFERIDAS POR LA POBLACIÓN COSTARRICENSE

INTERACTIONS BETWEEN TREATMENTS FOR DEPRESSION, ANXIETY, AND PSYCHOSIS OF THE COSTA RICAN SOCIAL SECURITY ADMINISTRATION (CCSS, FOR ITS ACRONYM IN SPANISH) AND MEDICINAL PLANTS PREFERRED BY THE COSTA RICAN POPULATION

Sandra Liliana Hernández Salón, MSc.

sandrasalon2000@gmail.com

Universidad Internacional de las Américas - Universidad Federada San Judas Tadeo

<https://orcid.org/0000-0001-6049-1639>

Costa Rica

Yessenia Guzmán González, Dra.

guzman.yessenia@gmail.com

Estudiante- Universidad Internacional de las Américas

<https://orcid.org/0009-0006-5030-6763>

Costa Rica

Andy Josué Chaves Mora, Dr.

andylian.chavesmora9@gmail.com

Estudiante- Universidad Internacional de las Américas

<https://orcid.org/0009-0008-8537-3565>

Costa Rica

Recepción: 29-06-2024

Aceptación: 17-09-2024

RESUMEN

Desde tiempos ancestrales, las plantas medicinales han sido un pilar en el tratamiento de diversas enfermedades. Sin embargo, su uso conjunto con fármacos convencionales puede generar interacciones dañinas, especialmente en Costa Rica, donde el consumo de medicamentos para el sistema nervioso central es elevado. Este estudio busca identificar las posibles interacciones entre

las plantas medicinales más populares en Costa Rica y los fármacos utilizados para tratar depresión, ansiedad y psicosis, así como los factores que influyen en su uso combinado. Se seleccionaron plantas con alta prevalencia de uso y se revisaron estudios sobre sus interacciones con medicamentos específicos. Adicionalmente, se realizó una revisión bibliográfica sobre los factores psicosociales y económicos que pueden influir en el consumo de estas plantas. El 75% de las plantas analizadas interactúan con la enzima CYP3A4, afectando medicamentos como la clorpromazina, diazepam y haloperidol. También se identificaron interacciones con la glicoproteína P, alterando la absorción de fármacos como la amitriptilina, clobazam y clomipramina. En Latinoamérica, factores como la baja escolaridad y los costos económicos influyen significativamente en el uso de plantas medicinales. Existe un alto riesgo de interacciones medicamentosas entre las plantas medicinales y los fármacos para trastornos mentales en Costa Rica. Es fundamental que los profesionales de la salud estén informados sobre estas interacciones para garantizar una atención segura y efectiva. Se requiere más investigación y educación sobre este tema, tanto para profesionales como para la población en general.

PALABRAS CLAVE: Plantas medicinales, Ansiolíticos, Interacciones farmacológicas, Antidepresivos.

ABSTRACT

Since ancient times, medicinal plants have been a cornerstone in the treatment of various diseases. However, their concurrent use with conventional drugs can lead to adverse interactions, particularly in Costa Rica where the consumption of central nervous system medications is high. This study aims to identify potential interactions between the most popular medicinal plants in Costa Rica and drugs used to treat depression, anxiety, and psychosis, as well as the factors influencing their combined use. Plants with a high prevalence of use were selected and studies on their interactions with specific drugs were reviewed. Additionally, a literature review was conducted on the psychosocial and economic factors that may influence the consumption of these plants. 75% of the analyzed plants interact with the CYP3A4 enzyme, affecting drugs such as chlorpromazine, diazepam, and haloperidol. Interactions with P-glycoprotein were also identified, altering the absorption of drugs such as amitriptyline, clobazam, and clomipramine. In

Latin America, factors such as low educational levels and economic costs significantly influence the use of medicinal plants. There is a high risk of drug interactions between medicinal plants and drugs for mental disorders in Costa Rica. It is essential for healthcare professionals to be aware of these interactions to ensure safe and effective care. More research and education on this topic are needed, both for professionals and the general population.

KEYWORDS: Plants, Medicinal, Anti-Anxiety Agents, Drug Interactions, Antidepressive Agents.

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos, al igual que muchos animales, han usado las plantas medicinales desde la prehistoria (Tasdemir et al., 2020, p. 2). Sin embargo, este conocimiento se ha transmitido de generación en generación sin considerar que estas puedan acarrear efectos secundarios (Villena-Tejada et al., 2021, p. 9), lo que ha llevado a la creencia de que son inocuas y no interactúan con los medicamentos alopáticos. En Arabia Saudita el 72% de 289 personas que padecen de diabetes pensaban que no había interacción con medicamentos alopáticos (Alqathama et al., 2020, p. 4), empero, las plantas medicinales producen miles de metabolitos secundarios que pueden ser tóxicos, como la azalea, utilizada para tratar diversos problemas de salud, incluida la tos, cuyo componente grayanotoxina ha producido en humanos bradicardia e hipotensión, entre otros. (Farzaei et al., 2020, p. 119).

Algunas plantas también pueden interactuar con los medicamentos de manera farmacodinámica, produciendo efectos similares al medicamento, lo que afecta la salud. Esas interacciones podrían ser mortales, como en el caso de una persona de 27 años que murió por la combinación de *Mitragyna speciosa* y quetiapina (Hughes, 2019, p. 111). Otras plantas afectan la concentración de medicamentos en sangre, lo cual es una interacción de tipo farmacocinética, al influir sobre los transportadores como la glicoproteína P o en enzimas del complejo P450. (Gouws & Hamman, 2020, p. 166).

El consumo de psicotrópicos en Costa Rica representa uno de los más elevados de Centroamérica y ha experimentado un crecimiento exponencial. Entre 2011 y 2015 se dispensaron 1 488 989 (Cubero et al., 2020, p. 277), mientras que entre 2018 y 2021 se duplicó a 3 072 704 recetas

(Hidalgo y Rodríguez, 2022, p. 16). Este elevado uso de medicamentos para el sistema nervioso central (SNC) genera preocupaciones sobre cómo se están empleando.

Adicional a lo anterior, en Costa Rica también se utiliza una gran diversidad de plantas medicinales, tanto para enfermedades crónicas como para dolencias comunes, la cual se debe a la rica biodiversidad del país, por lo que Rodríguez (2007, p. 9) considera a Costa Rica un “laboratorio viviente”, además de la influencia de tradiciones indígenas, españolas y afrocaribeñas. El uso de estos remedios naturales, en lugar de la medicinal alopática, se debe a factores psico-sociodemográficos como la tradición, cultura, accesibilidad, bajo costo y percepción de inocuidad. (Pascual-Mendoza et al., 2022, p. 2).

Lo anterior aumenta el riesgo de interacciones entre plantas medicinales y fármacos que pueden tener consecuencias negativas, como una intoxicación o un efecto sub terapéutico, aunado a un impacto emocional a nivel personal y familiar que puede ser devastador. No existen estudios publicados sobre las interacciones de las plantas medicinales más consumidas por los costarricenses con los medicamentos dispensados por la CCSS, el presente estudio busca llenar ese vacío mediante una revisión bibliográfica sobre las interacciones entre plantas medicinales más consumidas por los costarricenses y medicamentos para depresión, ansiedad y psicosis, además de analizar los factores psico-sociodemográficos que influyen en su uso. El objetivo es ayudar a médicos y farmacéuticos a gestionar mejor estas combinaciones y evitar efectos adversos.

MÉTODOLOGÍA

El estudio fue una revisión bibliográfica sistemática usando Google Académico y EBSCO, con el fin de identificar y analizar las interacciones entre plantas medicinales y medicamentos alopáticos utilizados para tratar la depresión, ansiedad y psicosis en Costa Rica. Además, se llevó a cabo una mini revisión sobre los factores psico-sociodemográficos que inciden en el consumo de plantas medicinales. La metodología incluyó tres etapas, a saber:

1. Selección de medicamentos: se eligieron medicamentos por la CCSS para el tratamiento de la depresión, ansiedad y psicosis, tal como se indica en la Lista Oficial de Medicamentos de 2024, excluyendo aquellos utilizados en emergencias y cuidados intensivos.

2. Revisión de literatura: se eligieron artículos recientes sobre interacciones entre plantas medicinales utilizadas por al menos el 6% de la población costarricense y los medicamentos seleccionados.
3. Análisis de interacciones: se identificó el tipo de interacción y se clasificó en el caso de interacciones farmacocinéticas con base en si los extractos de las plantas interactúan sobre enzimas del complejo CYP450, la glicoproteína P y/o otros transportadores.

Los artículos científicos sobre los factores psico-sociodemográficos en Latinoamérica se buscaron en Google Académico, utilizando las palabras clave *medicinal plants*, *ethnobotany survey*, *beliefs* y *educational level*, y se excluyeron los términos *ethnoveterinary*, *health care* y *review*. En español plantas medicinales, etnobotánica, encuesta, creencias y nivel educativo no fueron excluidos como términos. Por otro lado, se descartaron las revisiones bibliográficas, los estudios etnobotánicos sobre un solo grupo de plantas o aquellos del uso para un tipo de enfermedad y los artículos anteriores al año 2020.

RESULTADOS

No se encontró ningún artículo científico en el idioma español o inglés que abordara interacciones de tipo farmacodinámicas entre las plantas utilizadas por al menos el 6% de los costarricenses y los medicamentos destinados a tratar depresión, ansiedad y psicosis incluidos en este estudio.

Sobre las interacciones de tipo farmacocinética, se registraron los efectos de los extractos de las plantas medicinales más utilizadas por la población costarricense encontrados en la literatura científica y cómo estos interactúan con las enzimas del complejo CYP450, la glicoproteína P y otros transportadores; toda esta información y sus referencias se encuentran en las Tablas 3, 4, 5 y 6 de Anexos. A continuación, se muestra un resumen de la información recopilada.

