

Interacción entre fármacos y plantas medicinales

Interaction between medicines and medicinal plants

J.C. Tres

RESUMEN

En los últimos años, el consumo de plantas medicinales ha experimentado un notable incremento en la sociedad española. Esto ha podido ser debido a que en algunos casos, se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de determinadas patologías y a la percepción, errónea, de la inocuidad de estos productos.

Las plantas medicinales se comportan como verdaderos fármacos ya que las sustancias químicas que las componen pueden tener una actividad biológica en humanos. Por esta razón, la administración conjunta con "fármacos convencionales" puede producir variaciones en la magnitud de su efecto. Este tipo de interacciones, al igual que las producidas entre dos o más fármacos pueden producirse por mecanismos farmacocinéticos, si afectan a procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción o farmacodinámicos, si afectan al resultado de su acción farmacológica.

En la literatura médica son escasos los artículos y notificaciones de casos sobre los efectos adversos e interacciones que afectan a las plantas medicinales, lo que probablemente refleja una infranotificación de estos fenómenos. Si a esto añadimos la falta de datos experimentales y de estudios controlados, la percepción de su prevalencia es difícil o casi imposible.

Este trabajo expone, ordenados según se explica más adelante, los hallazgos de una exhaustiva revisión de la literatura médica con el fin de que el lector conozca su existencia, sin entrar en otras consideraciones, como por ejemplo el grado de evidencia, que serán sujeto de próximos trabajos.

Palabras clave. Plantas medicinales. Fitoterapia. Interacciones. Interacciones con fármacos.

An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (2): 233-252.

Centro de Farmacovigilancia de Navarra.
Aceptado para su publicación el 13 de marzo de 2006.

ABSTRACT

In recent years there has been a notable increase in the consumption of medicinal plants in Spanish society. This might be due to the fact that in some cases they have shown themselves to be efficient in treating certain pathologies and to the erroneous perception that these products are innocuous.

Medicinal plants behave as authentic medicines since the chemical substances of which they are formed can have a biological activity in humans. For this reason, their joint administration with "conventional medicines" can produce variations in the magnitude of the effect. This type of interaction, just like those produced between two or more medicines, can produce pharmacokinetic mechanisms if they affect the processes of absorption, distribution, metabolism and excretion, or pharmacodynamic mechanisms if they affect the result of the pharmacological action.

In the medical literature there are few articles and notifications of cases concerning the adverse effects and interactions that affect medicinal plants, which probably reflects an under-notification of these phenomena. If we add to this the lack of experimental data and controlled studies, perception of their prevalence is difficult or nearly impossible.

This article sets out, in an order that will be explained later, the findings of an exhaustive review of the medical literature with the aim of making its existence known to the reader, without going into other considerations, such as the degree of evidence for example, which will be the subject of forthcoming articles.

Key words. Medicinal plants. Herbal medicine. Interactions. Interactions with medicines.

Correspondencia:
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: jtresbel@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

El consumo de plantas medicinales (hierbas medicinales) o fitoterapia constituye uno de los capítulos más importantes dentro del variado mundo de la medicina alternativa y complementaria. En la práctica supone un segmento no controlado de la terapia farmacológica, dada la posibilidad de efectos terapéuticos, tóxicos o interacciones que pueden causar los principios activos de las plantas y porque su utilización ha crecido espectacularmente en los países desarrollados¹⁻³.

En España, podemos hacernos una idea del consumo de plantas medicinales a través de los resultados publicados tras realizar encuestas a pacientes en el ámbito de atención primaria, donde el 19,6% de los pacientes reconoce su consumo⁴; consultas externas de digestivo, en donde un 34,7% de las personas encuestadas había consumido alguna vez plantas medicinales⁵; y en las consultas preanestésicas, con un 35,73% de los pacientes consumiendo algún tipo de planta medicinal⁶. Esto ha sido debido, en gran parte, a la creencia, en algunos casos demostrada con estudios clínicos, de que algunas plantas como el ajo o el ginkgo pueden ser beneficiosas en el tratamiento de alteraciones cardiovasculares, el hipérico es eficaz en el tratamiento de la depresión no grave, y a la errónea percepción de la inocuidad de estos productos.

Con el reconocimiento de estos beneficios aparece el reconocimiento del riesgo, cuyo conocimiento se ve dificultado porque las plantas, crudas o extractadas pueden contener mezclas complejas de sustancias químicas orgánicas que incluyen: ácidos grasos, esteroides, alcaloides, flavonoides, glicósidos, saponinas, taninos y terpenos. Cualquiera de los componentes mencionados puede tener una actividad biológica en humanos. Además, el procesamiento de estas plantas utilizando medios físicos como calentamiento o hervido puede alterar la actividad farmacológica de los constituyentes orgánicos, que también pueden verse afectados en su concentración dependiendo de factores ambientales de cultivo o localización como características del suelo, humedad y temperatura ambiente, altitud, etc. y de la

parte del vegetal utilizado (hojas, tallos, flores, raíces, semillas).

Por su actividad farmacológica las plantas medicinales podrían interactuar con fármacos convencionales. Los mecanismos por los que se producen son complejos y, a menudo, hay más de uno implicado. Pueden dividirse en farmacocinéticos o farmacodinámicos, si afectan a procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, o si afectan al sitio de acción o su acción farmacológica.

La mayoría de las interacciones entre plantas y fármacos que afectan a la *absorción* lo hacen reduciendo los niveles del fármaco, bien sea por alteración del pH digestivo, afectando la motilidad o por la formación de complejos no absorbibles. El desplazamiento de fármacos unidos a proteínas incrementa los valores de fármaco libre, afectando a la *distribución* en tejidos, siendo de particular importancia en grupos farmacológicos como antiepilépticos, aunque no se han notificado casos clínicos. El *metabolismo* de fármacos es el mecanismo más importante de interacciones y una buena muestra de ello son los fármacos que ven afectados sus niveles cuando se administran conjuntamente con hipérico, un inductor del citocromo P450.

Pacientes con afecciones renales pueden acumular fármacos que se eliminan por excreción renal y plantas con propiedades diuréticas supuestamente acelerarían la excreción, al igual que las que pueden alterar el pH urinario podrían influir en las concentraciones urinarias de fármacos que son ácidos o bases débiles.

Las interacciones *farmacodinámicas* resultan de efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos entre fármacos y plantas con las mismas propiedades farmacológicas. Por ejemplo, plantas con propiedades sedantes, anticoagulantes o hipotensoras podrían incrementar la acción de fármacos con estas características. Aunque la importancia clínica de estas potenciales interacciones todavía no se ha establecido, sí hay varias notificaciones de síndrome serotoninérgico relacionado con antidepresivos e hipérico.

Este artículo aborda las interacciones entre fármacos y plantas medicinales ordenando, tanto las revisiones como las notas

y casos clínicos que hemos obtenido tras examinar la literatura, en grupos terapéuticos farmacológicos con los consiguientes fármacos más relevantes. Las primeras líneas del texto de cada apartado recogen los datos o casos más contrastados. Finalmente y para hacer más amena la consulta y divulgación hemos elaborado unas tablas que resumen el texto de los principales grupos terapéuticos farmacológicos (Tablas 1-7) y otra más extensa con las plantas medicinales ordenadas alfabéticamente y sus correspondientes interacciones (Tabla 8).

MÉTODOS

Se hizo una búsqueda bibliográfica, hasta diciembre de 2004, en las siguientes bases de datos electrónicas o computarizadas:

- Iowa Drug Information Service (IDIS)
- Micromedex system (Thomson; Drugdex)
- Medline vía plataforma WebSpirs
- Embase (Evidence Based Medicine) via plataforma WebSpirs
- Índice Médico Español (IME)
- Uptodate
- The Cochrane Library plus
- Clinical Evidence

Se consultaron los siguientes textos y documentos de referencia:

- Blumenthal M, ed. The Complete Commission E. Monographs. Boston: Integr Medical Comm, 1998
- Gruenwald J, ed. PDR for Herbal Medicines. Medical Economics Company, 2000
- Brinker F, ed. Herb contraindications and Drug interactions. Eclectic Medical Publications, 1998
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Monographs On The Medicinal Uses of Plant Drugs
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants
- American Herbal Pharmacopocia Monographs. American Botanical Council
- Catálogo de Plantas Medicinales. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2004

- Font de Quer P, ed. Plantas Medicinales. El Dioscoridos renovado. Editorial Labor. Barcelona
- Zucchero FJ, Megan MJ, Somuner CD, eds. Evaluations of Drug Interactions. First Databank, 2001
- Stockhey IH, ed. Interacciones farmacológicas. Pharma Editores, 2004

Utilizamos los siguientes términos médicos extraídos de MeSH database: *herbal medicine, herb, phytotherapy, interactions y drug interactions* (traducidos al castellano cuando se utilizó el IME).

