

Uso de preparados a base de especies vegetales medicinales en niños

M.J. Galiano Segovia¹, J.M. Moreno Villares²

¹Centro de Salud Panaderas. Fuenlabrada (Madrid). ²Unidad de Nutrición Clínica. Hospital «12 de Octubre». Madrid

Resumen

El uso de remedios a base de plantas medicinales se ha hecho muy popular en todo el mundo. Muchos pacientes pediátricos, en especial niños con enfermedades crónicas o recurrentes, usan este tipo de preparados. Sin embargo, algunos de estos productos pueden tener efectos secundarios o interactuar con los fármacos convencionales. Los niños son especialmente susceptibles a estas interacciones por sus características fisiológicas. Por tanto, es importante que el pediatra sepa hablar abiertamente con las familias de sus pacientes sobre el uso de plantas medicinales. Además, deben estar familiarizados con los fundamentos de su uso y conocer sobre todo los aspectos relacionados con su seguridad y eficacia. En este artículo se revisan los principios que deben regir estos conocimientos sobre plantas medicinales.

Palabras clave

Plantas, suplementos dietéticos, plantas medicinales en niños, medicina complementaria y alternativa

Abstract

Title: Herbal medicine in children

The use of herbal medicine has become increasingly popular throughout the world. Many pediatric patients, especially those with chronic or recurrent conditions, consume botanical remedies. Some of these agents may have side effects or may interact with drugs. Children are potentially more vulnerable to such interactions.

Thus, pediatricians must speak openly with their patients and their families about the use of dietary supplements, especially herbal remedies. They should also become familiar with evidence-based resources concerning these remedies, especially with regard to their safety and efficacy. This article reviews principles that clinicians should keep in mind when discussing the use of herbal remedies with parents.

Keywords

Herbs, dietary supplements, pediatrics, complementary medicine, alternative medicine

Introducción

El uso de plantas medicinales como una forma de tratamiento médico alternativo goza de un creciente número de adeptos tanto en Europa como en Estados Unidos¹. En una encuesta realizada en este último país en 1997, se estimaba que el 12,1% de la población adulta había usado plantas medicinales en el año anterior; un 15% de ellos por recomendación de un naturópata². El empleo de estos productos está también muy extendido en Europa, aunque de modo diferente según los países. Se estima que el gasto en Europa en estos productos alcanzó la cifra de 5.000 millones de dólares en el año 2003³, reembolsado en parte por alguno de los servicios de salud, como es el caso de Francia y Alemania. Según datos de la Asociación Española de Fabricantes de Preparados Alimenticios Especiales, Dietéticos y Plantas Medicinales, sólo en España, las empresas dedicadas a comercializar estos productos facturan 600 millones de euros al año⁴. Varios estudios en España confirman el consumo creciente de estos productos^{5,6}. Detrás del auge en su empleo subyace la creencia de que es posible conseguir la curación de enfermedades con remedios naturales baratos producidos con unas técnicas muy sencillas. Asimismo,

se considera que los productos «naturales» son seguros y relativamente inofensivos y, por tanto, las preparaciones hechas con plantas medicinales no pueden causar efectos indeseados.

Regulación

A raíz de la aparición de algunos efectos tóxicos y de comprobar que pueden interactuar con fármacos convencionales, desde diversas instancias profesionales se ha recomendado mejorar el conocimiento y extremar la vigilancia sobre estos productos. Esta recomendación choca con la distinta valoración legal que tienen en cada país. Así, mientras que Francia y Alemania tienen un registro simplificado, otros países como el Reino Unido, exigen las mismas condiciones que para los fármacos convencionales, es decir, demostrar su eficacia y seguridad mediante ensayos clínicos antes de ser autorizados. En Estados Unidos las plantas medicinales pasaron a considerarse suplementos dietéticos en 1994, lo que implica que no precisan la autorización de las autoridades sanitarias⁷. La Comisión Europea ha publicado en marzo de 2004 una directiva sobre «medicamentos