Tabla 1

Interacción farmacocinética de las plantas medicinales utilizadas por más del 6 % de la población costarricense con medicamentos prescritos para tratar la depresión, la ansiedad y la psicosis

Planta	Medicamentos que sufren una interacción farmacocinética con la planta medicinal
Manzanilla <i>Matricaria chamomilla</i> (70.5 %)	Posible aumento de concentración: Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Amitriptilina, Venlafaxina, Trifluoperazina, Clorpromazina, Clozapina, Perfenazina, Haloperidol, Levomepromazina, Olanzapina, Risperidona, Clobazam
Jengibre <i>Zingiber officinale</i> (47.7 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Sertralina, Olanzapina, Clobazam, Diazepam
*Sábila <i>Aloe vera</i> (44.7 %)	Aumenta la actividad de la glicoproteína P (disminución de la entrada de medicamentos que son sustratos), pero disminuye la actividad de CYP 3A4. La literatura muestra resultados contradictorios con respecto al efecto en las enzimas CYP 3 ^a 4. Los medicamentos que pueden ser afectados son: Amitriptilina, Clobazam, Clomipramina, Clonazepam, Clorpromazina, Clozapina, Diazepam, Haloperidol, Hidroxizina, Imipramina, Levomepromazina, Risperidona, Sertralina, Venlafaxina
Romero <i>Salvia rosmarinus</i> (40.9 %)	Posible aumento de concentración: Sertralina, Clobazam
Menta <i>Mentha x piperita</i> (37.1 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Amitriptilina, Venlafaxina, Clorpromazina, Perfenazina, Haloperidol, Levomepromazina, Olanzapina, Risperidona, Clobazam, Clonazepam, Diazepam
Orégano <i>Origanum vulgare</i> (28.0 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Clobazam
*Sorosí <i>Momordica charantia</i> (25.8 %)	Disminuye la actividad de la glicoproteína P (aumenta la entrada de medicamentos que son sustratos), pero aumenta la actividad de enzimas CYP450 (con lo que disminuye concentración en sangre). Los medicamentos que pueden ser afectados son: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Amitriptilina, Trifluoperazina,

	Clorpromazina, Clozapina, Perfenazina, Haloperidol, Olanzapina, Clobazam
Hombre grande <i>Quassia amara</i> (19.7 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Clobazam, Clonazepam, Diazepam
Zacate de Limón <i>Cymbopogon citratus</i> (18.2 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Clobaza
Hierba buena <i>Mentha spicata</i> (17.4 %)	Posible aumento de concentración: Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Clonazepam, Diazepam
Guayaba (hojas) <i>Psidium guajava</i> (12.1 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Clomipramina, Sertralina, Amitriptilina, Clorpromazina, Clozapina, Perfenazina, Haloperidol, Olanzapina, Clobazam, Clonazepam, Diazepa
Canela <i>Cinnamomum verum</i> (11.4 %)	Posible aumento de concentración: Clomipramina, Sertralina, Amitriptilina, Venlafaxina, Clozapina, Haloperidol, Levomepromazina, Risperidona, Clobazam, Diazepam
Ajo <i>Allium sativum</i> (10.6 %)	Posible aumento de concentración: Clobazam, Clomipramina, Clonazepam, Clorpromazina, Clozapina, Diazepam, Haloperidol, Hidroxizina, Olanzapina, Sertralina
Cúrcuma <i>Curcuma longa</i> (10.6 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Amitriptilina, Venlafaxina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Levomepromazina, Clobazam, Clonazepam, Diazepam
Ruda <i>Ruta graveolens</i> (9.8 %)	Posible disminución de la concentración: Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Trifluoperazina, Clorpromazina, Clozapina, Perfenazina, Haloperidol, Olanzapina, Clobazam
Limón (jugo) <i>Citrus limon</i> (9.1 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Clobazam, Clonazepam, Diazepam
Guanábana (hojas) <i>Annona muricata</i> (7.6 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Amitriptilina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Clobazam, Clonazepam, Diazepam

Tomillo <i>Thymus vulgaris</i> (7.6 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Amitriptilina, Venlafaxina, Trifluoperazina, Clorpromazina, Clozapina, Perfenazina, Haloperidol, Levomepromazina, Risperidona, Clobazam, Clonazepam, Diazepa
Insulina <i>Justicia spicigera</i> (6.8 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Amitriptilina, Trifluoperazina, Clorpromazina, Clozapina, Perfenazina, Haloperidol, Olanzapina, Clobazam, Clonazepam, Diazepa
Cola de caballo <i>Equisetum arvense</i> (6.1 %)	Posible disminución de concentración: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Clobazam, Clonazepam
Diente de león <i>Taraxacum officinale</i> (6.1 %)	Posible aumento de concentración: Hidroxizina, Imipramina, Clomipramina, Sertralina, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Clobazam, Clonazepam, Diazepam

Nota: Elaboración propia.

Factores psico-sociodemográficos que afectan el uso de plantas medicinales

Se obtuvieron 497 documentos en el idioma inglés, de ellos se analizaron siete artículos originales que mencionan algún país latinoamericano y tres cumplían con los criterios de selección. En español se encontraron 104 documentos, se analizaron doce y se seleccionaron cuatro trabajos de investigación. En la tabla 2 se encuentra un resumen de los datos y en la tabla 7 del Anexo se encuentra más información al respecto.

Tabla 2

Factores psico-sociodemográficos que influyen positivamente en el uso de plantas medicinales en países latinoamericanos

País	*Nivel educativo	Fuente de aprendizaje	Costo	Creencias	Muestra	Cita
Costa Rica	S.D.	65% a través de la familia	S.D.	Seguras de consumir	129	Hernández-Salón & León-Chavez, 2023
Ecuador	S.D.	S.D.	Costo Menor	S.D.	10	Orellana et al., 2021
Haití	S.D.	97,5 a través de los padres	S.D.	S.D.	120	Thesnor et al., 2024
México	Menor educación	95% a través de la familia	S.D.	S.D.	78	Pascual-Mendoza et al., 2022
México	S.D.	De padres a hijos	Costo Menor	S.D.	357	Zúñiga et al., 2023
Perú	Menor educación	S.D.	Costo Menor	S.D.	83	Hernoza & Solange, 2023
Perú	S.D.	98 % a través de la familia	S.D.	S.D.	55	Meléndez, 2023

S.D = sin datos

Nota: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Las interacciones entre un medicamento y una planta pueden ser de tipo farmacodinámica o de tipo farmacocinética (Gouws & Hamman, 2020, p. 165). A continuación, se explicarán los resultados de la búsqueda sobre estas interacciones farmacológicas y las plantas utilizadas por al menos el 6% de los costarricenses.

Interacciones farmacodinámicas

No se han identificado estudios publicados sobre interacciones farmacodinámicas entre las plantas consumidas por al menos el 6% de la población costarricense y los medicamentos analizados. Sin embargo, se podría deducir que sí existen, pero que estas producen efectos leves. La manzanilla, la planta medicinal más usada por los costarricenses, produce un efecto similar a las benzodiazepinas, el cual es producido por la apigenina, que ha mostrado *in vitro* actuar sobre los receptores de GABA, diana también de las benzodiazepinas (Saadatmand et al., 2024, p. 143).

Otras plantas medicinales que son usadas por los costarricenses, pero por un porcentaje bajo de la población, sí han mostrado efectos farmacodinámicos con medicamentos usados para el SNC, los cuales han sido publicados. Un ejemplo es el uso conjunto de la planta de San Juan y diversos medicamentos para tratar la depresión, entre ellos la sertralina, que han producido en pacientes un síndrome serotoninérgico (Le et al., 2022, p. 1740).

Interacciones farmacocinéticas

Una forma de interacción farmacocinética es la que ocurre entre un medicamento y las plantas medicinales, la cual se debe a cambios tanto en la concentración o actividad de transportadores, así como en la disminución o aumento de la actividad de las enzimas del complejo CYP450 (Ohanme et al., 2024, p. 56). A continuación, se describe cada uno de estos componentes del metabolismo de xenobióticos, los medicamentos que son sustratos de estas proteínas y las plantas medicinales que pueden inhibir o aumentar la actividad y/o cantidad de estas.

Bombas de eflujo. Las bombas de eflujo pertenecen a la superfamilia de transportadores ABC, estas proteínas se pueden encontrar en el intestino, hígado, riñón y barrera hematoencefálica, entre otros tejidos. En el intestino se encuentran la glicoproteína P, la cual recibe varios acrónimos (ABCB1, P-gp, o MDR1), las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (ABCC1 o MRP1), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP o ABCG2), la proteína de resistencia a multidrogas 2 (ABCC2 o MRP2), entre otras (Mitra-Ghosh et al 2020, p. 2; Ohanme et al., 2024, p. 55).

Estas proteínas afectan el transporte de diversos medicamentos, entre ellos los que afectan el SNC (Rácz & Spengler, 2023, p. 6). Sobre los medicamentos usados para tratar diversos trastornos del SNC dispensados por la CCSS, los siguientes son sustratos de la glicoproteína P (ver Tabla 4 del Anexo, esta contiene las fuentes bibliográficas consultadas):

- Antidepresivos: amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, imipramina, sertralina y velafaxina.
- Antipsicóticos: diazepam, clobazam y lorazepam.

Las siguientes plantas medicinales inhiben la glicoproteína P, lo que permite un aumento en su concentración en sangre, con la posibilidad de producir toxicidad: ajo, Aloe vera y diente de león.

Por otro lado, ciertas plantas medicinales como la canela, cebolla, cúrcuma, guanábana (hojas), guayaba (hojas), jengibre, limón (jugo), naranja (jugo), naranjo agrio, nuez moscada, papaya (fruta), remolacha, romero, salvia y sorosí tienen la capacidad de aumentar la expresión o actividad de la glicoproteína P, esta activación resulta en una disminución de la concentración del medicamento en la sangre, lo que a su vez puede llevar a una pérdida de eficacia del tratamiento farmacológico. Entre los medicamentos analizados en el estudio, la lamotrigina es transportada por ABCC2 (MRP2), el cual puede ser inhibido por flavonoides presentes en diversos alimentos y plantas medicinales. (ver Tabla 4 en Anexo).

Los medicamentos hidroxizina y vigabatrina no son sustratos de las bombas de eflujo. En cuanto al biperideno, su metabolismo no está claramente definido.

Transportadores. Los principales transportadores que se asocian con el movimiento de xenobióticos son el transportador de aniones orgánicos (OAT), el transportador de cationes orgánicos (OCT) y el transportador de aniones orgánicos polipeptídicos (OATP) (Taskar et al., 2020, p. 1084) y OCT1. De la lista de medicamentos del presente estudio, la amitriptilina es sustrato de OCT1 (Matthaei et al., 2021, p. 6). No se ha encontrado información en la literatura científica acerca del efecto de las plantas medicinales en la actividad o la cantidad de estos transportadores.

Citocromo CYP450. En total, se revisó la literatura de las 24 especies de plantas medicinales usadas por el 6% o más de la población costarricense, de las cuales solo una carece de estudios respecto a su actividad en las enzimas del complejo CYP450. Sin embargo, hay 18 plantas que sí cuentan con información publicada y afectan la actividad de la enzima CYP 3A4, entre ellas el jengibre, la sábila, el romero, la menta, el sorosí, el hombre grande, el zacate de limón y la hierbabuena. Todas estas plantas disminuyen la actividad de esta enzima.

La disminución de la actividad enzimática produce un aumento en la concentración sanguínea de medicamentos que son sustratos de estas enzimas y ello podría ocasionar intoxicación. Entre los medicamentos de este estudio que son sustrato de esta enzima se encuentran: hidroxizina, imipramina, clomipramina, sertralina, clonazepam, topiramato, clorpromazina, clozapina, haloperidol, clobazam, clonazepam y diazepam (ver Tabla 5 en Anexo).

Estudios contradictorios

En la Tabla 1 se indica que hay investigaciones que muestran resultados contradictorios sobre la actividad del extracto de sábila en la actividad del citocromo P450. Estas discrepancias se pueden deber a la naturaleza de las plantas, cuyos metabolitos secundarios se producen en respuesta a factores ambientales. Así, la concentración del metabolito secundario puede variar o incluso estar ausente, dependiendo del lugar, las condiciones ambientales, como el tipo de suelo, la presencia de patógenos, la intensidad del viento entre otros. (Pant et al., 2021, p. 3). Lo anterior, aunado a que pueden existir en la misma planta moléculas con efectos contrarios, hace difícil la obtención de resultados consistentes en los estudios, pudiendo incluso llevar a hallazgos contradictorios. Un ejemplo de esto es la especie *Anagallis arvensis*, cuyos extractos en concentraciones bajas produce actividad contráctil, mientras que en concentraciones altas tiene un efecto relajante (Saqib & Janbaz, 2021, p. 2).