Se incluyen todos los datos y referencias relativas a interacciones plantas medicinales-fármacos independientemente de que se tratara de casos aislados, series de casos, ensayos clínicos u otros tipos de investigación en humanos, excluyendo (o haciendo notar específicamente) los experimentos *in vitro* o con animales. Se exponen a continuación y en las tablas los resultados obtenidos en la búsqueda realizada durante los periodos de tiempo comentados y sin evaluar los niveles de evidencia.

SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS

Agentes antitrombóticos

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): disminución del efecto anticoagulante de warfarina y fenprocumona por inducción del CYP2C9⁷⁻⁹.

Varios productos utilizados en la medicina tradicional china (Dong Quai, Danshen, Kangen-Karyn) podrían interaccionar con warfarina produciendo un incremento en el International normalized ratio (en adelante INR). El Kangen-Karyn contiene, entre otras cosas, *Salvia miltiorrhiza*^{10,11}, lo mismo que el Danshen¹²⁻¹⁴, mientras que el Dong Quai es angélica (*Angelica sinensis*), ambas con propiedades anticoagulantes.

El consumo de ajo (*Allium sativum*)¹⁵⁻¹⁸, jengibre (*Zingiber officinale*)^{15,19}, ginkgo (*Ginkgo biloba*)¹⁵⁻²⁰ y ginseng (*Panax ginseng*)^{15,21} ha sido relacionado con alteraciones en el INR, generalmente prolongándolo, aunque hay una notificación de reducción del efecto de la warfarina con ginseng (*Panax quinquefolium*)²².

También casos individuales de prolongación de INR con cambronería (*Lycium barbarum*)²³, boldo (*Peumus boldus*) y alholva (*Trigonella foenum-graecum*) en asociación²⁴, asociación de calabacera (*Cucurbita pepo*) y palma enana o palmito salvaje (*Serenoa repens*)²⁵.

Se ha postulado que la zaragatona (*Plantago psyllium*) e ispagula (*Plantago ovata*) podrían inhibir la absorción de warfarina²⁶.

Existe una notificación en la literatura de interacción de warfarina con el fruto del mango en grandes cantidades²⁷, lo mismo que con cantidades elevadas de té verde²⁸.

Aunque no se han descrito interacciones, las plantas que contienen salicilatos como la ulmaria (*Filipendula ulmaria*) y sauce (*Salix spp.*) deberían utilizarse con cuidado en pacientes anticoagulados, lo mismo que algunas plantas como melitoto (*Melilotus officinalis*), haba tonca (*Dipteryx odoratum*) y asperilla (*Galium odoratum*) que contienen derivados cumarínicos²⁹⁻³².

Existe un potencial efecto aditivo con hierbas que contienen salicilatos y con las que tienen actividad antiplaquetaria como ginseng (*Panax ginseng*) o ginkgo (*Ginkgo biloba*)³¹⁻³².

Teóricamente, la matricaria (*Tanacetum parthenium*), jengibre (*Zingiber officinale*), kava (*Piper methysticum*) y dong quai, tienen efecto antiplaquetario in vitro³².

Se ha descrito un caso de interacción de fluidiona con ajo (*Allium sativum*), resultando en un incremento del INR³³.

Se ha descrito también un caso de hemorragia ocular en un paciente tratado con aspirina y ginkgo (*Ginkgo biloba*), aunque este último ha sido relacionado con hemorragia³⁴⁻³⁶.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Terapia cardíaca

Los laxantes que contienen sen (*Cassia senna* y otras *Cassia spp.*), cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) pueden producir hipokaliemia produciendo toxicidad por digoxina^{29,32}.

Hay evidencia clínica de reducción en niveles de digoxina por hipérico (*Hypericum perforatum*)³⁴⁻³⁷ y elevación de niveles

de digoxina en tratamiento conjunto con ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*)^{38,39}.

El espino blanco (*Crataegus spp.*) tiene efectos similares a los digitálicos, por lo que habría que controlar un posible sinergismo^{40,41}.

Antihipertensivos

La yohimbina (*Pausinystalia yohimbe*) puede antagonizar los efectos de guanabenz y metildopa por propiedades antiadrenérgicas α_2 ⁴²⁻⁴⁶.

Bloqueantes de canales del calcio

Se ha notificado la teórica interacción entre nicardipino y ginkgo (*Ginkgo biloba*) por inducción del CYP3A2 donde se metabolizan nicardipino, nifedipino y diltiazem, en ratas⁴⁷.

Los antagonistas del calcio son sustratos del P450 isoenzima 3A4 por lo que, teóricamente, podrían ver influenciado su metabolismo por el hipérico⁴⁸⁻⁵⁰.

Agentes que actúan sobre el sistema Renina-Angiotensina

Existe potenciación del efecto hipotensivo del lisinopril por el ajo (*Allium sativum*) y de la tos por aplicación de una crema de capsaicina (*Capsicum spp.*)^{51,52}.

Agentes que reducen los lípidos séricos

La inducción del CYP3A4 hepático e intestinal puede disminuir las concentraciones plasmáticas de simvastatina, que es extensivamente metabolizada en intestino por esta vía. Las concentraciones de pravastatina no se modificaron⁵³.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Anestésicos

En un estudio hospitalario, entre pacientes estudiados y evaluados preoperatoriamente, más de la mitad de ellos consumían suplementos vitamínicos y hierbas medicinales, entre las que se encontraban ajo (*Allium sativum*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), hipérico (*Hypericum perforatum*), efedra

(*Ephedra sinnica*), equinácea (*Echinacea purpurea*) laxantes antraquinónicos y regaliz (*Glycyrrhiza glyabra*), que podrían interactuar con fármacos utilizados en anestesia⁵⁴.

El efecto de las hierbas medicinales en la respuesta a los anestésicos no ha sido evaluada todavía, por lo que se recomienda suspender su administración dos o tres semanas antes del procedimiento quirúrgico⁵⁵. Los pacientes tomando ginkgo (*Ginkgo biloba*), ginseng (*Panax ginseng*) y ajo (*Allium sativum*) deberían abandonar el tratamiento ante la posibilidad de problemas hemorrágicos, aunque el riesgo no está establecido. También el hipérico (*Hypericum perforatum*) podría interactuar con fármacos usados en anestesia y la efedra (*Ephedra sinnica*) puede incrementar la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca⁵⁶.

Asimismo, la medicina tradicional china debería tenerse en cuenta en pacientes que van a recibir medicación anestésica⁵⁷.

Analgésicos

Pueden encontrarse salicilatos en varias plantas, como por ejemplo en la corteza del sauce (*Salix spp.*) y en la ulmaria (*Filipendula ulmaria*), aunque su potencial de toxicidad parece ser mucho menor que el de la aspirina. Los salicilatos pueden interactuar con trombolíticos y antiagregantes y, aunque no se suele recomendar el ajuste de dosis, deberían hacerse las mismas consideraciones para las hierbas que contienen salicilatos^{58,59}.

El tamarindo (*Tamarindus indica*) puede incrementar la absorción de aspirina⁶⁰.

Existe una notificación de hemorragia en un paciente que recibía rofecoxib y ginkgo (*Ginkgo biloba*)⁶¹.

Psicolépticos (Ansiolíticos)

Las benzodiacepinas sustratos del P450 3A4 pueden ver inhibido su metabolismo por el hipérico (*Hypericum perforatum*)⁴⁸⁻⁵⁰.

Un paciente presentó coma por una posible interacción entre alprazolam y kava (*Piper methisticum*)⁶².

Psicolépticos (Antipsicóticos)

Se han descrito dos casos de crisis en pacientes que tomaban aceite de onagro

(*Oenothera biennis*), que contiene ácido gamolénico, junto con flufenacina⁶³, ya que ambos disminuyen el umbral convulsivo.

Muchas preparaciones de hierbas contienen polifenoles y taninos que podrían interactuar con fenotiacinas, como en el caso de té y café⁶⁴⁻⁶⁶, disminuyendo los niveles plasmáticos y su acción antipsicótica.