tradicionales basados en plantas», en la que se establece un procedimiento especial y simplificado para su registro y comercialización. En esta directiva se detalla que, para su aprobación, es suficiente demostrar, mediante referencias bibliográficas o informes del experto, el uso medicinal del producto durante al menos 30 años (tabla 1). También se indica la creación de una comisión especial sobre productos a partir de hierbas medicinales dentro de la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales. Algunos expertos han manifestado serias objeciones a esta directiva ya que puede generar confusión entre médicos y pacientes al considerar como medicamentos algunas plantas medicinales, y eximiéndoles de la demostración de eficacia y seguridad según los estándares habituales para los medicamentos^{8,9}. A la espera de una normativa española basada en la directiva europea citada, hasta la fecha, hay productos considerados «medicamentos basados en plantas» con autorización como tales por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de venta exclusiva en farmacias y con indicación terapéutica. Existen también productos de origen vegetal que no son medicamentos, aunque vengan presentados y envasados con un aspecto similar y, finalmente, encontramos plantas medicinales a granel que se venden en herbolarios o incluso de forma ambulante. La Orden de 3 de octubre de 1973, aún vigente, lista las especies vegetales que están exentas de registro y son de venta libre, como es el caso de la manzanilla, el poleo, el té o la tila, y establece que el resto de preparados deberán estar inscritos en un registro de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios¹⁰. El 6 de febrero de 2004 se publicó en el *Boletín Oficial del Estado* la lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad¹¹.

Calidad de los productos a base de plantas medicinales

Ante la ausencia de datos sobre su eficacia, es preciso garantizar la calidad de estos productos, pues constituye un determinante crítico sobre su seguridad. Los productos que contienen plantas medicinales deben garantizar la ausencia de contaminantes y adulterantes, como microorganismos, pesticidas, metales pesados o incluso fármacos¹².

Un ejemplo claro lo constituye el caso del anís estrellado que ocurrió en España en el año 2001. El anís estrellado (*Illicium verum*) se ha utilizado de forma tradicional como eupéptico, carminativo y antiespasmódico. Se conoce también como badiana china y está incluido en el listado de productos a base de especies vegetales medicinales que no precisa registro especial (OM de 3 de octubre de 1973). El anetol, su principio activo, puede tener efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central cuando se consume en dosis elevadas. En el año 2001 se informó en nuestro país de una serie de niños, menores de 3 meses, que presentaron sintomatología digestiva y neurológica asociada al consumo de anís estrellado¹³. En el estudio toxicológico se demostró que el anís estrellado estaba contaminado con *Illicium anisatum*, una especie tóxica, sin propieda-

TABLA 1

Requisitos de la Comisión Europea para la inclusión de productos a base de plantas medicinales en el registro

- Deben contener exclusivamente uno o más ingredientes cuyo origen sea vegetal
- Pueden incorporar vitaminas o minerales sólo si se ha demostrado su seguridad y su acción es complementaria a la de las plantas
- Su indicación no precisa la supervisión diagnóstica o terapéutica de un médico
- Debe contener información sobre su concentración y dosificación, y su administración sólo puede ser oral, tópica o inhalada
- Es suficiente que su uso tradicional confirme que no sean perjudiciales para la salud
- Que sus efectos farmacológicos sean plausibles
- Deben haber sido empleados en la práctica clínica durante más de 30 años, 15 al menos en la Unión Europea

des medicinales, con alto contenido en anisatinas (antagonistas del ácido gammaminobutírico)¹⁴. Estos hallazgos llevaron al Ministerio de Sanidad y Consumo a retirar los productos a base de anís estrellado en octubre de 2001. La Comisión Europea dictó una resolución en febrero de 2002 en la que se extremaban las medidas para garantizar la importación de anís estrellado libre de contaminación con otras especies de *Illicium*¹⁵.

Debe garantizarse también la calidad de la información del producto y ésta debe incluir datos sobre el fabricante, la composición del producto, la caducidad y su uso correcto y seguro.

Los profesionales de la salud deben conocer los fundamentos de estos remedios alternativos, así como las características principales de los productos más habitualmente empleados. Como ejemplo, la Asociación Americana de Dietistas elaboró en 2002 unas «Guías sobre las recomendaciones y la venta de suplementos dietéticos», al tiempo que creó un Grupo de Trabajo al respecto^{16,17}.