Factores psicosociales y económicos que pueden influenciar la posible interacción entre plantas medicinales y medicamentos

En la tabla 2 se puede identificar que en Latinoamérica una menor educación, así como el menor costo económico y en Costa Rica considerar que son seguras de consumir, son factores asociados a un mayor uso de plantas medicinales. Esto es consistente con datos en otras partes del mundo donde el uso de plantas medicinales depende de factores como tradición y cultura, la accesibilidad y el bajo costo, así como la percepción de las personas de su uso como agentes naturales y menos invasivos para el cuerpo, por lo que los consideran más confiables. Uno de los aspectos mencionados que se considera fundamental en el uso de la medicina tradicional es el nivel socioeconómico de las familias. (Hernández-Salón & León-Chavez, 2023, p. 52; Pascual-Mendoza et al., 2022, p. 2).

El ingreso económico, el nivel de educación de los padres, el prestigio familiar, la ocupación y el estatus social, e inclusive el barrio donde habitan influyen en la elección entre medicina natural y alopática (Agualongo & Garcés, 2020, pp. 22-23). Junto al nivel socioeconómico, la escolaridad es un factor importante y se asocia directamente en muchos países con un menor nivel educativo y un mayor uso de la medicina herbolaria, en comparación con aquellas personas que tienen la

posibilidad de buscar y conocer información más técnica sobre el impacto del uso de plantas medicinales junto con medicina alopática (Ariyo et al., 2018, p. 8).

La escolaridad está influenciada por el ingreso familiar, ya que las familias con mayores ingresos pueden costear una educación de mayor calidad y construir redes sociales que favorecen el éxito profesional y personal, aspectos importantes en la salud. Estos grupos tienden a utilizar el conocimiento sobre el uso de plantas medicinales de manera complementaria a la medicina convencional, lo que favorece un uso adecuado de ambas (Sánchez et al., 2020, p. 12), alineada con la definición de salud de la OMS, la cual define salud como “estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades” (OMS, 1948, párrafo 10).

En la actualidad, el conocimiento y los avances científicos permiten buscar un equilibrio de todos sus sistemas para lograr un bienestar total y mantener la salud. La medicina tradicional y la alopática no son entre sí excluyentes y el uso de plantas curativas sigue siendo una práctica constante, incluso con el desarrollo de nuevos fármacos (Che et al., 2024, p. 11). Los profesionales de la salud calificados deben guiar a los pacientes sobre el uso adecuado de las plantas medicinales y alopáticos, y advertir sobre las posibles consecuencias de la combinación entre ellos, como el caso del uso de benzodiazepinas y antidepresivos y las diversas plantas utilizadas por los costarricenses, especialmente en casos donde el uso es de manera constante o a largo plazo. (Le et al., 2022, p. 1744).

CONCLUSIONES

Este estudio revela que varias plantas medicinales utilizadas por los costarricenses, como la manzanilla, el jengibre y la sábila, pueden interactuar significativamente con los medicamentos para el tratamiento de la depresión, ansiedad y psicosis prescritos por la CCSS. Esas interacciones incluyen la inhibición o activación de enzimas del complejo CYP450 y transportadores como la glicoproteína P, lo que puede alterar la concentración sanguínea de fármacos y en consecuencia su eficacia y seguridad.

Todavía existen plantas medicinales cuyas posibles interacciones con medicamentos alopáticos no han sido estudiadas, como el caso de la especie *Cassia grandis* (carao).

RECOMENDACIONES

1. Educación continua: capacitar a médicos y farmacéuticos sobre las posibles interacciones entre plantas medicinales y medicamentos alopático
2. Consulta farmacológica integral: antes de recetar medicamentos, es fundamental que los profesionales de la salud indaguen sobre el uso de plantas medicinales para ajustar dosis o evitar combinaciones que podrían ser peligrosas.
3. Guías clínicas: desarrollar guías clínicas sobre las interacciones comunes entre plantas medicinales y medicamentos, accesibles para los profesionales de la salud en Costa Rica
4. Conciencia pública: iniciar campañas educativas para informar a la población sobre los riesgos de combinar plantas medicinales con medicamentos sin consultar a un profesional
5. Investigación adicional: fomentar estudios sobre interacciones no investigadas entre plantas medicinales y medicamentos alopáticos en Costa Rica.

REFERENCIAS

- Agualongo, D. E & Garcés, C. G. (2020). El nivel socioeconómico como factor de influencia en temas de salud y educación. *Revista Vínculos ESPE*, 5(2), 19-27. <https://doi.org/10.24133/vinculosespe.v5i2.1639>
- Alqathama, A., Alluhiabi, G., Baghdadi, H., Aljahani, L., Khan, O., Jabal, S., ... & Alhomoud, F. (2020). Herbal medicine from the perspective of type II diabetic patients and physicians: what is the relationship? *BMC complementary medicine and therapies*, 20, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-2854-4>
- Álvarez, I. Á., & DUARTE, M. M. P. (2008). Transportadores de tipo ABC: consecuencias de su interacción con flavonoides. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 7(6), 296-311. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-2854-4>
- Alnaqeeb, M., Mansor, K. A., Mallah, E. M., Ghanim, B. Y., Idkaidek, N., & Qinna, N. A. (2019). Critical pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-herb interactions in rats between warfarin and pomegranate peel or guava leaves extracts. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2436-5>

- Amadi, C. N., & Aghalibe, P. O. (2019). Evaluation of Drug-diet interaction between Psidium guajava (Guava) fruit and Metoclopramide. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(2), 144-147. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i2.2441>
- Ariyo, O. C., & Ariyo, M. O. (2018). Determinants of medicinal plants usage for traditional herbal medicine among villagers in Ibadan, Oyo State, Nigeria. *Asian Journal of Research in Agriculture and Forestry*, 1(2), 1-14. <https://doi.org/10.9734/AJRAF/2018/40141>
- Che, C. T., George, V., Ijindu, T. P., Pushpangadan, P., & Andrae-Marobela, K. (2024). *Traditional medicine*. In Pharmacognosy (pp. 11-28). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18657-8.00037-2>
- Cubero Alpizar, C., Rojas Valenciano, L., Campos Fernández, M., & Hernández Soto, L. E. (2020). Prescripciones de benzodiazepinas y barbitúricos en Costa Rica 2011-2015. *Horizonte sanitario*, 19(2), 277-290. <https://doi.org/10.19136/hs.a19n2.3685>
- Darnaud, L., Delage, C., Daali, Y., Trouvin, A. P., Perrot, S., Khoudour, N., ... & Declèves, X. (2023). Phenotyping Indices of CYP450 and P-Glycoprotein in Human Volunteers and in Patients Treated with Painkillers or Psychotropic Drugs. *Pharmaceutics*, 15(3), 979. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030979>
- Espíritu, M. J., Chen, J., Yadav, J., Larkin, M., Pelletier, R. D., Chan, J. M., ... & Harrelson, J. P. (2020). *Mechanisms of herb-drug interactions involving cinnamon and cytochrome P450 2A6: focus on time-dependent inhibition by cinnamaldehyde and 2-methoxycinnamaldehyde*. Drug Metabolism and Disposition. <https://doi.org/10.1124/dmd.120.000087>
- Farzaei, M. H., Bayrami, Z., Farzaei, F., Aneva, I., Das, S. K., Patra, J. K., ... & Abdollahi, M. (2020). Poisoning by medical plants. *Archives of Iranian medicine*, 23(2), 117. <https://journalaim.com/Article/aim-5759>
- Gouws, C., & Hamman, J. H. (2020). What are the dangers of drug interactions with herbal medicines? *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 16(3), 165-167. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1733969>

- Han, C. J., Akowuah, G. A., Shukkoor, M. S. A., & Biswas, A. (2020). *Modulation of rat hepatic CYP3A4 activity by Brassica oleracea, Hibiscus rosa sinensis, and Tradescantia zebrina*. <https://doi.org/10.33263/BRIAC111.74537459>
- Hernández-Salón, S. L., & León-Chavarría, J. A. (2023). Diversity and perception of medicinal plants used by the Costa Rican population. *International Journal of Herbal Medicine*, 11(3), 46-55. <https://doi.org/10.22271/flora.2023.v11.i3a.869>
- Hidalgo M y Rodríguez A (2022). *Perfil de consumo de psicotrópicos de uso médico en Costa Rica durante el período 2018-2021*. Instituto Costarricense Sobre Drogas. Revisado en <https://www.ucr.ac.cr/multimedios/documentos/perfil-de-consumo-de-psicotropicos-de-uso-medico-en-costa-rica-durante-el-periodo-2018-2021.html>
- Hughes, R. L. (2019). Fatal combination of mitragynine and quetiapine—a case report with discussion of a potential herb-drug interaction. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, 15(1), 110-113. <https://doi.org/10.1007/s12024-018-0049-9>
- Husain, I., Dale, O. R., Idrisi, M., Gurley, B. J., Avula, B., Katragunta, K., ... & Khan, S. I. (2023). Evaluation of the Herb–Drug Interaction (HDI) Potential of Zingiber officinale and Its Major Phytoconstituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(19), 7521-7534. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c07912>
- Le, T. T., McGrath, S. R., & Fasinu, P. S. (2022). Herb-drug interactions in neuropsychiatric pharmacotherapy—a review of clinically relevant findings. *Current Neuropharmacology*, 20(9), 1736. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210809100357>
- Lee-Hermoza, S. E. S. (2023). *Conocimiento local del uso de plantas medicinales en Casa Huerta–Pamplona Alta-Lima, Perú*. (Tesis Licenciatura). <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/20.500.14138/6464>
- Li, M., Yin, D., Li, J., Shao, F., Zhang, Q., Jiang, Q., ... & Yang, Y. (2020). Rosmarinic acid, the active component of Salvia miltiorrhizae, improves gliquidone transport by regulating the expression and function of P-gp and BCRP in Caco-2 cells. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(1), 18-22. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.9754>