Laxantes que contienen ispagula (*Plantago ovata*) o zaragatona (*Plantago psyllium*) podrían disminuir los niveles de litio por disminución de su absorción⁶⁷.

Caso de toxicidad por litio con el uso concomitante de un compuesto diurético conteniendo junípero (*Juniperus communis*), buchu (*Agathosma betulina*) equiseto (*Equisetum arvense*), maíz (*Zea mays*), gayuba (*Arctostaphylos uva-ursi*), perejil (*Petroselinum crispum*), entre otros⁶⁸.

Psicoanalépticos (Antidepresivos)

Potenciación del efecto serotoninérgico de los ISRS, por las propiedades serotoninérgicas del hipérico (*Hypericum perforatum*), habiéndose descrito casos de síndrome serotoninérgico con la planta medicinal sola o asociada a paroxetina, sertralina o nefazodona^{69,70}.

Los alcaloides de la rauwolfia producen la liberación y depleción de los depósitos de noradrenalina, reduciendo la transmisión de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, produciendo hipotensión y depresión. Si el paciente estaba en tratamiento con inhibidores de la MAO puede haber una liberación súbita de noradrenalina y serotonina con estimulación excesiva de los receptores con hipertensión y estimulación central. Si es absolutamente necesario utilizar inhibidores de la MAO y alcaloides de la rauwolfia, éstos deben administrarse antes que los inhibidores de la MAO⁷¹.

Existen, al menos, dos casos de insomnio y cefalea por fenelzina junto con ginseng (*Panax ginseng*). El mecanismo es desconocido y debe tenerse en cuenta que los inhibidores de la MAO pueden producir estas reacciones por sí solos⁷².

Un caso de manía por fluoxetina al interactuar con cannabis (*Cannabis sativa*), posiblemente debido al efecto inhibidor de

la recaptación de serotonina del tetrahidrocanabino]⁷³.

Un caso de coma por posible interacción entre trazodona (antidepresivo sedante) y ginkgo (*Ginkgo biloba*)⁷⁴.

Se han descrito casos de disminución de las concentraciones de amitriptilina achacables al hipérico (*Hypericum perforatum*)^{75,76}.

Existe una comunicación acerca de una interacción beneficiosa de reserpina (derivado de la rauwolfia) y tricíclicos como imipramina y desipramina⁷⁷, reduciendo los síntomas depresivos.

En estudios clínicos, los antidepresivos tricíclicos pueden incrementar la sensibilidad sobre el sistema nervioso, central y autonómico, de la yohimbina (*Pausinystalia yohimbe*), con varios casos de hipertensión⁷⁸⁻⁸⁰.

Antiparkinsonianos

El efecto de la levodopa podría verse reducido por la administración de alcaloides de la rauwolfia (como la reserpina) que altera la liberación de neurotransmisores⁸¹.

La administración de kava (*Piper methisticum*) puede reducir la eficacia de la levodopa en el tratamiento del Parkinson por su efecto antagónico sobre la dopamina⁸².

Se ha observado interacción entre procliclidina y la nuez de la areca (*Areca catechu*), con aparición de un cuadro extrapiramidal en un paciente tratado con flufenacina⁸³.

Antiepilépticos

Los aceites de onagro (*Oenothera biennis*) y de borraja (*Borago officinalis*) contienen ácido gamolénico que puede disminuir el umbral convulsivo. Si se administran con fármacos que también actúan en este sentido, como flufenacina, podrían interactuar⁶³.

El hipérico (*Hypericum perforatum*), a través de su acción inductora del citocromo P450, podría interferir en el aclaramiento de algunos antiepilépticos, aunque existe un trabajo en el que no existe interferencia del aclaramiento de carbamacepina por el hipérico (*Hypericum perforatum*)⁸⁴.

Plantas con propiedades sedantes como valeriana (*Valeriana spp.*), pasionaria (*Passiflora spp.*) y kava (*Piper methysti-*

cum) podrían potenciar la medicación antiepiléptica⁸⁵⁻⁸⁸.

Los estimulantes que contienen cafeína podrían exacerbar la producción de crisis al disminuir el umbral convulsivo⁸⁹.

Los aceites esenciales están presentes en muchas hierbas y especias y contienen compuestos epileptogénicos como cineol, canfor y fenchona^{90,91}.

El ginkgo (*Ginkgo biloba*) puede reducir el umbral convulsivo⁹²⁻⁹⁵.

SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES

Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital

El hipérico (*Hypericum perforatum*) debido a su capacidad de producir inducción enzimática y a un incremento en la expresión de la glicoproteína P puede reducir los niveles de anticonceptivos en sangre, por lo que pueden producirse fallos en el efecto contraceptivo y también sangrado intermenstrual⁹⁶⁻¹⁰⁰.

Algunas hierbas utilizadas como reguladores hormonales o como terapia hormonal sustitutiva "natural" podrían estimular el crecimiento del cáncer de mama u oponerse a la acción de los antagonistas competitivos de los estrógenos, como el tamoxifeno. El mecanismo de acción de estas hierbas es a menudo desconocido y en muchos casos, su efecto hormonal no ha sido demostrado, como ocurre con la angélica (*Angelica sinensis*), agnocasto (*Vitex agnuscastus*) y serpentaria o cimifuga (*Cimifuga racemosa*). Por otra parte, hierbas como el trébol rojo (*Trifolium pratense*) y soja (*Glycine max*) contienen isoflavonoides estrogénicos, cuyo alto consumo se asocia con una baja incidencia de cáncer de mama. Esta paradoja podría explicarse como resultado de que las isoflavonas se unen a los receptores estrogénicos actuando como agentes de terapia sustitutiva y previniendo la unión de estrógenos endógenos más potentes y actuando, así, como antiestrógenos¹⁰¹.

Existe una publicación notificando un episodio psicótico en un paciente tratado con testosterona, sertralina e hipérico (*Hypericum perforatum*)⁶⁹.

TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

Fármacos usados en diabetes

Una variedad de angélica, la *Angelica dahurica*, utilizada en la medicina china tradicional, contiene furanocumarinas y podría retrasar la eliminación de tolbutamida por inhibición enzimática¹⁰².

La insulina y los hipoglicemiantes orales podrían interactuar con las hierbas "estimulantes" como efedra (*Ephedra sinica*) y productos que contienen cafeína como la cola o el guaraná, ya que todos estos productos aumentan la glucosa sanguínea⁸¹.

El fruto del melón amargo o karela (*Momordica charantia*) tiene propiedades hipoglicemiantes por lo que podría interferir en el control de la glucemia por su efecto aditivo con los antidiabéticos¹⁰³.

Las dosis de insulina y antidiabéticos orales, podrían necesitar ajustes debido al efecto hipoglicemiantes del ginseng (*Panax Ginseng*)¹⁰⁴.

ANTIINFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO

Antibacterianos para uso sistémico

Se ha publicado un caso de posible interacción entre el hinojo (*Foeniculum vulgare*) y ciprofloxacino, resultando en una disminución de las concentraciones de este último, en ratas¹⁰⁵.

El khat, una hierba masticada en África y Yemen podría reducir la absorción de ampicilina y amoxicilina¹⁰⁶.

Podría producirse una disminución en la absorción de penicilina V con la administración concomitante de goma guar (*Cyamopsis tetragonolobus*)¹⁰⁷.

La mayoría de los antibióticos macrólidos son sustratos del citocromo P450, por lo que podrían sufrir inducción enzimática con hipérico (*Hypericum perforatum*)^{49,50}.

Antivirales de uso sistémico

Disminución de niveles de indinavir con hipérico (*Hypericum perforatum*) por inducción enzimática. Aunque no se ha demostrado con otros antirretrovirales, debería tenerse en cuenta esta interac-

ción para todos los fármacos de este grupo^{9,108}.

Los inhibidores de la proteasa, ritonavir y especialmente saquinavir, pueden ver disminuidas sus concentraciones plasmáticas al administrarlos con ajo (*Allium sativum*)¹⁰⁹⁻¹¹¹.

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES

Agentes antineoplásicos

Reducción de niveles de ciclosporina con rechazo de órganos en trasplantados por disminución de niveles en tratamiento concomitante con hipérico (*Hypericum perforatum*) al inducir su metabolismo vía CYP3A4¹¹²⁻¹¹⁷.