Seguridad

Contrariamente a lo que mucha gente cree, los remedios basados en plantas medicinales pueden tener efectos secundarios graves, directamente o porque interaccionen con fármacos convencionales. Pero, además, puede ocurrir que, al usar uno de estos remedios, dejen de usarse, se sustituyan o se retrasen tratamientos convencionales efectivos¹⁸. El uso durante años de un remedio de este tipo no garantiza la ausencia de efectos secundarios, ya sea por el uso prolongado o porque algunos efectos, por ejemplo embriotóxicos o carcinógenos, no sean fáciles de reconocer. La ausencia de estudios sistemáticos para evaluar su seguridad sólo permite reconocer los riesgos evidentes, muy frecuentes y de aparición inmediata. Pueden aparecer efectos cardiotoxicos, como ocurre con productos ricos en glucósidos cardioactivos o en colchicina; hepatotóxicos,

como ocurrió en el reciente caso del té verde empleado en dietas de adelgazamiento y que obligó a la retirada de una especialidad farmacéutica¹⁹; neurotóxicos, como la raíz de la aconita o la semilla o la hoja del *Ginkgo* o la *nux vomica*; nefrotóxicos, etc. (una lista ampliada puede encontrarse en el National Auxiliary Publications Service [NAPS], documento n.º 05609, o en las monografías sobre plantas medicinales de la Agencia Alemana del Medicamento, las de la European Scientific Cooperative on Phytotherapy o las de la Organización Mundial de la Salud²⁰).

Pero, sin duda, el capítulo más amplio lo constituyen las interacciones con medicamentos. Algunas interacciones se deben a la alteración de la farmacodinamia del producto, como

ocurre cuando afectan al tránsito intestinal y disminuyen la absorción de determinados medicamentos, y otras veces por actuar como inductores enzimáticos (tabla 2)²¹.

Uso en niños

El uso de suplementos dietéticos en niños también se ha incrementado²²⁻²⁵, hasta el punto de que las autoridades sanitarias norteamericanas han elaborado estrategias específicas al respecto²⁶.

Los padres administran plantas medicinales a sus hijos, por lo general, para una gran variedad de enfermedades poco importantes: resfriados, pérdidas de apetito, cansancio... Pero

TABLA 2

Interacciones más relevantes entre plantas medicinales y medicamentos

Planta	Fármaco con el que interacciona	Comentarios
Ajo común (<i>Allium sativum</i>)	Anticoagulantes orales Ritonavir, saquinavir	Aumenta el INR Disminuye niveles en sangre Efectos gastrointestinales
Cáscara sagrada (<i>Rhamnus purshiana</i>)	Interfiere con la absorción de varios fármacos	Efecto laxante
Gingseg (<i>Panax Gingseng</i> spp.)	Anticoagulantes orales Fenelzina	Reducción del INR Manía
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Anticoagulantes orales Antiagregantes orales	Sangrado
Goma guar (<i>Cyamopsis tetragonolobus</i>)	Metformina Glibenclamida	Disminuye el efecto antidiabético
Guindilla (<i>Capsicum</i> spp.)	IECA Teofilina	Inducción de tos Aumenta la absorción y la biodisponibilidad
Hierba del Espíritu Santo. Angélica (<i>Angelica sinensis</i>)	Anticoagulantes orales	Aumenta el INR
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Inhibidores de la recaptación de serotonina Paroxetina Amitriptilina Digoxina Antirretrovirales Simvastatina Midazolam Teofilina Ciclosporina, tacrolimus Anticonceptivos orales Anticoagulantes orales	Síndrome serotoninérgico Somnolencia Disminuye los niveles por aumentar su metabolismo (inductor CYP 3A4)
Nuez de Betel (<i>Areca catechu</i>)	Flupentixol, prociclidina, flufenazina Prednisona, salbutamol	Temblor, bradicinesia, rigidez Mal control del asma
Plántago ovata	Litio Calcio Hierro Vitamina B ₁₂ Glucósidos cardiotónicos Derivados cumarínicos	Reduce las concentraciones plasmáticas
Regaliz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	Corticosteroides Anticonceptivos orales	Aumenta la concentración plasmática Hipertensión, edema, hipopotasemia
Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)	Depresores del SNC	Potencia su acción

INR: cociente internacional normalizado; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; SNC: sistema nervioso central.

donde su uso es especialmente prevalente es en niños con enfermedades crónicas²⁷, sobre todo en aquéllas con peor pronóstico o en las que el número de tratamientos convencionales es limitado²⁸.