- Lim, S. H., Bae, S., Lee, H. S., Han, H. K., & Choi, C. I. (2023). Effect of Betanin, the Major Pigment of Red Beetroot (*Beta vulgaris* L.), on the Activity of Recombinant Human Cytochrome P450 Enzymes. *Pharmaceuticals*, *16*(9), 1224. <https://doi.org/10.3390/ph16091224>
- Matthaei, J., Brockmüller, J., Steimer, W., Pischka, K., Leucht, S., Kullmann, M., ... & Rafehi, M. (2021). *Effects of genetic polymorphism in CYP2D6, CYP2C19, and the organic cation transporter OCT1 on amitriptyline pharmacokinetics in healthy volunteers and depressive disorder patients*. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 688950. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.688950>
- Meléndez, J. L. C. (2023). *Evaluación etnobotánica de plantas medicinales en tres localidades del distrito de Yunga, Región Moquegua, Perú*. Año 2019-2021 (Doctoral dissertation, Universidad Nacional Mayor de San Marcos). https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNMS_fded5359e3a5fd964cbdddb7e2bcb835
- Mitra-Ghosh, T., Callisto, S. P., Lamba, J. K., Rimmel, R. P., Birnbaum, A. K., Barbarino, J. M., ... & Altman, R. B. (2020). PharmGKB summary: lamotrigine pathway, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*, *30*(4), 81-90. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000397>
- Ohanme, E. O., Iganga, O. N., Ofor, C. C., Ofonakara, U., Nwafor, A. V., Eze, C., ... & Unekwe, C. P. (2024). Pharmacological Implications of Natural Products of Fruits and Vegetable Origin on the Activity of Cytochrome P450 Enzymes. *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*, *13*(2), 54-71. <https://doi.org/10.9734/AJRIMPS/2024/v13i2255>
- Olaoye, I. F., Oso, B. J., & Aberuagba, A. (2021). Molecular mechanisms of anti-inflammatory activities of the extracts of *Ocimum gratissimum* and *Thymus vulgaris*. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, *13*(4), 207. Revisado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8606109/>
- Orellana-Paucar, A., Quinche-Guillén, V., Garzón-López, D., Ansaloni, R., Barrera Luna, G., & Huiracocha-Tutiven, L. (2021). Perceptions towards the practice of Andean traditional

- medicine and the challenges of its integration with modern medicine. Case Cuenca, Ecuador. *MASKANA*, 12(1), 26–34. <https://doi.org/10.18537/mskn.12.01.03>
- Organización Mundial de la Salud (1948). *Preguntas más frecuentes. ¿Cómo define la OMS la salud?* Revisado en: <https://www.who.int/es/about/frequently-asked-questions#:~:text=%C2%ABLa%20salud%20es%20un%20estado,ausencia%20de%20afecciones%20o%20enfermedades%C2%BB>
- Pant, P., Pandey, S., & Dall'Acqua, S. (2021). The influence of environmental conditions on secondary metabolites in medicinal plants: A literature review. *Chemistry & Biodiversity*, 18(11), e2100345. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100345>
- Pascual-Mendoza, S., Saynes-Vásquez, A., & Pérez-Herrera, A. (2022). Traditional knowledge of edible plants in an indigenous community in the Sierra Norte of Oaxaca, Mexico. *Plant Biosystems*, 156(2), 515-527. <https://doi.org/10.1080/11263504.2021.1887956>
- Rácz, B., & Spengler, G. (2023). Repurposing antidepressants and phenothiazine antipsychotics as efflux pump inhibitors in cancer and infectious diseases. *Antibiotics*, 12(1), 137. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010137>
- Rodríguez-Navas, H. (2007). *La utilidad de las plantas medicinales en Costa Rica*. Ed. 6 reimp. Heredia CR. EUNA.
- Rodríguez-Zúñiga, J., Togo, M. C. M., & Guillén, M. D. J. G. (2023). Transmisión del conocimiento herbolario y sus beneficios en la comunidad mazahua otomí, Estado de México. *Agricultura, Sociedad y Desarrollo*, 20(3), 347-363. <https://doi.org/10.22231/asvd.v20i3.1537>
- Sharma, A. D., & Kaur, I. (2022). Targeting UDP-Glycosyltransferase, Glucosamine-6-Phosphate Synthase and Chitin Synthase by Using Bioactive 1, 8 Cineole for “Aspergillosis” Fungal Disease Mutilating COVID-19 Patients: Insights from Molecular Docking, Pharmacokinetics and In-vitro Studies. *Chemistry Africa*, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s42250-021-00302-3>
- Saqib, F., & Janbaz, K. H. (2021). Ethnopharmacological basis for folkloric claims of *Anagallis arvensis* Linn. (Scarlet Pimpernel) as prokinetic, spasmolytic and hypotensive in province

- of Punjab, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 267, 113634. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113634>
- Sánchez, M., González-Burgos, E., Iglesias, I., Lozano, R., & Gómez-Serranillos, M. P. (2020). Current uses and knowledge of medicinal plants in the Autonomous Community of Madrid (Spain): A descriptive cross-sectional study. *BMC complementary medicine and therapies*, 20, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03089-x>
- Saadatmand, S., Zohroudi, F., & Tangestani, H. (2024). The Effect of Oral Chamomile on Anxiety: A Systematic Review of Clinical Trials. *Clinical Nutrition Research*, 13(2), 139. <https://doi.org/10.7762/cnr.2024.13.2.139>
- Tasdemir, D., MacIntosh, A. J., Stergiou, P., Kaiser, M., Mansour, N. R., Bickle, Q., & Huffman, M. A. (2020). Antiprotozoal and antihelminthic properties of plants ingested by wild Japanese macaques (*Macaca fuscata yakui*) in Yakushima Island. *Journal of ethnopharmacology*, 247, 112270. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112270>
- Taskar, K. S., Pilla Reddy, V., Burt, H., Posada, M. M., Varma, M., Zheng, M., ... & Neuhoff, S. (2020). Physiologically-based pharmacokinetic models for evaluating membrane transporter mediated drug–drug interactions: current capabilities, case studies, future opportunities, and recommendations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(5), 1082-1115. <https://doi.org/10.1002/cpt.1693>
- Ter Horst, P. G. J., Proost, J. H., Smit, J. P., Vries, M. T., de Jong-van de Berg, L. T. W., & Wilffert, B. (2015). Pharmacokinetics of clomipramine during pregnancy. *European journal of clinical pharmacology*, 71, 1493-1500. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1944-6>
- Thesnor, V., Cheremond, Y., Sylvestre, M., Meffre, P., Cebrián-Torrejón, G., & Benfodda, Z. (2024). Survey on the Traditional Use of Medicinal Herbs in Haiti: A Study on Knowledge, Practices, and Efficacy Prevention. *Plants*, 13(17), 2383. <https://doi.org/10.3390/plants13172383>
- Tolbert, D., & Larsen, F. (2019). A comprehensive overview of the clinical pharmacokinetics of clobazam. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59(1), 7-19. <https://doi.org/10.1002/jcph.1313>

Villena-Tejada, M., Vera-Ferchau, I., Cardona-Rivero, A., Zamalloa-Cornejo, R., Quispe-Florez, M., Frisancho-Triveño, Z., ... & Yañez, J. A. (2021). Use of medicinal plants for COVID-19 prevention and respiratory symptom treatment during the pandemic in Cusco, Peru: A cross-sectional survey. *PloS one*, *16(9)*, e0257165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257165>

Yang, A. H., He, X., Chen, J. X., He, L. N., Jin, C. H., Wang, L. L., ... & An, L. J. (2015). Identification and characterization of reactive metabolites in myristicin-mediated mechanism-based inhibition of CYP1A2. *Chemico-biological interactions*, *237*, 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.06.018>

ANEXO

Tabla 3

Actividad de los extractos de las plantas medicinales más utilizadas por la población costarricense sobre las enzimas del complejo CYP450

*Nombre común en Costa Rica, especie, familia y % de personas que lo utilizan	Efecto de los metabolitos sobre la actividad de las Enzimas CYP450	Fuente bibliográfica
Manzanilla, <i>Matricaria chamomilla</i> , Asteraceae (70,5 %)	Inhibe actividad de CYP2C9 y CYP2D6 (Ganzer et al., 2006).	Ganzer, M., Schneider, P., & Stuppner, H. (2006). Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (<i>Matricaria recutita</i> L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. <i>Life sciences</i> , 78(8), 856-861. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320505007927
Juanilama, <i>Lippia alba</i> , Lamiaceae (56,8 %)	*Metabolizado por CYP2B (Surendran et al., 2021)	Surendran, S., Qassadi, F., Surendran, G., Lilley, D., & Heinrich, M. (2021). Myrcene—what are the potential health benefits of this flavouring and aroma agent?. <i>Frontiers in nutrition</i> , 8, 699666. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.699666
Jengibre, <i>Zingiber officinale</i> , Zingiberaceae (47,7 %)	Inhibe CYP3A4, 2C9, 1A2, 2B6 (Husain et al., 2023b).	Husain, I., Dale, O. R., Martin, K., Gurley, B. J., Adams, S. J., Avula, B., ... & Khan, S. I. (2023). Screening of medicinal plants for possible herb-drug interactions through modulating nuclear receptors, drug-metabolizing enzymes and transporters. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 301, 115822. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874122008613
Sábila, <i>Aloe vera</i> , Xanthorrhoeaceae (44,7 %)	Resultados contradictorios: Inhibición de CYP3A4 y CYP2D6 (Djuv & Nilsen, 2012). Activación de CYP3A (Yan et al., 2017).	Djuv, A., & Nilsen, O. G. (2012). Aloe vera juice: IC50 and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6. <i>Phytotherapy Research</i> , 26(3), 445-451. https://doi.org/10.1002/ptr.3564 Yang, M. S., Yu, C. P., Huang, C. Y., Chao, P. D. L., Lin, S. P., & Hou, Y. C. (2017). Aloe activated P-glycoprotein and CYP 3A: a study on the serum kinetics of aloe and its interaction with cyclosporine in rats. <i>Food & function</i> , 8(1), 315-322. DOI: 10.1039/C6FO00938G

Romero, <i>Salvia rosmarinus</i> , Lamiaceae (40,9 %)	Actividad inhibitoria sobre CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (Vemu et al., 2021).	Vemu, B., Tocmo, R., Nauman, M. C., Flowers, S. A., Veenstra, J. P., & Johnson, J. J. (2021). Pharmacokinetic characterization of carnosol from rosemary (<i>Salvia Rosmarinus</i>) in male C57BL/6 mice and inhibition profile in human cytochrome P450 enzymes. <i>Toxicology and Applied Pharmacology</i> , 431, 115729. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X21003331
Menta, <i>Mentha x piperita</i> , Lamiaceae (37,1 %)	Actividad inhibitoria sobre CYP3A4 (Kobayashi et al., 2019).	Kobayashi, T., Sugaya, K., Onose, J. I., & Abe, N. (2019). Peppermint (<i>Mentha piperita</i> L.) extract effectively inhibits cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) mRNA induction in rifampicin-treated HepG2 cells. <i>Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry</i> . https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1608802
Orégano, <i>Origanum vulgare</i> , Lamiaceae (28,0 %)	Actividad inhibitoria sobre CYP3A5 (Nguyen et al., 2014).	Nguyen, S., Huang, H., Foster, B. C., Tam, T. W., Xing, T., Smith, M. L., ... & Akhtar, H. (2014). Antimicrobial and P450 inhibitory properties of common functional foods. <i>Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences</i> , 17(2), 254-265. https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/21868
Sorosí, <i>Momordica charantia</i> , Cucurbitaceae (25,8 %)	Aumentan la actividad de CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, y CYP 2C9 (Salau, 2020).	Salau, F. (2020). An Assessment of Herb-Drug Interaction Potential of Two Herbs: <i>Momordica Charantia</i> and <i>Phyllanthus Amarus</i> . Tesis de doctorado, Oxford. https://egrove.olemiss.edu/hon_thesis/1407/
Hombre grande, <i>Quassia amara</i> , Simaroubaceae (19,7 %)	Actividad inhibitoria de CYP3A4 (Olugbogi et al., 2022).	Olugbogi, E. A., Bodun, D. S., Omoseeye, S. D., Onoriode, A. O., Oluwamoroti, F. O., Adedara, J. F., ... & Omotuyi, O. I. (2022). <i>Quassia amara</i> bioactive compounds as a Novel DPP-IV inhibitor: an in-silico study. <i>Bulletin of the National Research Centre</i> , 46(1), 1-14. https://doi.org/10.1186/s42269-022-00890-1
Zacate de Limón, <i>Cymbopogon citratus</i> , Poaceae (18,2 %)	Actividad inhibitoria de CYP1A1 y CYP3A (Li et al., 2018),	Li, C. C., Yu, H. F., Chang, C. H., Liu, Y. T., & Yao, H. T. (2018). Effects of lemongrass oil and citral on hepatic drug-metabolizing enzymes, oxidative stress, and acetaminophen toxicity in rats. <i>Journal of Food and Drug Analysis</i> , 26(1),