Disminución de las concentraciones de tacrolimo^{118,119}, por hipérico (*Hypericum perforatum*).

Un caso de incremento en niveles sanguíneos de ciclosporina en un paciente tratado también con azatioprina, prednisona, diltiacem, nifedipina y uso concomitante de un té de hierba del clavo (*Geum chilense*)¹²⁰.

La glicirrizina del regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) puede reducir el aclaramiento de prednisolona en adultos sanos¹²¹.

La equinacea (*Echinacea spp*) se utiliza como inmunoestimulante y podría interferir con fármacos inmunosupresores, aunque no hay notificaciones de esta potencial interacción¹²².

El hipérico (*Hypericum perforatum*) podría influir en el metabolismo de algunos citostáticos, como es el caso del irinotecan^{123,124}.

Los aceites de onagro (*Oenothera biennis*) y borraja (*Borago officinalis*) pueden potenciar la citotoxicidad "in vitro" de paclitaxel y vinorelbina¹²⁵.

MISCELÁNEA

La teofilina se metaboliza a través del CYP1A2 y aunque el hipérico (*Hypericum perforatum*) induce el CYP3A4, hay un caso descrito de disminución de niveles plasmáticos y otro en el que no existe modificación del metabolismo¹²⁶⁻¹²⁸.

La piperina que contienen algunas especies como *Piper nigrum* y *Piper longum*, incrementa la biodisponibilidad de algunos fármacos como fenitoína, propranolol y teofilina¹²⁹.

Un paciente que fumó cannabis (*Cannabis sativa*) mientras estaba tomando sildenafil, sufrió un infarto de miocardio¹³⁰.

Algunas hierbas como efedra (*Ephedra sinnica*), yohimba (*Pausinystalia yohimbe*) y regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), pueden elevar la presión arterial, incluso cuando se consumen solas^{131,132}, por lo

que podrían interferir con la medicación antihipertensiva.

El hipérico (*Hypericum perforatum*) parece afectar la sulfoxidación por el CYP3A4 del omeprazol y también la hidroxilación por el CYP2C19 con la posibilidad de disminuir la concentración hemática¹³³.

El hipérico (*Hypericum perforatum*) puede alterar, de forma variable, la farmacocinética de la fexofenadina¹³⁴.

El ginkgo (*Ginkgo biloba*) podría potenciar el efecto de la papaverina en la terapia de la disfunción eréctil¹³⁵.

Tabla 1. Sangre y órganos hematopoyéticos.

FÁRMACO	PLANTA	RESULTADO	OBSERVACIONES
Agentes antitrombóticos			
WARFARINA	AJO (<i>Allium sativum</i>)	↑ INR*	
	ALHOLVA (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)	↑ INR	En asociación con boldo
	ANGELICA (<i>Angelica sinensis</i>)	↑ INR	Como ingrediente de Dong Quai
	BOLDO (<i>Peumus boldus</i>)	↑ INR	En asociación con alholva
	CALABACERA (<i>Cucurbita pepo</i>)	↑ INR	
	CAMBRONESA (<i>Lycium barbarum</i>)	↑ INR	
	GINKGO (<i>Ginkgo biloba</i>)	↑ INR	
	GINSENG (<i>Panax ginseng</i>)	↑ INR	
	GINSENG (<i>Panax quinquefolium</i>)	↓ INR	
	HIPERICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ efecto anticoag.	
	ISPAGULA (<i>Plantago ovata</i>)	↓ efecto anticoag.	
	JENGIBRE (<i>Zingiber officinale</i>)	↑ INR	
	PALMA ENANA (<i>Serenoa sepens</i>)	↑ INR	
	SALVIA (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	↑ INR	Como ingrediente de Kangen-Karyu
	ZARAGATONA (<i>Plantago psyllium</i>)	↓ INR	
FLUINDIONA	AJO (<i>Allium sativum</i>)	↑ INR	

* INR: International Normalized Ratio.

Tabla 2. Sistema cardiovascular.

FÁRMACO	PLANTA	RESULTADO	OBSERVACIONES
Terapia cardíaca			
DIGOXINA	CÁSCARA SAGRADA (<i>Rhamnus purshiana</i>)	Hipokaliemia	Posible toxicidad por digoxina
	ESPINO BLANCO (<i>Crataegus spp.</i>)	Potenciación efecto digitalico	
	GINSENG (<i>Eleutherococcus senticosus</i>)	↑ niveles digoxina	
	HIPERICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ niveles digoxina	
	SEN (<i>Cassia senna, Cassia spp.</i>)	Hipokaliemia	Posible toxicidad por digoxina
Antihipertensivos			
GUANABENZ	YOHIMBINA (<i>Pausinystalia yohimbe</i>)	↓ efecto antihipertensivo	Antagonismo antiadrenérgico α_2
METILDOPA	YOHIMBINA (<i>Pausinystalia yohimbe</i>)	↓ efecto antihipertensivo	Antagonismo antiadrenérgico α_2
NICARDIPINA	GINKGO (<i>Ginkgo biloba</i>)	↓ efecto antihipertensivo	En ratas
LISINOPRIL	AJO (<i>Allium sativum</i>)	↑ efecto antihipertensivo	
Antiagregantes			
ASPIRINA	GINKGO (<i>Ginkgo biloba</i>)	Hemorragia	
Hipolipemiantes			
SIMVASTATINA	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ concentraciones simvastatina	No modificación concentraciones pravastatina

Tabla 3. Sistema nervioso central.

FÁRMACO	PLANTA	RESULTADO	OBSERVACIONES
Antidepressivos			
PAROXETINA	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	Síndrome serotoninérgico	
SERTRALINA	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	Síndrome serotoninérgico	
NEFAZODONA	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	Síndrome serotoninérgico	
FLUOXETINA	CANNABIS (<i>Cannabis sativa</i>)	Manía	Inhibición recaptación serotonina
INH. MAO	ALCALOIDES DE LA RAUWOLFIA	Liberación de noradrenalina y serotonina	Hipertensión y estimulación central
	GINSENG (<i>Panax ginseng</i>)	Insomnio y cefalea	Los dos casos descritos con fenelcina
TRAZODONA	GINKGO (<i>Ginkgo biloba</i>)	Coma	
AMITRIPTILINA	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓concentraciones amitriptilina	
TRICÍCLICOS	YOHIMBA (<i>Pausinystalia yohimbe</i>)	Hipertensión	
Hipnóticos			
ALPRAZOLAM	KAVA (<i>Piper methisticum</i>)	Coma	
Antipsicóticos			
FLUFENACINA	ONAGRO (<i>Oenothera biennis</i>)	Crisis	
Antimaniacos			
LITIO	ISPAGULA (<i>Plantago ovata</i>)	↓concentraciones litio	
	ZARAGATONA (<i>Plantago psyllium</i>)	↓concentraciones litio	
	COMPUESTO MULTINGREDIENTES	↑concentraciones litio	
Antiparkinsonianos			
LEVODOPA	ALCALOIDES RAUWOLFIA	↓efecto terapéutico levodopa	
	KAVA (<i>Piper methisticum</i>)	↓efecto terapéutico levodopa	
Anticolinérgicos			
PROCLIDINA	ARECA (<i>Areca catechu</i>)	Cuadro extrapiramidal	Paciente tratado con flufenacina
Antiepilépticos			
	ONAGRO (<i>Oenothera biennis</i>)	↓umbral convulsivo	
	BORRAJA (<i>Borago officinalis</i>)	↓umbral convulsivo	
	VALERIANA (<i>Valeriana spp</i>)	Potenciación de la medicación antiepiléptica por su efecto sedante	También posible interacción entre estas hierbas y trombolíticos y antiagregantes
	PASIONARIA (<i>Passiflora spp</i>)		
	KAVA (<i>Piper methisticum</i>)		
	GINKGO (<i>Ginkgo biloba</i>)	↓umbral convulsivo	
Analgésicos			
SALICILATOS	SAUCE (<i>Salix spp</i>)	Potenciación del efecto farmacológico y de la toxicidad	
	ULMARIA (<i>Filipendula ulmaria</i>)	↑concentración aspirina	
ASPIRINA	TAMARINDO (<i>Tamarindus indica</i>)	Hemorragia	Un caso publicado
ROFECOXIB	GINKGO (<i>Ginkgo biloba</i>)		

Tabla 4. Sistema genitourinario y hormonas sexuales.