En una encuesta realizada entre 505 familias con niños con enfermedades crónicas seguidos en una consulta de especialidades en Salt Lake City, Utah, Estados Unidos, se encontró que alrededor del 15% usaba plantas medicinales. Los pacientes padecían asma, fibrosis quística, diabetes, cáncer, convulsiones, enfermedades reumatológicas, trastornos del comportamiento o eran receptores de un trasplante renal o hepático. El uso de estos productos fue más elevado en niños con fibrosis quística, tumores sólidos y receptores de trasplante hepático. Sólo el 20% de sus médicos conocía que sus pacientes estaban tomando estos remedios²⁹. Otra encuesta efectuada en Montreal diez años antes encontró que el 11% de los niños que acudían a una consulta externa de especialidades usaba medicinas al-

ternativas o complementarias³⁰. Un grupo de creciente interés lo constituye el de los adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria. Alrededor de un 40% de los adolescentes que los padecen usan productos de herbolario, generalmente para disminuir el apetito, perder peso o inducirse el vómito³¹. Otros jóvenes los emplean con el objetivo de encontrarse más fuertes o como estimulantes naturales.

En la tabla 3 se describen las hierbas medicinales usadas en niños sobre las que existen estudios de seguridad y eficacia³². Aunque algunos de estos productos pudieran tener beneficios para la salud, los datos sobre su seguridad y eficacia son limitados, desconocemos sus repercusiones sobre el crecimiento y el desarrollo, y existe la posibilidad, ya comentada, de que se produzcan interacciones con fármacos convencionales. Los niños, además, difieren de los adultos en la absorción, distribución, metabolización y excreción de algunas sustancias. Los lactantes y niños pequeños son fisiológicamente más vulnera-

TABLA 3

Estudios clínicos sobre plantas medicinales usadas en niños

Planta	Acción sobre la salud	Estudios clínicos en niños
<i>Andrographis paniculata</i>	Tratamiento y prevención del resfriado común	RCT en 104 niños que recibían 200 mg del extracto o placebo durante 3 meses. Disminución del 32% de resfriados en el grupo de tratamiento al tercer mes ³⁵
Arándano (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	Prevención y tratamiento de las ITU	Estudio cruzado de distribución aleatoria sobre la eficacia de 15 mL/kg/día de zumo de arándanos (concentración del 30%) en la profilaxis de ITU en 40 niños con vejiga neurogénica. Duración: 6 meses. Sin diferencias con el placebo (agua) ³⁶ RCT cruzado en 15 niños con vejiga neurogénica. Administración de 300 mL de zumo de arándanos durante 3 meses: sin diferencias ³⁷
Equinácea (<i>Echinacea</i>)	Prevención y tratamiento del resfriado común y de infecciones respiratorias de vías altas	1.332 niños en un estudio observacional recibieron tratamiento con un jarabe a base de <i>E. purpurea</i> : mejoría de los síntomas y acortamiento de la duración de la enfermedad ³⁸ RCT en 424 niños que reciben 7,5-10 mL/día de jarabe durante un cuadro de catarro común: sin diferencias respecto al placebo ³⁹
Prímula (<i>Oenothera biennis</i>)	Rico en GLA Tratamiento de eccema atópico, mastalgia, síndrome premenstrual, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de fatiga crónica y neuropatía diabética	RCT en 58 niños con dermatitis atópica, reciben 2-3 g/día de aceite, 16 semanas: sin diferencia respecto al placebo (aceite de girasol) ⁴⁰ RCT en 51 niños 0,5 g/kg/día de aceite frente a placebo frente a 0,25 g/kg/día de aceite Duración: 16 semanas: mejoría de los síntomas clínicos en los que recibieron el aceite ⁴¹
	Tratamiento de hiperactividad con déficit de atención	RCT en 31 niños, 4 semanas de tratamiento: mejoría en las escalas de realización de tareas y en las escalas de puntuación, pero no en otros tests de rendimiento o de conducta ⁴²
	Diabetes mellitus	Estudio cruzado, aleatorizado en 18 niños (anfetamina/aceite/placebo): resultados contradictorios ⁴³ RCT en 11 niños, aceite frente a placebo durante 4 meses: cambios en los niveles de ácidos grasos esenciales y prostaglandinas en diabéticos ⁴⁴
Ajo (<i>Allium sativum</i>)	Prevención de hiperlipidemia y enfermedad coronaria	RCT en 30 niños con hiperlipidemia familiar 300 mg/3 veces al día, 8 semanas: sin efectos en los niveles de colesterol ⁴⁵
Hiedra (<i>Hedera helix</i>)*	Tratamiento sintomático del resfriado común e infecciones de las vías respiratorias altas	RCT cruzado en 24 niños con asma a quienes se administró 35 mg de extracto de hiedra durante 3 a 4 semanas: mejoría clínica significativa ⁴⁶ . Un estudio poscomercialización en 1.350 niños confirmó estos resultados ⁴⁷
Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)	Tratamiento del insomnio y la ansiedad	RCT cruzado en 5 niños con déficits intelectuales y problemas de sueño. Dos semanas de tratamiento con 20 mg/kg de extracto de valeriana: mejoría de la duración y calidad del sueño nocturno ⁴⁸

RCT: ensayo clínico aleatorizado; ITU: infección del tracto urinario; GLA: ácido gammalinolénico.