		432-438. https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.01.008
Hierba buena, <i>Mentha spicata</i> , Lamiaceae (17,4 %)	Actividad inhibitoria de CYP3A4 (Akdoğan, et al., 2007).	Akdoğan, M., Tamer, M. N., Cüre, E., Cüre, M. C., Köroğlu, B. K., & Delibaş, N. (2007). Effect of spearmint (<i>Mentha spicata</i> Labiatae) teas on androgen levels in women with hirsutism. <i>Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives</i> , 21(5), 444-447. https://doi.org/10.1002/ptr.2074
Guayaba, <i>Psidium guajava</i> , Myrtaceae (12,1 %)	Actividad inhibitoria de las hojas sobre las enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP1A1 (Sreemoyee Chatterjee, 2022; Alnaqeeb et al., 2019). Sobre la fruta no hay información.	Chatterjee, S., Jain, S., Jangid, R., & Sharma, M. K. (2022). Cytochrome P450 and P-gp mediated herb–drug interactions of some common Indian herbs. <i>Studies in Natural Products Chemistry</i> , 72, 225-258. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823944-5.00005-3
Canela, <i>Cinnamomum verum</i> , Lauraceae, (11,4 %)	Actividad inhibitoria sobre CYP2D1 en rata (Neyshaburinezhad, et al., 2021), de CYP2C19 (Neyshaburinezhad et al., 2020) y de CYP 2A6 (Espiritu et al., 2020)	Neyshaburinezhad, N., Rouini, M., Lavasani, H., & Ardakani, Y. H. (2021). Evaluation of Cinnamon (<i>Cinnamomum Verum</i>) effects on liver CYP450 2D1 activity and hepatic clearance in diabetic rats. <i>Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products</i> , 16(1). https://doi.org/10.5812/jjnpp.101797 Neyshaburinezhad, N., Rouini, M. R., Entezari, H., Lavasani, H., & Ardakani, Y. H. (2020). Evaluation of changes in cytochrome P450 2C19 activity in type 2 diabetic rats before and after treatment, by using isolated perfused liver model. <i>Iranian Journal of Basic Medical Sciences</i> , 23(5), 629. DOI: 10.22038/ijbms.2020.40836.9642
Ajo, <i>Allium sativum</i> , Liliaceae (10,6 %)	Actividad inhibitoria sobre 2C9*1, 2C19, 3A4, 3A5 y 3A7 (Foster et al., 2001).	Foster, B. C., Foster, M. S., Vandenhoeck, S., Krantis, A., Budzinski, J. W., Arnason, J. T., ... & Choudri, S. (2001). An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. <i>J Pharm Pharm Sci</i> , 4(2), 176-184. http://sites.ualberta.ca/~csp/JPPS4(2)/B.Foster/Garlic.pdf

<p>Cúrcuma, <i>Curcuma longa</i>, Zingiberaceae (10,6 %)</p>	<p>Actividad inhibitoria sobre CYP3A4 (Hou et al., 2007) y CYP2D6 (Al-Jenoobi et al., 2015)</p>	<p>Hou, X. L., Takahashi, K., Kinoshita, N., Qiu, F., Tanaka, K., Komatsu, K., ... & Azuma, J. (2007). Possible inhibitory mechanism of Curcuma drugs on CYP3A4 in 1α, 25 dihydroxyvitamin D3 treated Caco-2 cells. <i>International journal of pharmaceuticals</i>, 337(1-2), 169-177. DOI:10.1016/j.ijpharm.2006.12.035</p> <p>Al-Jenoobi, F. I., Al-Thukair, A. A., Alam, M. A., Abbas, F. A., Al-Mohizea, A. M., Alkharfy, K. M., & Al-Suwayeh, S. A. (2015). Effect of Curcuma longa on CYP2D6-and CYP3A4-mediated metabolism of dextromethorphan in human liver microsomes and healthy human subjects. <i>European journal of drug metabolism and pharmacokinetics</i>, 40, 61-66. https://doi.org/10.1007/s13318-014-0180-2</p>
<p>Ruda, <i>Ruta graveolens</i>, Rutaceae (9,8 %)</p>	<p>Induce actividad de Cyp1A y Cyp2B (Ueng et al., 2015).</p>	<p>Ueng, Y. F., Chen, C. C., Huang, Y. L., Lee, I. J., Yun, C. H., Chen, Y. H., & Huang, C. C. (2015). Effects of aqueous extract of <i>Ruta graveolens</i> and its ingredients on cytochrome P450, uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase, and reduced nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) (NAD (P) H)-quinone oxidoreductase in mice. <i>Journal of food and drug analysis</i>, 23(3), 516-528. https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.03.005</p>
<p>Limón, <i>Citrus limon</i>, Rutaceae (9,1 %)</p>	<p>Actividad inhibitoria sobre CYP 2C9 y3A4 (Matsumoto & Watanabe, 2020)</p>	<p>Matsumoto, T., & Watanabe, T. (2020). Isolation and structure elucidation of constituents of <i>Citrus limon</i>, <i>Isodon japonicus</i>, and <i>Lansium domesticum</i> as the cancer prevention agents. <i>Genes and Environment</i>, 42, 1-9. https://doi.org/10.1186/s41021-020-00156-0</p>
<p>Guanábana (hojas), <i>Annona muricata</i>, Annonaceae (7,6 %)</p>	<p>Actividad inhibitoria sobre CYP 2C19, 2C9, 3A4 (Fallon et al., 2023).</p>	<p>Fallon-Adido, H. E., Chagas, C. K. S., Ferreira, G. G., Bastos, M. L. C., & Dolabela, M. F. (2023). In silico studies on cytotoxicity and antitumoral activity of acetogenins from <i>Annona muricata</i> L. <i>Frontiers in Chemistry</i>, 11. https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1316779</p>
<p>Tomillo, <i>Thymus vulgaris</i>, Lamiaceae (7,6 %)</p>	<p>Actividad inhibitoria sobre 3A4 (Anitha et al., 2018), CYP2C19 y CYP2C9 (Moreno et al., 2023), CYP2D6 y</p>	<p>ANITHA, R., PERSIA, A., & LAKSHMI, T. (2018). EVALUATION OF THE CYTOCHROME P450 INHIBITORY EFFECT OF THYME OLEORESIN FROM <i>THYMUS VULGARIS</i> L.-AN IN VITRO STUDY. <i>EVALUATION</i>, 11(9).</p>

	CYP1A2 (Olaove et al., 2021)	<p>http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i9.26759</p> <p>Moreno, H. T., Romero, J. C. L., Martínez, K. L. R., Figueroa, D. E. P., González, B. A. S., Morales, A. O., & Zepeda, R. E. R. (2023). Análisis In-silico del perfil farmacocinético y objetivos moleculares de lignanos y terpenos de <i>Bursera microphylla</i>. <i>Ecosistemas y Recursos Agropecuarios</i>, 10(3), 5. https://doi.org/10.19136/era.a10nIII.3730</p> <p>Olaoye, I. F., Oso, B. J., & Aberuagba, A. (2021). Molecular mechanisms of anti-inflammatory activities of the extracts of <i>Ocimum gratissimum</i> and <i>Thymus vulgaris</i>. <i>Avicenna Journal of Medical Biotechnology</i>, 13(4), 207. http://dx.doi.org/10.18502/ajmb.v13i4.7206</p>
Carao, <i>Cassia grandis</i> , Fabaceae (6,8 %)	N.A.	No se ha identificado literatura sobre este tema.
Insulina, <i>Justicia spicigera</i> , Acanthaceae (6,8 %)	Actividad inhibitoria sobre CYP1A2, 3A4 y 2C9 (Atanu et al., 2021)	Atanu, F. O., Avwioroko, O. J., Ilesanmi, O. B., & Yakubu, O. E. (2021). Metformin potentiates the antidiabetic properties of <i>annona muricata</i> and <i>tapinanthus globiferus</i> leaf extracts in diabetic rats. <i>Pharmacognosy Journal</i> , 13(3). DOI:10.5530/pj.2021.13.77
Cola de caballo, <i>Equisetum arvense</i> , Equisetaceae (6,1 %)	Induce actividad de CYP3A4 (Mazzari et al., 2022).	Mazzari, A. L. D. A., Lacerda, M. G., Milton, F. A., Mulin Montechiari Machado, J. A., Sinoti, S. B. P., Toullec, A. S., ... & Prieto, J. M. (2022). In vitro effects of European and Latin-American medicinal plants in CYP3A4 gene expression, glutathione levels, and P-glycoprotein activity. <i>Frontiers in Pharmacology</i> , 13, 826395. DOI: 10.3389/fphar.2022.826395
Diente de león, <i>Taraxacum officinale</i> , Asteraceae (6,1 %)	Actividad inhibitoria sobre CYP3A4, CYP1A2 (Husain et al., 2023b)	Husain, I., Dale, O. R., Martin, K., Gurley, B. J., Adams, S. J., Avula, B., ... & Khan, S. I. (2023). Screening of medicinal plants for possible herb-drug interactions through modulating nuclear receptors, drug-metabolizing enzymes and transporters. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 301, 115822. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874122008613

*Información tomada de Hernández-Salón & León-Chavez (2023) /Nota: Elaboración propia.