FÁRMACO	PLANTA	RESULTADO	OBSERVACIONES
ANTICONCEPTIVOS	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	Fallo en el efecto contraceptivo y sangrado intermenstrual.	
TAMOXIFENO	ANGÉLICA (<i>Angelica sinensis</i>) AGNOCASTO (<i>Vitex agnuscastus</i>) SERPENTARIA (<i>Cimifuga racemosa</i>)	Podrían oponerse a la acción antagónica estrogénica del tamoxifeno, en receptores.	
ESTRÓGENOS	TRÉBOL ROJO (<i>Trifolium pratense</i>) SOJA (<i>Glycine max</i>)	Potenciación efecto estrogénico. Potenciación efecto estrogénico.	
TESTOSTERONA	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	Episodio psicótico	Paciente también tratado con sertralina

Tabla 5. Tracto alimentario y metabolismo.

FÁRMACO	PLANTA	RESULTADO	OBSERVACIONES
ANTIDIABÉTICOS	GINSENG (<i>Panax ginseng</i>)	Posible potenciación de insulina, hipoglucemiantes, antihiper glucémicos y sensibilizantes	
INSULINA	EFEDRA (<i>Ephedra sinnica</i>)	↓ efecto hipoglucemiante	
HIPOGLUCEMIANTES	EFEDRA (<i>Ephedra sinnica</i>) KARELA (<i>Momordica charantia</i>)	↓ efecto hipoglucemiante ↑ efecto hipoglucemiante	
TOLBUTAMIDA	ANGÉLICA (<i>Angelica dahurica</i>)	Retraso eliminación tolbutamida	

Tabla 6. Antiinfecciosos para uso sistémico.

FÁRMACO	PLANTA	RESULTADO	OBSERVACIONES
Antibacterianos			
CIPROFLOXACINO	HINOJO (<i>Foeniculum vulgare</i>)	↓ concentración ciprofloxacino	
AMPICILINA	KHAT	Reducción absorción de estas penicilinas	
AMOXICILINA	KHAT		
PENICILINA V	GOMA GUAR (<i>Cyamopsis tetragonolobus</i>)	↓ absorción penicilina V	Un caso publicado
MACRÓLIDOS	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ concentración macrólidos	
Antirretrovirales			
INDINAVIR	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ concentración indinavir	Posibilidad de interacción con otros fármacos de este grupo
RITONAVIR	AJO (<i>Allium sativum</i>)	↓ concentración plasmática	
SAQUINAVIR	AJO (<i>Allium sativum</i>)	↓ concentración plasmática	

Tabla 7. Antineoplásicos e inmunomoduladores.

FÁRMACO	PLANTA	RESULTADO	OBSERVACIONES
CICLOSPORINA	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ concentración ciclosporina	Tratamiento concomitante con azatioprina, prednisona, diltiazem y nifedipina.
	HERBA DEL CLAVO (<i>Geum chiloense</i>)	↑ “ “	
TACROLIMO	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ concentración tacrólimo	Un caso publicado.
PREDNISOLONA	REGALIZ (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	↑ concentración prednisolona	
IRINOTECAN	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ concentración metabolitos	
IMATINIB	HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i>)	alteración farmacocinética imatinib	Puede comprometerse la eficacia clínica del imatinib.
PACLITAXEL	ONAGRO (<i>Oenothera biennis</i>)	potenciación citotoxicidad in vitro	
	BORRAJA (<i>Borago officinalis</i>)	potenciación citotoxicidad in vitro	
VINORELBINA	ONAGRO (<i>Oenothera biennis</i>)	potenciación citotoxicidad in vitro	
	BORRAJA (<i>Borago officinalis</i>)	potenciación citotoxicidad in vitro	

Tabla 8. Interacciones plantas-fármacos.

PLANTA	FÁRMACO	COMENTARIOS
AJO <i>Allium sativum</i>	ANTICOAGULANTES Warfarina Fluindiona	Notificación de incremento en el tiempo de coagulación ¹⁸ . El ajo solo también implicado en hemorragias ^{15,19} . Incremento del INR ²⁰
	ANTIRETROVIRALES INH. PROTEASA Saquinavir Ritonavir	Es efecto bien conocido la disminución de las concentraciones de saquinavir ^{108,111} . Dos casos notificados de toxicidad gastrointestinal en administración conjunta ^{110,111} .
	INHIBIDORES DE LA ECA Lisinopril	Potenciación del efecto hipotensivo del lisinopril por el ajo y de los por aplicación de una crema de capsaicina (<i>Capsicum spp.</i>) ^{31,32} .
ALHOLVA <i>Trigonelle foenum-graecum</i>	WARFARINA	Incremento en los valores de INR en un paciente que tomaba la asociación de estos productos ²⁴ .
BOLDO <i>Peumus boldus</i>	WARFARINA	Potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina ¹¹ .
ANGELICA <i>Angelica sinensis</i>	PROCICLIDINA	Interacción entre prociclidina y la nuez de la areca con aparición de un cuadro extrapiramidal ⁸³ .
ARECA <i>Areca catechu</i>	GLICÓSIDOS DIGITÁLICOS	El espino blanco tiene efectos similares a los digitálicos, por lo que hay que controlar un posible sinergismo ^{40,41} .
ESPINO BLANCO <i>Crataegus spp.</i>	ACIDO ACETILSALICÍLICO ROFECOXIB	Notificados casos individuales de sangrado con ácido acetilsalicílico, rofecoxib o warfarina ^{20,39,41} .
GINKGO BILOBA	WARFARINA	También casos aislados de hemorragia sólo con ginkgo, especialmente en SNC ²⁰ .
	TRAZODONA	Notificado coma en un paciente con Alzheimer que tomó esta asociación ⁷¹ .
	PAPAVERINA	Potenciación del efecto tras administración intravenosa ¹⁵ .
	ANTIPILEPTICOS	El ginkgo puede disminuir el umbral convulsivo ^{83,85} .

PLANTA	FÁRMACO	COMENTARIOS
GINSENG <i>G. asiático - P. ginseng</i> <i>G. americano - P. quinquefolium</i> <i>G. siberiano - Eleutherococcus senticosus</i>	FENELCINA DIGOXINA WARFARINA	Caso de un paciente con manía ⁷² . Incremento concentración plasmática de digoxina ³⁸ . Descenso de INR ^{19,21} .
INSULINA	ANTIDIABÉTICOS ORALES	Las dosis de insulina, hipoglicemiantes, antihiperiglicémicos y sensibilizantes de la insulina podrían necesitar ajustes debido al efecto hipoglicémico de la hierba ¹⁰⁴ .
GOMA GUAR <i>Cyanopsis tetragonolobus</i>	PENICILINA V	Podría producirse una disminución en la absorción de esta penicilina con la administración concomitante de goma guar ¹⁰⁵ .
HIERBA DEL CLAVO <i>Geum chilense</i>	CICLOSPORINA	Un caso de incremento de los niveles sanguíneos de ciclosporina en un paciente tratado también con azatoprina, prednisona, diltiazem y nifedipina ¹⁰¹ .
HINOJO <i>Foeniculum vulgare</i>	CIPROFLOXACINO	Se ha publicado un caso de esta posible interacción resultando en una disminución de la concentración de ciprofloxacino ¹⁰⁵ .
HIPERICO <i>Hypericum perforatum</i>	MACRÓLIDOS BENZODIACEPINAS ANTAGONISTAS DEL CALCIO ESTATINAS FEXOFENADINA ANTICOAGULANTES • Warfarina • Fenprocumona INH. SEL. RECAP. SEROTONINA	Todos ellos son sustratos del citocromo P450, glicoproteína P o ambos por lo que podrían ver reducidos sus niveles sanguíneos, al igual que otros metabolizados por la misma vía, dadas las propiedades inductoras del hipérico sobre el CYP3A4 ^{103,170} . Disminución de niveles de simvastatina y pravastatina ³³ . Puede afectarse, de forma variable, la farmacocinética de la fexofenadina ¹⁰⁴ . Reducción de efecto de estos anticoagulantes con ↓ INR ²⁸ .
	INHIBIDORES PROTEASA Indinavir INMUNOMODULADORES Ciclosporina	El hipérico tiene actividad serotoninérgica. Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico con hipérico sólo o asociado a paroxetina, sertralina o nefazodona ^{106,107} .
	Tacrolimus ANTICONCEPTIVOS ORALES	Reducción de las concentraciones de indinavir ¹⁰⁸ .
	TEOFILINA	Varios casos de disminución de niveles hemáticos de ciclosporina, por inducción enzimática, en tratamientos inmunosupresores por trasplante renal, hepático o fibrosis pulmonar ^{12,17} . Disminución de las concentraciones de tacrolimo ^{103,111} . Alteraciones del ciclo menstrual y sangrado intermenstrual por inducción hepática, y fallos en el efecto contraceptivo ^{97,100} .
	AMITRIPTILINA DIGOXINA OMEPRAZOL	Se metaboliza a través de CYP1A2 y aunque hipérico induce más CYP3A4 hay un caso descrito 127 y otro de no modificación del metabolismo de la teofilina ²⁸ . Disminución de las concentraciones de amitriptilina ^{33,16} . Disminución de las concentraciones de digoxina ⁹⁷ .
	IRINOTECAN IMATINIB	El hipérico parece afectar la sulfoxidación por el CYP3A4 y la hidroxilación del omeprazol por el CYP2C19 con disminución de las concentraciones ¹⁰¹ . Reducción de niveles plasmáticos de irinotecan ²³ . Alteración de la farmacocinética de imatinib y posible pérdida de eficacia clínica ¹⁰⁴ .