*Incluida en el listado de productos cuya venta al público queda prohibida o restringida por su toxicidad (OM de 28 de enero de 2004).

bles a algunos efectos secundarios de las plantas medicinales que los adultos.

Considerando el uso extendido y creciente de las medicinas complementarias y alternativas, entre ellas el uso de plantas medicinales, los pediatras deberíamos tener algunos conocimientos básicos sobre sus fundamentos y acciones^{33,34}.

Bibliografía

1. Kessler R, Davis R, Foster D, Van Rompay M, Walters E, Wilkey S, et al. Long-term trends in the use of complementary and alternative therapies in the United States. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 262-268.
2. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA.* 1998; 280: 1.569-1.575.
3. De Smet PAGM. Herbal medicine in Europe. Relaxing regulatory standards. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1.176-1.178.
4. <http://www.afepadi.org> (consultado el 25 de agosto de 2005).
5. Sanfélix Genovés J, Palop Larrea V, Rubio Gomis E, Martínez Mir I. Consumo de hierbas medicinales y medicamentos. *Aten Primaria.* 2001; 28: 311-314.
6. López García A, Cabrera García L, Saldaña Valderas M, Ruiz Antorán B, Avendaño Solá C. Consumo de medicamentos alternativos en los pacientes que ingresan en el Hospital Universitario Puerta de Hierro. XVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Pamplona, octubre de 2002.
7. Dietary Supplement Health and Education Act. PL 103-417 (1994).
8. Serrano Ruiz A, Cabrera García L, Saldaña Valderas M, Ruiz Antorán B, Avendaño Solá C. Riesgos de las plantas medicinales en uso concomitante con medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2003; 27: 161-167.
9. Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine. The risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med.* 1998; 339: 839-841.
10. Orden de 3 de octubre de 1973 por la que se establece el registro para preparados basándose en especies vegetales medicinales. BOE núm. 247, de 15 de octubre de 1973 (RCL, 1973, 1862).
11. Orden SCO/190/2004 de 28 de enero, por la que se establece la lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad. BOE núm 32, de 6 de febrero 2004; 5.061-5.065.
12. De Smet PAGM. Toxicological outlook on the quality assurance of herbal remedies. En: De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF, eds. *Adverse effects of herbal drugs.* Vol 1. Berlín: Springer-Verlag, 1992; 1-72.
13. Guerrero Fernández J, Tagarro García A, Valle Sánchez A, García García S. Nueve casos de intoxicación por anís estrellado. *Rev Esp Pediatr.* 2002; 58: 11-14.
14. Garzo Fernández C, Gómez Pintado P, Barrasa Blanco A, Martínez Arrieta R, Ramírez Fernández R, Ramón Rosa F. Casos de enfermedad de sintomatología neurológica asociados al consumo de anís estrellado empleado como carminativo. *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 290-294.
15. Decisión de la Comisión de 1 de febrero de 2002 relativa al establecimiento de condiciones especiales para la importación de anís estrellado procedente de terceros países. Boletín Oficial de las Comunidades Europeas, 220/75/CE L33/31-4.
16. Thomson C, Diekman C, Fragakis A, Meerschaert C, Holler H, Devlin C. Guidelines regarding the recommendations and sale of dietary supplements. *J Am Diet Assoc.* 2002; 102: 1.158-1.164.
17. Touger-Decker R, Thomson CA. Complementary and alternative medicine: competencies for dietetics professionals. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103: 1.465-1.469.
18. De Smet PAGM. Health risks of herbal remedies. *Drug Saf.* 1995; 13: 81-93.
19. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento: Suspensión de la comercialización de la especialidad farmacéutica Exolise®: extracto etanólico de *Camelia sinensis* (té verde), 2003/03.
20. http://www.who.int/topics/plants_medicinal/es (consultado el 25 de agosto de 2005).
21. De Smet PAGM. Herbal remedies. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2.046-2.056.
22. Armishaw J, Grant CC. Use of complementary treatment by those hospitalized with acute illness. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 133-137.
23. Sawni-Sikand A, Schubiner H, Thomas RL. Use of complementary/alternative therapies among children in primary care pediatrics. *Ambul Pediatr.* 2002; 2: 99-103.
24. Madsen H, Andersen S, Nielsen RG, Dolmer BS, Host A, Damkier A. Use of complementary/alternative medicine among paediatric patients. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 334-341.
25. Pitetti R, Singh S, Hornyak D, García SE, Herr S. Complementary and alternative medicine use in children. *Pediatr Emerg Care.* 2001; 17: 165-169.
26. Raiten DJ, Picciano MF, Coates P. Dietary supplement use in children: who, what, why, and where do we go from here? Executive summary. *Nutrition Today.* 2002; 37: 118-120.
27. American Academy of Pediatrics, Committee on children with disabilities. Counseling families who choose complementary and alternative medicine for their child with chronic illness or disability. *Pediatrics.* 2001; 107: 598-601.
28. Gardiner P, Kemper KJ. Herbs in pediatric and adolescent medicine. *Pediatr Rev.* 2000; 21: 44-57.
29. Ball SD, Kertesz D, Moyer-Milieur J. Dietary supplement use is prevalent among children with a chronic illness. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 78-84.
30. Spiegelblatt L, Laine-Ammara G, Pless IB, Guyver A. The use of alternative medicine by children. *Pediatrics.* 1994; 94: 811-814.
31. Trizgazis L, Tennankore D, Vohra S, Katzman DK. The use of herbal remedies by adolescents with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2004; 35: 223-228.
32. Hrstinger A, Dietz B, Bauer R, Sagraves R, Mahady G. Is there clinical evidence supporting the use of botanical dietary supplements in children? *J Pediatr.* 2005; 146: 311-317.
33. Wolf AD. Herbal remedies and children: do they work? Are they harmful? *Pediatrics.* 2003; 112: 240-246.
34. Tomassoni AJ, Simone K. Herbal medicines for children: an illusion of safety? *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13: 162-169.
35. Cáceres DD, Hancke JL, Burgs RA. Prevention of common colds with *Andropogon paniculata* dried extract: a pilot double blind study. *Phytomedicine.* 1997; 4: 101-104.
36. Foda M, Middlebrook P, Gatfield CT, Potvin G, Wells G, Schillinger JF. Efficacy of cranberry in prevention of urinary tract infection in a susceptible pediatric population. *Can J Urol.* 1995; 2: 98-102.
37. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr.* 1999; 135: 698-702.