Tabla 4

Actividad de los extractos de las plantas medicinales más utilizadas por la población costarricense sobre los transportadores

*Nombre común en Costa Rica, especie, familia y % de personas que lo utilizan	Efecto de los metabolitos sobre la actividad de la glicoproteína P	Efecto de los metabolitos sobre la actividad de otros transportadores	Fuentes bibliográficas consultadas
Manzanilla, Matricaria chamomilla, Asteraceae (70,5 %)	No se ha demostrado efecto (Drif et al., 2023)	N.A.	Drif, A. I., Avula, B., Khan, I. A., & Efferth, T. (2023). COX2-Inhibitory and Cytotoxic Activities of Phytoconstituents of Matricaria chamomilla L. Applied Sciences, 13(15), 8935. https://doi.org/10.3390/app13158935
Juanilama, Lippia alba, Lamiaceae (56,8 %)	N.A	N.A	No se ha identificado literature sobre este tema.
Jengibre, Zingiber officinale, Zingiberaceae (47,7 %)	Actividad inhibitoria sobre glicoproteína P (Husain et al 2023b).	Actividad inhibitoria sobre la BCRP (Husain et al 2023b).	Husainb, I., Dale, O. R., Martin, K., Gurley, B. J., Adams, S. J., Avula, B., ... & Khan, S. I. (2023). Screening of medicinal plants for possible herb-drug interactions through modulating nuclear receptors, drug-metabolizing enzymes and transporters. Journal of Ethnopharmacology, 301, 115822. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874122008613
Sábila, Aloe vera, Xanthorrhoeaceae (44,7 %)	Actividad potenciadora de glicoproteína P (Yan et al., 2017)	N.A.	Yang, M. S., Yu, C. P., Huang, C. Y., Chao, P. D. L., Lin, S. P., & Hou, Y. C. (2017). Aloe activated P-glycoprotein and CYP 3A: a study on the serum kinetics of aloe and its interaction with cyclosporine in rats. Food & function, 8(1), 315-322. DOI: 10.1039/C6FO00938G
Romero,	Actividad inhibitoria sobre	N.A.	Ciolino, H. P., Clarke, R., Yeh, G. C., & Plouzek, C. A. (1999). Inhibition of

Salvia rosmarinus, Lamiaceae (40,9 %)	glicoproteína P (Ciolino et al., 1999).		P-glycoprotein activity and reversal of multidrug resistance in vitro by rosemary extract. European Journal of Cancer, 35(10), 1541-1545. https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00180-X
Menta, Mentha x piperita, Lamiaceae (37,1 %)	N. A	N. A	
Orégano, Origanum vulgare, Lamiaceae (28,0 %)	Actividad inhibitoria sobre glicoproteína P (Azimi et al., 2022).	N.A.	Azimi, S., Esmail Lashgarian, H., Ghorbanzadeh, V., Moradipour, A., Pirzeh, L., & Dariushnejad, H. (2022). 5-FU and the dietary flavonoid carvacrol: a synergistic combination that induces apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. Medical Oncology, 39(12), 253. https://doi.org/10.1007/s12032-022-01863-0
Sorosí, Momordica charantia, Cucurbitaceae (25,8 %)	Actividad inhibitoria sobre glicoproteína P (Kwatra et al., 2013).	Inhiben MRP-2 y BCRP (Kwatra et., al 2013).	Kwatra, D., Venugopal, A., Standing, D., Ponnurangam, S., Dhar, A., Mitra, A., & Anant, S. (2013). Bitter melon extracts enhance the activity of chemotherapeutic agents through the modulation of multiple drug resistance. Journal of pharmaceutical sciences, 102(12), 4444-4454. DOI: 10.1002/jps.23753
Hombre grande, Quassia amara, Simaroubaceae (19,7 %)	N.A.	N.A.	No se ha identificado literature sobre este tema.
Zacate de Limón, Cymbopogon citratus, Poaceae (18,2 %)	Actividad inhibitoria sobre glicoproteína P (Mukhtar et al., 2023)	N.A.	Mukhtar, M. H., El-Readi, M. Z., Elzubier, M. E., Fatani, S. H., Refaat, B., Shaheen, U., ... & Eid, S. Y. (2023). Cymbopogon citratus and Citral Overcome Doxorubicin Resistance in Cancer Cells via Modulating the Drug's Metabolism,

			Toxicity, and Multidrug Transporters. <i>Molecules</i> , 28(8), 3415. https://doi.org/10.3390/molecules28083415
Hierba buena, <i>Mentha spicata</i> , Lamiaceae (17,4 %)	Actividad inhibitoria de glicoproteína P (Li et al., 2020)	Actividad inhibitoria de BCRP (Li et al., 2020)	Li, C. C., Yu, H. F., Chang, C. H., Liu, Y. T., & Yao, H. T. (2018). Effects of lemongrass oil and citral on hepatic drug-metabolizing enzymes, oxidative stress, and acetaminophen toxicity in rats. <i>Journal of Food and Drug Analysis</i> , 26(1), 432-438. https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.01.008
Guayaba, <i>Psidium guajava</i> , Myrtaceae (12,1 %)	Actividad inhibitoria de glicoproteína P por hojas (Junyaprasert et al., 2006) y por la fruta (Amadi & Aghalibe, 2019).	N.A.	Junyaprasert, V. B., Soonthornchareonnon, N., Thongpraditchote, S., Murakami, T., & Takano, M. (2006). Inhibitory effect of Thai plant extracts on P-glycoprotein mediated efflux. <i>Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives</i> , 20(1), 79-81. https://doi.org/10.1002/ptr.1785
Canela, <i>Cinnamomum verum</i> , Lauraceae, (11,4 %)	Actividad inhibitoria de glicoproteína P (Dina et al., 2022)	N.A.	Dina, S., Siregar, M. F. G., Jusuf, N. K., Hasibuan, P. A., Andrijono, A., Bachtiar, A., ... & Nasution, I. P. (2022). Anticancer Potential of Cinnamon Bark Extract (<i>Cinnamomum burmanii</i>) with Cisplatin Combination against P-glycoprotein and Apoptotic Influx Biomarkers. <i>Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences</i> , 10(A), 958-964. https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9420

Ajo, <i>Allium sativum</i> , Liliaceae (10,6 %)	El ajo añejado aumenta la expresión de glicoproteína P (Wasef et al., 2022).	N.A.	Wasef, A. K., Wahdan, S. A., Saeed, N. M., & El-Demerdash, E. (2022). Effects of aged garlic and ginkgo biloba extracts on the pharmacokinetics of sofosbuvir in rats. <i>Biopharmaceutics & Drug Disposition</i> , 43(4), 152-162. https://doi.org/10.1002/bdd.2326
Cúrcuma, <i>Curcuma longa</i> , Zingiberaceae (10,6 %)	Actividad inhibitoria de glicoproteína P (Flory et al., 2021).	N.A.	Flory, S., Männle, R., & Frank, J. (2021). The inhibitory activity of curcumin on P-glycoprotein and its uptake by and efflux from LS180 cells is not affected by its galenic formulation. <i>Antioxidants</i> , 10(11), 1826. https://doi.org/10.3390/antiox10111826
Ruda, <i>Ruta graveolens</i> , Rutaceae (9,8 %)	N.A.	N.A.	
Limón, <i>Citrus limon</i> , Rutaceae (9,1 %)	Actividad inhibitoria de glicoproteína P (Phucharoenrak & Trachootham, 2024).	N.A.	Phucharoenrak, P., & Trachootham, D. (2024). Bergaptol, a Major Furocoumarin in Citrus: Pharmacological Properties and Toxicity. <i>Molecules</i> , 29(3), 713. https://doi.org/10.3390/molecules29030713
Guanábana (hojas), <i>Annona muricata</i> , Annonaceae (7,6 %)	Actividad inhibitoria de glicoproteína P (Manoharan et al., 2024)	N.A.	Manoharan, J. P., Palanisamy, H., & Vidyalakshmi, S. (2024). Overcoming multi drug resistance mediated by ABC transporters by a novel acetogenin-annonacin from <i>Annona muricata</i> L. <i>Journal of Ethnopharmacology</i> , 322, 117598. https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117598
Tomillo, <i>Thymus vulgaris</i> , Lamiaceae (7,6 %)	No se encontró efecto sobre la actividad de glicoproteína P (Olaove, Oso & Aberuagba, 2021)	N.A.	

Insulina, Justicia spicigera, Acanthaceae (6,8 %)	No se ha encontrado efecto sobre la glicoproteína P (Pérez-Vásquez et al., 2022).	N.A.	Pérez-Vásquez, A., Díaz-Rojas, M., Castillejos-Ramírez, E. V., Pérez-Esquivel, A., Montañó-Cruz, Y., Rivero-Cruz, I., ... & Mata, R. (2022). Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of compounds from Justicia spicigera (Acanthaceae). <i>Phytochemistry</i> , 203, 113410. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113410
Cola de caballo, Equisetum arvense, Equisetaceae (6,1 %)	Sin efecto sobre la glicoproteína P (Mazzari et al., 2022).	N.A.	Mazzari, A. L. D. A., Lacerda, M. G., Milton, F. A., Mulin Montechiari Machado, J. A., Sinoti, S. B. P., Toullec, A. S., ... & Prieto, J. M. (2022). In vitro effects of European and Latin-American medicinal plants in CYP3A4 gene expression, glutathione levels, and P-glycoprotein activity. <i>Frontiers in Pharmacology</i> , 13, 826395. DOI: 10.3389/fphar.2022.826395
Diente de león, Taraxacum officinale, Asteraceae (6,1 %)	Aumenta actividad de (Qu et al., 2022)	N.A.	Qu, J., Ke, F., Yang, X., Wang, Y., Xu, H., Li, Q., & Bi, K. (2022). Induction of P-glycoprotein expression by dandelion in tumor and heart tissues: Impact on the anti-tumor activity and cardiotoxicity of doxorubicin. <i>Phytomedicine</i> , 104, 154275. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154275

Nota: Elaboración propia.

Tabla 5

Medicamentos dispensados por la CCSS para el tratamiento de depresión, ansiedad y psicosis que son afectados por las plantas medicinales más utilizadas por los costarricenses, a través de su efecto sobre el complejo CYP450

Tipo de medicamento	Plantas disminuyen actividad de enzimas CYP	Inducen actividad de enzimas CYP	Referencias
Hidroxizina (Morrow et al 2022). CYP 3A4, CYP3A5 Ansiedad y tensión	Aloe, Ajo, Amapola, Cúrcuma, Diente de león, Guayaba (hojas), Hierba buena, Guanábana (Hojas), Hombre grande, Insulina, Jengibre, Limón (jugo), Llantén, Menta, Orégano, Ortiga, Papaya, Remolacha, Salvia, Tomillo, Zacate de limón	Cola de caballo Naranja (jugo) Sorosí	Morrow, R. L., Mintzes, B., Souverein, P. C., Hallgreen, C. E., Ahmed, B., Roughead, E. E., ... & Dormuth, C. R. (2022). Hydroxyzine initiation following drug safety advisories on Cardiac Arrhythmias in the UK and Canada: a longitudinal cohort study. <i>Drug safety</i> , 45(6), 623-638. https://doi.org/10.1007/s40264-022-01175-2
Imipramina (Díaz et al 2023). CYP2C19, CYP 2D6 Antidepresivo	Aguacate, Aloe vemapola, Cúrcuma, Diente de león, Guanábana (hojas), (fruta), Hierba buena, Hombre grande, Insulina, Limón (jug), Llantén, Manzanilla, Menta, Papaya, Remolacha, Tomillo.	Cola de caballo, Jugo de naranja, Naranja agrio, Noni, Ruda, Sorosí	Díaz-Tufinio, C. A., Palma-Aguirre, J. A., & Gonzalez-Covarrubias, V. (2023). Pharmacogenetic Variants Associated with Fluoxetine Pharmacokinetics from a Bioequivalence Study in Healthy Subjects. <i>Journal of Personalized Medicine</i> , 13(9), 1352. https://doi.org/10.3390/jpm13091352
Clomipramina hidrocloreuro (ter Horst et al 2015) CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, and CYP1A2 Antidepresivo	Aguacate, Ajo, Almendro, Aloe vera, Amapola, Canela, Cebolla, Cúrcuma, Diente de león, Fruta de guayaba, Hierba buena, Hojas de guanábana, Hojas de guayaba, Hombre grande, Insulina, Jengibre, Limón jugo, Llantén, Manzanilla, Menta, Nuez moscada, Ortiga, Papaya,	Cola de caballo, Jugo de naranja, Naranja agrio, Ruda, Sorosí	Ter Horst, P. G. J., Proost, J. H., Smit, J. P., Vries, M. T., de Jong-van de Berg, L. T. W., & Wilffert, B. (2015). Pharmacokinetics of clomipramine during pregnancy. <i>European journal of clinical pharmacology</i> , 71, 1493-1500.