Tabla 8. Interacciones hierbas-fármacos.

PLANTA	FÁRMACO	COMENTARIOS
KARELA <i>Momordica charantia</i>	CLORPROPAMIDA	El fruto del melón amargo o karela tiene propiedades hipoglucemiantes por lo que podría interferir en el control de la glucemia por su efecto aditivo con los anti diabéticos ¹⁰³ .
KAVA <i>Piper methisticum</i>	DEPRESORES DEL SNC Alprazolam LEVODOPA	Un caso reportado de coma en tratamiento concomitante con alprazolam ⁶² . Reduce la eficacia de levodopa en el tratamiento del Parkinson debido a su efecto antagónico sobre la dopamina ⁸² .
ONAGRO <i>Oenothera biennis</i>	ANTIPSCÓTICOS Flufenacina	Se han descrito dos casos de crisis comiciales en pacientes que tomaban aceite de onagro, que contiene ácido gamolénico, junto con flufenacina ⁶³ .
	ANTINEOPLÁSICOS Pacitaxel Vinorelbina	Los aceites de onagro y borraja (<i>Borago officinalis</i>) pueden potenciar la citotoxicidad "in vitro" de estos antineoplásicos ²⁵ .
PLANTAGOS <i>P. ovata-ispagula</i> <i>P. psyllium-zaragatona</i>	LITIO	Este tipo de laxantes podrían disminuir los niveles de litio al disminuir la absorción ⁶⁷ .
REGALIZ <i>Glycyrrhiza glabra</i>	PREDNISOLONA	La glicirricina del regaliz podría reducir el aclaramiento de prednisolona en adultos sanos ¹²¹ .
SALVIA <i>Salvia miltiorrhiza</i>	WARFARINA	Potenciación del efecto de la warfarina ^{12,14} .
TAMARINDO <i>Tamarindus indica</i>	ASPIRINA	Podría verse incrementada la absorción de aspirina ⁶⁰ .
YOHIMBINA <i>Pausinystalia yohimbe</i>	ANTI DEPRESIVOS TRICÍCLICOS Clomipramina Imipramina Amitriptilina	En estudios clínicos, los antidepresivos tricíclicos pueden incrementar la sensibilidad o los efectos sobre el sistema nervioso, central y autonómico, de la yohimbina, con varios casos de hipertensión ^{78,80} .
	ANTIHIP DE ACCIÓN CENTRAL Clonidina Guanabenz Metildopa	La yohimbina puede antagonizar los efectos de guanabenz y metildopa por propiedades antiadrenérgicas α_2 ^{62,66} .

BIBLIOGRAFÍA

1. WINSLOW LC, KROLL DJ. Herbs as medicines. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2192-2199.
2. EISENBERG DM, DAVIS RB, ETTNER S, APPEL S, WILKEY S, VAN ROMPAY M et al. Trends in alternative medicine use in the United States. Results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280: 1569-1575.
3. ERNST E. Herbal medicines: where is the evidence? Growing evidence of effectiveness is counterbalanced by inadequate regulation. *Br Med J* 2000; 321: 395-396.
4. SANFELIX J, PALOP V, RUBIO E, MARTINEZ-MIR I. Consumo de hierbas medicinales y medicamentos. *Aten Prim* 2001; 28: 311-314.
5. DEVEZA F, PELLICER J, FERRANDO J, BORGHOL A, BUSTAMANTE M, ORTUÑO J et al. Consumo de hierbas medicinales en los pacientes de consultas externas de digestivo. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 244-249.
6. VALENCIA O, ORTS A, CASTELLS MV, PÉREZ-CERDÁ F. Valoración del consumo preoperatorio de plantas medicinales en la consulta preanestésica. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2005; 52: 453-458.
7. YUE Q-Y, BERGQUIST C, GERDEN B. Safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet* 2000; 355: 576-577.
8. DONATH F, ROOTS I, LANGHEINRICH M. Interaction of St. John's wort extract with phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: A22.
9. Monitoring the safety and quality of Medicines. Herbal safety news. St. John's wort [on line]. Available from URL: <http://medicines.mhra.gov.uk>.
10. MAKINO T, WAKUSHIMA H, OKAMOTO T, OKUKUBO Y, SAITO K, KANO Y. Pharmacokinetic interactions between warfarin and Kangen-Karyu, a chinese traditional herbal medicine, and their synergistic action. *J Ethnopharmacol* 2002; 82: 35-40.
11. PAGE RL, LAWRENCE JD. Potentiation of warfarin by Dong Quai. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 870-876.
12. YU CM, CHAN JCN, SANDERSON JE. Chinese herbs and warfarin potentiation by "Danshen". *J Int Med* 1997; 241: 337-339.
13. TAM LS, CHAN TYK, LEUNG WK, CRITCHLEY JA. Warfarin interactions with Chinese traditional medicines: danshen and methyl salicylate medicated oil. *Aust Nz J Med* 1995; 25: 258.
14. CHAN TYK. Drug interactions as a cause of overanticoagulation and bleedings in Chinese patients receiving warfarin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36 (7):403-405.
15. VAES LP, CHYKA PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1478-1482.
16. MOHAMMAD SF, WOODWARD SC. Characterization of a potent inhibitor of platelet aggregation and release reaction isolated from *Allium sativum* (garlic). *Thromb Res* 1986; 44: 793-806.
17. LAWSON LD, RANSON DK, HUGHES BG. Inhibition of whole blood platelet-aggregation by compounds in garlic clove extracts and commercial garlic products. *Thromb Res* 1992; 65: 141-156.
18. SUNTER W. Warfarin and garlic. *Pharm J* 1991; 722.
19. DORSO CR, LEVIN RJ, ELDOR A, JAFFE EA, WEKSLER BB. Chinese food and platelets (letter). *N Eng J Med* 1980; 303: 756-757.
20. MATTEWS MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998; 50: 1933-1934.
21. JANETZKY K, MORREALE AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 692-693.
22. YUAN C-S, WEI G, DEY L, KARRISON T, NAHLIK L, MALECKAR S et al. Brief communication: American Ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 23-27.
23. LAM AY, ELMER GW, MOHUTSKY MA. Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum*. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1195-1199.
24. LAMBERT JP, CORMIER A. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 509-512.
25. YUE Q-Y, JANSSON K. Herbal drug curbicin and anticoagulant effect with and without warfarin: possibly related to the vitamin E component [letter]. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 838.
26. ROBINSON DS, BENJAMIN DM, MCCORMACK JJ. Interaction of warfarin and non-systemic gastrointestinal drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 491-495.
27. MONTERREY-RODRIGUES J, FELIU JF, RIVERA-MIRANDA GC. Interaction between warfarin and mango fruit. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 940-941.
28. TAYLOR JR, WILT VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 426-428.
29. MILLER LG, MURRAY WJ EDITORS. Herbal medicines: a clinician's guide. New York. Pharmaceutical Products Press. 1998.