38. Götte K, Roschke I. Unterstützende Behandlung von akuten Atemwegsinfekten bei Kindern mit rezidivierenden Infekten im Bereich der oberen Atemwege. *Prakt Pädistrie*. 2001; 111: 95-99.
39. Taylor JA, Weber W, Standish L, Quinn H, Goesling J, McGann M, et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 2.824-2.830.
40. Hederos CA, Berg A. Epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma. *Arch Dis Child*. 1996; 75: 494-497.
41. Biagi PL, Bordonni A, Hrelia S, Celadon M, Ricci GP, Canella V, et al. The effect of gamma-linoleic acid on clinical status, red cell fatty acid composition and membrane microviscosity in infants with atopic dermatitis. *Drugs Exp Clin Res*. 1994; 20: 77-84.
42. Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol*. 1987; 15: 75-90.
43. Arnold LE, Kleykamp D, Votolato NA. Gamma-linoleic acid for attention-deficit-hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biol Psychiatry*. 1989; 25: 222-228.
44. Ariska M, Ariska O, Yamashiro Y. Fatty acid and prostaglandin metabolism in children with diabetes mellitus (II): the effect of evening primrose oil supplementation on serum fatty acid and plasma prostaglandin levels. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1991; 43: 197-201.
45. McCrindle BW, Helden E, Conner WT. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152: 1.089-1.094.
46. Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Therapie des asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextract. *Münchener Medizinische Wochenschrift*. 1998; 140: 26-40.
47. Hecker M. Treatment of chronic bronchitis with ivy leaf special extract-multicenter post-marketing surveillance study in 1,350 patients. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2002; 9: 77-84.
48. Francis AJ, Dempster RJ. Effect of valerian, *Valeriana edulis*, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: randomized trial. *Phytomedicine*. 2002; 4: 272-279.