	Remolacha, Salvia, Tomillo, Zacate de limón		
Sertralina (Huddart et al., 2020). CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 and CYP2B6 Antidepresivo	Ajo, Aloe vera, Aguacate, Amapola, Canela, Cúrcuma, Diente de león, Guanábana (hojas), Guayaba (hojas y fruta), Hierba buena, Hombre grande, Insulina, Jengibre, Llantén, Limón (jugo), Manzanilla, Menta, Ortiga, Papaya (hojas), Remolacha, Romero, Salvia, Tomillo	Ruda, Sorosí Cola de caballo, Jugo de naranja, Naranja agrio, Ruda, Sorosí	Huddart, R., Hicks, J. K., Ramsey, L. B., Strawn, J. R., Smith, D. M., Babilonia, M. B., ... & Klein, T. E. (2020). PharmGKB summary: sertraline pathway, pharmacokinetics. Pharmacogenetics and genomics, 30(2), 26-33. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000392
Amitriptilina (Matthaei et al 2021). Venlafaxina (Kringen et al 2020). CYP2D6 y CYP2C19 Antidepresivo	Aloe, Canela, Cúrcuma, Guayaba (hojas), Guanábana (hojas), Insulina, Llantén, Manzanilla, Menta, Papaya, Tomillo.	Sorosí	Matthaei, J., Brockmöller, J., Steimer, W., Pisch, K., Leucht, S., Kullmann, M., ... & Rafahi, M. (2021). Effects of genetic polymorphism in CYP2D6, CYP2C19, and the organic cation transporter OCT1 on amitriptyline pharmacokinetics in healthy volunteers and depressive disorder patients. Frontiers in Pharmacology, 12, 688950. DOI: 10.3389/fphar.2021.688950 Kringen, M. K., Bråten, L. S., Haslemo, T., & Molden, E. (2020). The influence of combined CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine concentrations in a large patient cohort. Journal of clinical psychopharmacology, 40(2), 137-144. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001174
Venlafaxina (Gareri et al., 2008). CYP2D6 Antidepresivo	Aloe, Canela, Cúrcuma, Llantén, Manzanilla, Menta, Tomillo	No se conocen	Gareri, P., Fazio, P. D., Gallelli, L., Fazio, S. D., Davoli, A., Seminara, G., ... & Sarro, G. D. (2008). Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor

			agitation. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 42(3), 434-438. https://www.iris.unicz.it/handle/20.500.12317/829
Trifluoperazina (Shnayder et al 2022). CYP1A2 Antipsicóticos	Almendro, Cebolla, Insulina, Llantén, Manzanilla, Nuez moscada, Aguacate, Papaya, Salvia, Tomillo.	Ruda, Sorosí	Shnayder, N. A., Abdyrakhmanova, A. K., & Nasyrova, R. F. (2022). Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. <i>Personalized Psychiatry and Neurology</i> , 2(1), 4-21. https://www.jpnp.ru/jour/article/view/36
Clorpromazina (Wójcikowski et al 2010). CYP1A2 y en menor medida por CYP3A4 Antipsicóticos	Ajo, Almendro, Amapola, Aguacate, Cebolla, Cúrcuma, Diente de león, Fruta de guayaba, Hierba buena, Hojas de guayaba, Hojas de guanábana, Hombre grande, Insulina, Jengibre, Jugo de limón, Limón, Llantén, Manzanilla, Menta, Nuez moscada, Ortiga, Papaya, Remolacha, Salvia, Tomillo, Zacate de limón.	Cola de caballo, Jugo de naranja, Naranja agrio, Ruda, Sorosí.	Wójcikowski, J., Boksa, J., & Daniel, W. A. (2010). Main contribution of the cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) to N-demethylation and 5-sulfoxidation of the phenothiazine neuroleptic chlorpromazine in human liver—A comparison with other phenothiazines. <i>Biochemical pharmacology</i> , 80(8), 1252-1259. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.06.045
Clozapina (Shnayder et al 2022). CYP1A2 y en menor proporción por CYP2D6, CYP3A4, and CYP2C19, CYP2C8, parcialmente por CYP2C9 Antipsicóticos	Ajo, Almendra, Aloe, Amapola, Aguacate, Canela, Cebolla, Cúrcuma, Diente de León, Fruta de Guayaba, Hojas de Guayaba, Hierba Buena, Hojas de Guanábana, Hombre Grande, Insulina, Jengibre, Limón (jugo), Llantaén, Menta, Manzanilla, Nuez Moscada, Ortiga, Papaya, Remolacha, Romero, Salvia, Tomillo, Zacate de Limón.	Cola de caballo, Jugo de naranja, Naranja agrio, Noni, Ruda, Sorosí	Shnayder, N. A., Abdyrakhmanova, A. K., & Nasyrova, R. F. (2022). Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. <i>Personalized Psychiatry and Neurology</i> , 2(1), 4-21. https://www.jpnp.ru/jour/article/view/36
Perfenazina (Shnayder et al 2022). CYP2D7, CYP2C8,	Almendro, Cebolla, Fruta de guayaba, Hojas de guayaba, Insulina, Llantén, Manzanilla,	Ruda, Sorosí	Shnayder, N. A., Abdyrakhmanova, A. K., & Nasyrova, R. F. (2022). Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic

CYP1A2 y de CYP2C18 Antipsicóticos	Menta, Nuez moscada, Papaya, Salvia, Tomillo.		testing. Personalized Psychiatry and Neurology, 2(1), 4-21. https://www.jpnp.ru/jour/article/view/36
Haloperidol (Shnayder et al 2022). CYP3A4, sustrato parcial de CYP1A2 y de CYP2C19 Antipsicóticos	Ajo, Almendra, Aloe, Amapola, Aguacate, Canela, Cebolla, Cúrcuma, Diente de león, Fruta de guayaba, Guacamole, Hierba buena, Hojas de guayaba, Hojas de guanábana, Hombre grande, Inulina, Jengibre, Jugo de limón, Limón, Llantén, Manzanilla, Menta, Nuez moscada, Ortiga, Papaya, Remolacha, Salvia, Tomillo, Zacate de limón.	Cola de caballo, Jugo de naranja, Naranja agrio, Ruda, Sorosí	Shnayder, N. A., Abdyrakhmanova, A. K., & Nasyrova, R. F. (2022). Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. Personalized Psychiatry and Neurology, 2(1), 4-21. https://www.jpnp.ru/jour/article/view/36
Levomepromazina (Shnayder et al 2022), Flufenazina (Shnayder et al 2022). CYP2D6 Antipsicóticos	Aloe, Canela, Cúrcuma, Llantén, Manzanilla, Menta, Tomillo	No se conocen	Shnayder, N. A., Abdyrakhmanova, A. K., & Nasyrova, R. F. (2022). Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. Personalized Psychiatry and Neurology, 2(1), 4-21. https://www.jpnp.ru/jour/article/view/36
Olanzapina (Carrascal-Laso et al., 2021). CYP1A2, CYP2D6 Antipsicóticos	Aguacate (fruta), Ajo, Almendro (hojas), Cebolla, Diente de león, Guayaba (hojas), Insulina, Jengibre, Llantén, Manzanilla, Menta, Naranja agrio (jugo), Nuez moscada, Papaya (hojas), Zacate de limón	Ruda, Sorosí	Carrascal-Laso, L., Isidoro-García, M., Ramos-Gallego, I., & Franco-Martín, M. A. (2021). Influence of the CYP450 Genetic Variation on the Treatment of Psychotic Disorders. Journal of Clinical Medicine, 10(18), 4275. https://doi.org/10.3390/jcm10184275
Risperidona (Shnayder et al 2022). CYP2D6/8 Antipsicóticos	Aloe, Canela, Cúrcuma, Llantén, Manzanilla, Menta, Tomillo	No se conocen	Shnayder, N. A., Abdyrakhmanova, A. K., & Nasyrova, R. F. (2022). Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. Personalized Psychiatry and Neurology, 2(1), 4-21. https://www.jpnp.ru/jour/article/view/36

<p>Clobazam (VanLandingham et al., 2020).</p> <p>CYP3A, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C19</p> <p>Ansiolítico</p>	<p>Ajo, Aguacate (fruta), Aloe vera, Amapola, Canela, Cúrcuma, Diente de león, Eucalipto, Guanábana (hojas), Guayaba (hojas), Hombre grande, Insulina, Jengibre, Limón (jugo), Linaza, Llantén, Manzanilla, Menta, Naranja (jugo), Naranja agrio (jugo), Noni, Nuez moscada, Orégano, Ortiga, Papaya (hojas), Remolacha, Romero, Salvia, Tomillo, Zacate de limón</p>	<p>Cola de caballo, Naranja (jugo), Ruda, Sorosí</p>	<p>VanLandingham, K. E., Crockett, J., Taylor, L., & Morrison, G. (2020). A phase 2, double-blind, placebo-controlled trial to investigate potential drug-drug interactions between cannabidiol and clobazam. <i>The Journal of Clinical Pharmacology</i>, 60(10), 1304-1313. DOI:10.1002/jcph.1634</p>
<p>Clonazepam (Zemanova et al., 2022), Midazolam (Darnaud et al 2023).</p> <p>CYP3A</p> <p>Ansiolíticos</p>	<p>Ajo, Aloe, Amapola, Cúrcuma, Guanábana (hoja), Guayaba (fruta y hojas), Hierba Buena, Hombre Grande, Insulina, Jengibre, Diente de león, Limón (jugo), Llantén, Menta, Ortiga, Papaya, Remolacha, Salvia, Tomillo</p>	<p>Cola de caballo, Naranja jugo</p>	<p>Zemanova, N., Anzenbacher, P., & Anzenbacherova, E. (2022). The role of cytochromes P450 in the metabolism of selected antidepressants and anxiolytics under psychological stress. <i>Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc</i>, 166(2). https://doi.org/10.5507/bp.2022.019</p>
<p>Diazepam (Zubiaur et al., 2022).</p> <p>CYP3A4 and CYP2C19</p> <p>Ansiolítico</p>	<p>Ajo, Aloe, Amapola, Canela, Cúrcuma, Guanábana (hoja), Guayaba (fruta y hojas), Hierba Buena, Hombre Grande, Insulina, Jengibre, Diente de león, Limón (jugo), Llantén, Menta, Ortiga, Papaya, Remolacha, Salvia, Tomillo</p>		<p>Zubiaur, P., Figueiredo-Tor, L., Villapalos-García, G., Soria-Chacartegui, P., Navares-Gómez, M., Novalbos, J., ... & Abad-Santos, F. (2022). Association between CYP2C19 and CYP2B6 phenotypes and the pharmacokinetics and safety of diazepam. <i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i>, 155, 113747. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113747</p>

Nota: Elaboración propia.