30. ROWIN J, LEWIS SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic ginkgo. *Neurology* 1996; 46: 1775-1776.
31. CHUNG KF, MCCUSKER M, PAGE CP, DENT G, GUINOT P, BARNES PJ. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987; 1: 248-251.
32. BARNES J, PHILLIPSON JD, ANDERSON LA. *Herbal medicines*. 2nd ed. London: The Pharmaceutical Press, 2002.
33. PATHAK A, LEGER P, BAGHERI H, SENARD J-M, BOCCALON H, MONTASTRUC J-L. Garlic interaction with fluindione a case report. *Therapie* 2003; 58(4): 380-381.
34. ROSENBLATT M, MINDEL J. Spontaneous hyphe-ma associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997; 338: 1108.
35. MATTHEWS MK. Association of ginkgo biloba with intracerebral haemorrhage. *Neurology* 1998; 50: 1933-1934.
36. VALE S. Subarachnoid hemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet* 1998; 352 (912): 36.
37. JOHNE A, BRÖCKMOLLER J, BAUER S, MAURER A, LANGHEINRICH M, ROOTS I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 338-345.
38. Mc RAE S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and siberian ginseng. *Can Med Assoc J* 1996; 155: 293-295.
39. AWANG DV. Siberian ginseng toxicity may be a case of mistaken identity [letter]. *Can Med Assoc J* 1996; 155: 1237.
40. TRUNZLER G, SCHULER E. Comparative studies on the effects of a *Crataegus* extract, Digitoxin, Digoxin and q-strophanthin in the isolated heart of Homoiothermals. *Azzneim-Forsch* 1962: 198-202.
41. TANKANOW R, TAMER HR, STRETMAN DS, SMITH GS, WELTON JL, ANNESLEY T et al. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol* 2003; 43(6): 637-642.
42. KIM YI, PAK YH, KANG SS, KIM JH. Effects of alpha-adrenoceptor antagonists administered intraventricularly on central hypotensive action of clonidine and on central hypertensive action of methoxamine in rabbits. *Arch Int Pharm Ther* 1982; 257: 66-76.
43. IMAI Y, NOLAN PL, JOHNSTON CI. Tachycardic and hypertensive effects of centrally administered clonidine in conscious rats. *Clin Exp Hypertension-A Theory & Pract.* 1986; 8: 239-258.
44. DE SMET PAGM, KELLER K, HANSEL R. *Adverse Effects of Herbal Drugs*, vol. 3, Springer-Verlag, Berlin 1997.
45. MUSSO NR, VERGASSOLA C, PENDE A, LOTTI G. Yohimbine effects on blood pressure and plasma catecholamines in human hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 565-571.
46. GROSSMAN E, ROSENTHAL T, PELEG E, HOLMES C, GOLDSTEIN DS. Oral yohimbine increases blood pressure and sympathetic nervous outflow in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 22-26.
47. SHINOZUKA K, UMEGAKI K, KUBOTA Y, TANAKA N, MIZUNO H, YAMAUCHI J et al. Feeding of Ginkgo biloba extract (GBE) enhances gene expression hepatic cytochrome P-450 and attenuates the hypotensive effects of nicardipine in rats. *Life Sci* 2002; 70: 2783-2792.
48. WENK M, TODESCO L, KRÄHENBÜHL S. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 495-499.
49. WANG Z, GORSKI C, HAMMANM, HUANG S-M, LESKO LJ, HALL SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 317-326.
50. MARKOWITZ JS, DONOVAN JL, DE VANE CL, TAYLOR RM, RUAN Y, WANG J-S et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003; 290: 1500-1504.
51. MCCOUBRIE M. Doctors as patients: lisinopril and garlic [letter]. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 107.
52. HAKAS JF. Topical capsaicin induces cough in patient receiving ACE inhibitor. *Ann Allergy* 1990; 65: 322-323.
53. SUGIMOTO K, OHMORI M, TSURUOKA S, NISHIKI K, KAWAGUCHI A, HARADA K-I et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 518-524.
54. KAYE AD, CLARKE RC, SABAR R, VIG S, DAWAN KP, HOFBAUER et al. Herbal medicines: current trends in anesthesiology practice: a hospital survey. *J Clin Anesth* 2000; 12(6): 468-471.
55. SABAR R, KAYE AD, FROST EA. Peri-operative considerations for the patient on herbal medicines. *Midde Fast J Anesthesiol* 2001; 16: 287-314.
56. Monitoring the safety and quality of medicines. Herbal safety news. MHRAs report on the safety of herbal medicinal products (online). Disponible en: <http://medicines.mhra.gov.uk>

57. KAM PC, LIEW S. Traditional chinese herbal medicine and anaesthesia. *Anaesthesia* 2002; 57: 1083-1089.
58. HARDER S, KLINKHARDT U. Thrombolytics: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 2000; 23 (5): 391-399.
59. ABEBE W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J. Clin Pharm Ther* 2002; 27: 391-401.
60. MUSTAPHA A, YAKASAI IA, AGUYE IA. Effect of *Tamarindus indica* L. on the bioavailability of aspirin in healthy human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1996; 21: 223-226.
61. HOFFMANN T. Ginkgo. Vioxx and excessive bleeding: posible drug interactions: case report (letter). *Hawaii Med J* 2001; 60: 290.
62. ALMEIDA JC, GRIMSLEY EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. *Ann Int Med* 1996; 125(11): 940.
63. HOLMAN CP, BELL AFJ. A trial of evening primrose oil in the treatment of chronic schizophrenia. *J Orthomol Psychiatry* 1983; 12: 302-304.
64. MIKKELSON EJ, Caffeine and schizofrenia. *J Clin Psychiatry* 1978; 39: 732-733.
65. CHEESEMAN MJ, NEAL MJ. Interaction of chlorpromazine with tea and coffee. *Br J Clin Psychopharmacol* 1981; 12: 165-169.
66. BOWENS, TAYLOR KM, GIBB IAM. Effect of coffee and tea on blood levels and efficacy of antipsychotic drugs. *Lancet* 1981; i: 1217-1218.
67. TOUTONG M, SCHULTZ P, WIDMER J. Probable interaction entre le psyllium et le lithium. *Therapie* 1990; 45: 357-360.
68. PYEVICH D, BOGENSCHUTZ MP. Herbal diuretics and lithium toxicity. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8):1329.
69. BARBENEL DM, YUSUFI B, O'SHEA D, BENCH CJ. Mania in a patient receiving testosterone replacement post-orchidectomy taking St. John's wort and sertraline. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 84-86.
70. MARKOWITZ JS, DE VANE CI, BOULTON DW, CARSON SW, NAHAS Z, RISCH SC. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P 450 2D6 and 3A4 activity in health volunteers. *Life Sci* 2000; 66: 133-139.
71. ESSOR AH. Clinical observations on reserpine reversal after prolonged MAO inhibition. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1967; 70: 59-63.
72. JONES BD, RUNIKIS AM. Interaction of ginseng with phenelzine. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 201-202.
73. STOLL AL, COLE JO, LUKES SE. A case of mania as a result of fluoxetine-marijuana interaction. *J Clin Psychiatry* 1999; 52: 280-281.
74. GALLUZI S, NANETTI O, BINETTI G, TRABUCCHI M, FRISONI GB. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low-dose trazodone and Ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 679-683.
75. ROOTS I, JOHNE A, SCHMIDER I. Interaction of a herbal extract from St John's wort with amitriptyline and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:159.
76. JOHNE A, SCHMIDER J, BROCKMÖLLER J, STADELMANN AM, STÖRMER E, BAUER S et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol* 2001; 22: 46-54.
77. AMSTERDAM JD, BERWISH N. Treatment of refractory depression with combination reserpine and tricyclic antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 238-242.
78. HOLMBERG G, GERSHOW S. Autonomic and psychic effects of Yohimbine hydrochloride. *Psychopharm* 1961; 2: 93-106.
79. LACOMBLEZ L, BENSIMON G, ISNARD F, DIQUET B, LECRUBIER Y, PUECH AJ. Effect of yohimbine on blood pressure in patients with depression and orthostatic hypotension induced by clormipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 241-251.
80. CHARNEY DS, PRICE LM, HENINGER GR. Desipramine-Yohimbine combination treatment of refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1155-1161.
81. STOCKLEY IH, editor. *Stockley's drug interactions*. 6th ed. London: The Pharmaceutical Press, 2002.
82. SCHELOSKY L, RAFFAUF C, JENDROSKA K, POEWE W. Kava and dopamine antagonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(5): 639-640.
83. DEAHL M. Betel nut induced extrapyramidal syndrome: an unusual drug interaction. *Mov Disord* 1989; 4: 330-333.
84. BURSTEIN AH, HORTON RL, DUNN T, ALFARO RM, PISCITELLI SC, THEODORE W. Lack of effect of St. John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 605-612.
85. SPINELLA M. Herbal medicines and epilepsy: the potential for benefit and adverse effects. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 524-532.
86. RIEDEL E, HANSEL R, EHRKE G. Inhibition of gamma-aminobutyric acid catabolism by valerianic acid derivatives. *Planta Med* 1982; 46: 219-220.