Tabla 6

Medicamentos dispensados por la CCSS para el tratamiento de depresión, ansiedad y psicosis que son afectados por las plantas medicinales más utilizadas por los costarricenses, a través de su efecto sobre las proteínas de transporte

Medicamentos para el Sistema Nervioso Central	Planta medicinal que inhibe la glicoproteína P	Planta medicinal que induce la glicoproteína P
<p>Antidepresivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Amitriptilina (Aabout et al 2017) ● Clomipramina (Schrickx, & Fink-Gremmels, 2014) ● Fluoxetina (Schrickx, & Fink-Gremmels, 2014) ● Imipramina (Díaz et al 2023) ● Sertralina (Huddart et al., 2020) ● Venlafaxina (Gareri et al., 2008) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ajo ● Aloe vera ● Diente de león 	<ul style="list-style-type: none"> ● Canela ● Cebolla ● Cúrcuma ● Guanábana (hojas) ● Guayaba (hojas) ● Jengibre ● Limón (jugo) ● Naranja (jugo) ● Naranjo agrio ● Nuez moscada ● Papaya (fruta) ● Remolacha ● Romero ● Salvia ● Sorosí
<p>Antipsicóticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Clorpromazina (Osipova & Shnayder, 2022). ● Clozapina (Moons et al 2011) ● Haloperidol (Geers et al 2020) ● Olanzapina (Xu et al., 2021) ● Risperidona (Geers et al 2020) 		
<p>Ansiolíticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● **Diazepam (Lim et al., 2008) ● Clobazam (Tolbert & Larsen, 2019). ● ***Lorazepam (Lim et al., 2008) 		
<p>Medicamentos que no son sustrato de la glicoproteína P</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Biperideno, no se conoce bien su metabolismo (Kaprinis et al., 2014). ● Hidroxazina (Conen et al., 2013) ● Lamotrigina es un sustrato del transportador ABCC2 (MRP2) (Mitra-Ghosh et al 2020). 		
<p>Fuentes bibliográficas sobre los medicamentos de sustrato de la glicoproteína P</p> <p>Aabout, A. Y., Chevanne, F., & Le Corre, P. (2007). Oral bioavailability and intestinal secretion of amitriptyline: Role of P-glycoprotein?. <i>International journal of pharmaceutics</i>, 330(1-2), 121-128. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.026</p>		

- Conen, S., Theunissen, E. L., Vermeeren, A., van Ruitenbeek, P., Stiers, P., Mehta, M. A., ... & Ramaekers, J. G. (2013). The role of P-glycoprotein in CNS antihistamine effects. *Psychopharmacology*, 229, 9-19. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3075-z>
- Díaz-Tufinio, C. A., Palma-Aguirre, J. A., & Gonzalez-Covarrubias, V. (2023). Pharmacogenetic Variants Associated with Fluoxetine Pharmacokinetics from a Bioequivalence Study in Healthy Subjects. *Journal of Personalized Medicine*, 13(9), 1352. <https://doi.org/10.3390/jpm13091352>
- Gareri, P., Fazio, P. D., Gallelli, L., Fazio, S. D., Davoli, A., Seminara, G., ... & Sarro, G. D. (2008). Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation. *Annals of Pharmacotherapy*, 42(3), 434-438. <https://www.iris.unicz.it/handle/20.500.12317/829>
- Geers, L. M., Pozhidaev, I. V., Ivanova, S. A., Freidin, M. B., Schmidt, A. F., Cohen, D., ... & Loonen, A. J. (2020). Association between 8 P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) gene polymorphisms and antipsychotic drug-induced hyperprolactinaemia. *British journal of clinical pharmacology*, 86(9), 1827-1835. DOI:10.1111/bcp.14288
- Huddart, R., Hicks, J. K., Ramsey, L. B., Strawn, J. R., Smith, D. M., Babilonia, M. B., ... & Klein, T. E. (2020). PharmGKB summary: sertraline pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and genomics*, 30(2), 26-33. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000392
- Kaprinis, S., Parlapani, E., Raikos, N., Goulas, A., & Karpouza, V. (2014). Psychotic episode associated with sertraline and drug-related delirium: a case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(4), 527-529. https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2014/08000/psychotic_episode_associated_with_sertraline_and.25.aspx
- Lim, S. A., Cordeiro-da-Silva, A., De Castro, B., & Gameiro, P. (2008). Benzodiazepine-mediated structural changes in the multidrug transporter P-glycoprotein: an intrinsic fluorescence quenching analysis. *Journal of membrane biology*, 223, 117-125. DOI: 10.1007/s00232-008-9117-5
- Moons, T., De Roo, M., Claes, S., & Dom, G. (2011). Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics*, 12(8), 1193-1211. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.55>
- Osipova, S. M., & Shnayder, N. A. (2022). Pharmacogenetic testing of antipsychotic transporter proteins: A case report in a 32-year-old woman with treatment-resistant schizophrenia. *Personalized Psychiatry and Neurology*, 2(1), 98-106. <https://www.jpnp.ru/jour/article/view/45>

Schrickx, J. A., & Fink-Gremmels, J. (2014). Inhibition of P-glycoprotein by psychotherapeutic drugs in a canine cell model. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 37(5), 515-517. <https://doi.org/10.1111/jvp.12111>

Xu, Y., Lu, J., Yao, B., Zhang, Y., Huang, S., Liu, J., ... & Wang, X. (2021). P-glycoprotein mediates the pharmacokinetic interaction of olanzapine with fluoxetine in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 431, 115735. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115735>

* También son inductores

** Podría ser sustrato

***No se indica explícitamente que es sustrato de la glicoproteína P

Nota: Elaboración propia.

Tabla 7

Información de artículos revisados para la determinación de factores psico-sociodemográficos que afectan el uso de plantas medicinales

País	*Nivel educativo	Fuente de aprendizaje	Costo	Creencias	Muestra	Cita
Costa Rica	S.D.	65% a través de la familia.	S.D.	Seguras de consumir (el 40% no quieren consumir medicamentos alopáticos que consideran riesgosos y solo 2% las consumen porque son más baratos)	129	Hernández-Salón & León-Chavez, 2023.
Ecuador	S.D.	S.D.	Costo Menor	S.D.	10	Orellana et al., 2021.
Haití	S.D.	97,5 a través de los padres	S.D.	S.D.	120	Thesnor et al., 2024
México: indígenas de Oaxaca	Menor educación	95% a través de la familia.	S.D.	S.D.	78 mujeres	Pascual-Mendoza et al., 2022.
México: comunidad Mazahua Otomí	S.D.	De padres a hijos	Costo Menor: ahorro en tratamientos de 10 - 50%.	S.D.	357 (277 jóvenes y 80 personas entre 40 a 60 años)	Zuñiga et a., 2023.
Perú	Menor educación	S.D.	Costo Menor: poca accesibilidad a la atención en postas médicas, no contar con un seguro de salud, o la falta de medios económicos para solventar	S.D.	83	(Hernoza & Solange, 2023.

			gastos para su Medicación)			
Perú	S.D.	98 % a través de la familia.	S.D.	S.D.	55	Meléndez, 2023.

Artículos revisados que no contenían una asociación entre las variables estudiadas y el uso de plantas medicinales:

Copa Turpo, L. A. (2020). Patrones de uso de Plantas Medicinales en usuarios del Hospital Carlos Monge Medrano Juliaca-Puno. 2017. Perú. Tesis de Maestría.

Chávez Romero, A. Y. (2024). Uso de plantas medicinales durante el embarazo en puérperas atendidas en el Hospital Materno Infantil Carlos Showing Ferrari, 2023. Perú. Tesis de Licenciatura.

Courric, E., Brinvilier, D., Couderc, P., Ponce-Mora, A., Ménil-Mamert, V., Sylvestre, M., ... & Cebrian-Torrejón, G. (2023). Medicinal plants and plant-based remedies in Grande-Terre: an ethnopharmacological approach. *Plants*, 12(3), 654. <https://doi.org/10.3390/plants12030654>

Dantas, J. I. M., Nascimento, A. L. B., Silva, T. C., Albuquerque, U. P., & de Lima Araújo, E. (2024). Investigating the dynamics of cultural mutations in local medicinal plant use in NE Brazil. *Ethnobotany Research and Applications*, 28, 1-14. <http://dx.doi.org/10.32859/era.28.16.1-14>

Fernandez Mullo, C. L., & Paucar Aguachela, T. A. (2023). Saberes ancestrales y medicina tradicional en EDAS e IRAS. Centro de salud Cachisagua. Enero-abril 2023 (Bachelor's thesis, Universidad Estatal de Bolívar. Facultad de Ciencias de la Salud y del Ser Humano. Carrera de Enfermería).

Galvão, M. N., Villas Bôas, G. D. K., Machado, M., Silva, M. F. O. D., & Boscolo, O. H. (2021). Ethnobotany applied to the selection of medicinal plants for agroecological crops in rural communities in the Southern End of Bahia, Brazil. <http://dx.doi.org/10.32712/2446-4775.2021.1091>

Marín González, M. J. Caracterización etnobotánica de plantas medicinales utilizadas por familias campesinas del municipio de alpujarra en el departamento del Tolima. Colombia. Tesis de Licenciatura.

Mostacero-León, J., Gonzales-Sarmiento, C. F., Anthony, J., Taramona-Ruiz, L., & Mendoza-Rodríguez, R. A. (2020). Flora medicinal empleada en el tratamiento de enfermedades padecidas por el poblador del distrito de Trujillo, Perú. *Tayacaja*, 3(1). <https://doi.org/10.46908/rict.v3i1.76>

Rojas Tecsi, H. M. (2024). Uso de plantas medicinales por agentes comunitarios de salud del distrito de Yanatile, Calca-Cusco, 2023. Perú. Tesis de Licenciatura.

Segura Palacio, C., González Lozano, E. E., & Cerchar Amaya, R. F. (2023). Caracterización de las plantas medicinales y sus usos terapéuticos y culturales Municipio de Hatonuevo-La Guajira. Colombia. Tesis de Licenciatura.

Wissmann, B., Franzoni, L., Campos, C. A. M., Vargas, T. G., Ziulkoski, A. L., & Suyenaga, E. S. (2022). Patients' perception and use of medicinal plants for chronic disease in a community from Rio Grande do Sul Percepção dos pacientes e uso de plantas medicinais para doenças crônicas em comunidade do Rio Grande do Sul. *Brazilian Journal of Development*, 8(5), 39589-39608. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n5-447>

Nota: Elaboración propia.