87. LEUCHNER J, MULLER J, RUDMANN M. Characterisation of the central nervous system depressant activity of a commercially available valerian root extract. *Arzneimittel Forschung* 1993; 43: 44-47.
88. MEDINA JH, VIOLA H, WOLFMAN C, MARDER M, WASOWSKI C, CALVO D et al. Overview: flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem Res* 1997; 22: 419-425.
89. AULT B, OLNEY MA, JOYNER JL, BOYER CE, NOTRICA MA, SOROKO FE et al. Proconvulsant actions of theophylline and caffeine in the hippocampus: implications for the management of temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1987; 426: 93-102.
90. BURKHARD PR, BURKHARD K, HAENGGELI CA, LANDIS T. Plant-induced seizures: reappearance of an old problem. *J Neurol* 1999; 246: 667-670.
91. TISSERAND R, BALACS T. *Essential oil safety*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995.
92. MIWA H, IJIMA M, TANAKA S, MIZUNO Y. Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo units. *Epilepsia* 2001; 42: 280-281.
93. KAJIYAMA Y, FUJII K, TAKEUCHI H, MANABE Y. Ginkgo seed poisoning. *Pediatrics* 2002; 109: 325-327.
94. GREGORY PJ. Seizure associated with Ginkgo biloba? *Ann Intern Med* 2001; 134:344.
95. GRANGER AS. Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. *Age Ageing* 2001; 30: 523-525.
96. HENNESSY M, KELLEHER D, SPIERS JP, BARRY M, KAVANAGH P, BACK D et al. St John's wort increases expression of P glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 75-82.
97. HENDERSON L, YUE QY, BERGQUIST C, GERDEN B, ARLETT P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcome. *Br J Clin Pharm* 2002; 54: 349-356.
98. MURPHY PA. St John's wort and oral contraceptives: reasons for concern?. *J Midwifery Womens Health* 2002; 47: 447-450.
99. PFRUNDER A, SCHLESSER M, GERBER S, HASCHKE M, BITZER J, DREWE J. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 683-690.
100. HALL S, WANG Z, HUANG S-M, HAMMAN MA, VASAVADA N, ADIGUN AQ et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 525-535.
101. BOYLE FM. Adverse interaction of herbal medicine with breast cancer treatment (letter). *Med J Aust* 1997; 167: 286.
102. ISHIHARA K, KUSHIDA H, YUZURIHARA M, WAKUI Y, YANAGISAWA T, KAME T et al. Interaction of drugs and Chinese herbs: pharmacokinetic changes of tolbutamide and diazepam caused by extract of *Angelica dahurica*. *J Pharm Pharmacol* 2000; 52: 1023-1029.
103. ASLAM M, STOCKLEY IH. Interaction between curry ingredient (Karela) and drug (Chlorpropamide) (letter). *Lancet* 1979; 5.
104. SOTANIEMI EA, HAAPAKOSKI E, RAUTIO A. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 18(10): 1373-1375.
105. ZHOU M, WONG PYK, LI RC. Effect of oral administration of fennel (*Foeniculum vulgare*) in ciprofloxacin absorption and disposition in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 1391-1396.
106. ABDEL GHANI YM, ETMAN MA, NADA AH. Effect of khat chewing on the absorption of orally administered amoxicillin. *Acta Pharm* 1999; 49: 43-50.
107. HUUPPONEN R, SEPPÄLA P, IISALO E. Effect of guar gum, a fibre preparation, on digoxin and penicillin absorption in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 279-281.
108. PISCITELLI SC, BURSTEIN AH, CHAITT D, ALFARO RM, FALLOON J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-548.
109. PISCITELLI SC, BURSTEIN AH, WELDEN N, GALLICANO KD, FALLOON J. The effects of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2001; 34: 234-238.
110. GALLICANO K, FOSTER B, CHOUDHRI S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 199-202.
111. Anonymous. Garlic supplements can impede HIV medication. *J Am Coll Surg* 2004; 194: 251.
112. BREIDENBACH T, KLIEM V, BURG M, RADERMARCHER J, HOFFMANN MW, KLEMPNAUER J. Profound drop of cyclosporin. A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation* 2000; 69: 2229-32.
113. BREIDENBACH T, HOFFMAN MW, BECKER T, SCHLITZ M, KLEMPNAUER J. Drug interaction of St. John's wort with ciclosporin [letter]. *Lancet* 2000; 355: 1912.
114. BAUER S, STÖRMER E, JOHNE A, KRÜGER H, BUDE K, NEUMAYER H-H et al. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and

- metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 203-211.
115. RUSCHITZKA F, MEIER PJ, TURINA M, LÜSCHER TF, NOLL G. Acute heart transplant refection due to St. John's wort. *Lancet* 2000; 355: 548-549.
 116. BARONE GW, GURLEY BJ, KETEL BL, ABUL-EZZ SR. Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 239-241.
 117. AHMED SM, BANNER NR, DUBREY SW. Low cyclosporin-A level due to St John's wort in heart transplant patients [letter]. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 795.
 118. HEBERT MF, PARK JM, CHEN Y-L, AKHTAR S, LARSON AM. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 89-94.
 119. MAI I, STÖRMER E, BAUER S, KRÜGER H, BUDDE K, ROOTS I. Impact of St. John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 819-822.
 120. DUCLOS J, GOECKE H. "Hierba del clavo" (*Geum chilense*) interfiere niveles de ciclosporina: potencial riesgo para transplantados. *Rev Med Chil* 2001; 129: 789-790.
 121. CHEN M-F, SHIMADA F, KATO H, YANO S, KANAOKA M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn* 1991; 38: 167-174.
 122. BLOCK KI, GYLLEN HAAL C. Clinical corner: herb drug interactions in cancer chemotherapy: theoretical concerns regarding drug metabolizing enzymes. *Integrative Cancer Ther* 2002; 1: 83-89.
 123. MATHIJSEN RHJ, VERWEIJ J, DE BRUIJN P, LOOS J, SPARREBOOM A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1247-1249.
 124. SMITH PF, BULLOCK JM, BOOKER BM, HAAS CE, JUSKO WJ. The influence of St. John's Wort on the pharmacokinetics and protein imatinib mesylate. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1508-1514.
 125. MENENDEZ JA, ROPERO S, BARBACID M, MONTERO S, SOLANAS M, ESCRICH E et al. Synergistic action between vinorelbine and gamma-linolenic acid in human breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 1-17.
 126. HENDERSON L, YUE QY, BERGQUIST C, GERDEN B, ARLETT P. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes *Br J Clin Pharm* 2002;54:349-56.
 127. NEBEL A, SCHNEIDER BJ, BAKER RK, KROLL DJ. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 502.
 128. MORIMOTO T, KOTEGAWA T, TSUTSUMI K, OHTANI Y, IMAI H, NAKANO S. Effect of St. John's wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 95-101.
 129. WILLIAMSON E. Sinergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine* 2001; 8: 401-409.
 130. MCLEOD AL, MCKENNA CJ, NORTHRIDGE DB. Sildenafil: first report of an interaction with concomitant marijuana leading to myocardial infarction: case report [short communication]. *Via Reactions* 2002; 900, 11.
 131. VALLI G, GIARDIANA EG. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 2002; 38: 1083-1095.
 132. MANSOOR G. Herbs and alternative therapies in the hypertension clinic. *Am J Hypertens* 2002; 14: 971-975.
 133. WANG L-S, ZHOU G, ZHU B, WU J, WANG J-G, EL-ATY AMA et al. St. John's wort induces both cytochrome P4503A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 191-197.
 134. WANG Z, HAMMAN M, HUANG S-M, LESKO LJ, HALL SD. Effect of St. John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 414-420.
 135. SIKORA R, SOHN M, DEUTZ FJ, BOHNDORF K. Ginkgo Biloba extract in the therapy of erectile dysfunction. *J Urol* 1989; 141: 188A.