

Artículo original

Interacciones entre productos fitoterápicos y fármacos anti-coagulantes orales y antiagregantes plaquetarios. Detección en farmacias comunitarias de Sevilla

Interactions between phytotherapeutic products and oral anticoagulant and antiplatelet drugs. Detection in community pharmacies of Seville

Caballero F^{1*}, Quílez AM², García-Giménez MD²

¹Farmacéutico comunitario. Camas, Sevilla (España)

²Departamento Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla (España)

*Correspondencia: fernandocaballero1991@gmail.com

Recibido: 14.12.20; aceptado: 23.12.20

Resumen: El potencial de interacción de los fitoterápicos con fármacos Anticoagulantes Orales (ACOs) y Antiagregantes plaquetarios (AAPs) supone una preocupación para los profesionales de la salud en la actualidad. Factores como la edad, la polimedicación o los polimorfismos genéticos pueden favorecer la aparición de interacciones o el agravamiento de reacciones adversas. Objetivos: Detectar potenciales interacciones entre fitoterápicos y fármacos de síntesis en pacientes de Oficinas de farmacia del área metropolitana de Sevilla, así como documentar y discutir su posible relevancia considerando factores de riesgo de acuerdo con los datos aportados en Bibliografía y los pacientes potencialmente implicados. Material y Métodos: Búsqueda en monografías EMA (European Medicines Agency) y ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy), Libros y Manuales de Fitoterapia y Bases de datos. Aplicación de un cuestionario anónimo sobre el uso de plantas medicinales en los pacientes de Oficina de Farmacia. Resultados: Consecuencia de la revisión bibliográfica, se han seleccionado 26 drogas vegetales, de las cuales sólo 9 tienen descritas interacciones potenciales en las monografías de referencia EMA y ESCOP. De algunas drogas, como la hoja de ginkgo, se dispone de muchos estudios y se han demostrado sus efectos potenciadores de la actividad antiagregante, mientras que otras como la raíz de ginseng muestran resultados más contradictorios. Del fruto de arándano rojo y el bulbo de ajo se dispone además de estudios sobre la influencia de los polimorfismos genéticos en vías farmacodinámicas sobre el resultado de la interacción. El 21,4% (n=54) de los pacientes encuestados en las Oficinas de Farmacia consumía alguno de estos fitoterápicos. Se detectaron 4 casos de interacciones potenciales, basadas en un posible aumento del INR y riesgo de hemorragias, concurriendo en estos pacientes factores de riesgo como edad avanzada (>70 años), consumo diario del fitoterápico y polimedicación. Conclusión: las evidencias disponibles deben ser tenidas en cuenta en la práctica clínica y en futuros estudios, extremando las precauciones al asociar estos fármacos, a pesar de que en algunos casos no se haya determinado la causalidad de las interacciones.

Abstract: The potential to interaction of herbal medicines with Oral Anticoagulants (OACs) and Antiplatelet (AAPs) drugs is a concern for health professionals today. Factors such as age, poly medication or genetic polymorphisms can favor the appearance of interactions or the worsening of adverse reactions. Objectives: Detect potential interactions between herbal medicines and synthetic drugs in patients at Pharmacy Offices in the Seville metropolitan area, as well as document and discuss their possible relevance considering risk factors according to the data provided in the Bibliography and the patients potentially involved. Material and Methods: search in monographs EMA (European Medici-

nes Agency) and ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy), Phytotherapy Books and Manuals and Databases. Application of an anonymous questionnaire on the use of medicinal plants in Pharmacy Office patients. Results: as a consequence of the bibliographic review, 26 herbal drugs have been selected, of which only 9 have potential interactions described in the reference monographs EMA and ESCOP. For some drugs, such as ginkgo leaf, many studies are available and have shown their potentiating effects on antiplatelet activity, while others such as ginseng root show more contradictory results. Studies on the influence of genetic polymorphisms in pharmacodynamic pathways on the result of the interaction are also available on the cranberry fruit and the garlic bulb. 21,4% (n = 54) of the patients surveyed in the Pharmacy Offices consumed some of these herbal medicines. Four cases of potential interactions were detected, based on a possible increase in INR and risk of bleeding, with risk factors such as advanced age (> 70 years), daily use of herbal medicine and polypharmacy. Conclusion: the available evidence must be taken into account in clinical practice and in future studies, taking extreme precautions when associating these drugs, despite the fact that in some cases the causality of the interactions has not been determined.

Palabras clave: Fitoterapia, Interacción Farmacológica, Anticoagulante, Antiagregante, Atención Farmacéutica.
Keywords: Phytotherapy, Drug Interaction, Anticoagulant, Antiplatelet, Pharmaceutical Care.

1. Introducción

Los extractos de plantas y los fitoterápicos en general, tienen una compleja composición química donde pueden encontrarse compuestos de diferente naturaleza: flavonoides, taninos, alcaloides, terpenos, esteroides, etc. Este hecho tiene como consecuencia la facilidad de posibles interacciones entre este tipo de fármacos y los sintéticos. Por eso es indispensable seguir profundizando en la investigación fitoquímica con el fin de prevenir posibles interacciones entre ellos y otros medicamentos [1].

Este potencial de interacción supone una preocupación para los profesionales de la salud en la actualidad, siendo los Anticoagulantes Orales (ACOs) y Antiagregantes plaquetarios (AAPs) unos de los grupos de fármacos más frecuentemente implicados en interacciones con plantas medicinales [2]. Varias revisiones sistemáticas basadas en datos clínicos y estudios in vitro han mostrado que la warfarina es el principio activo implicado con mayor frecuencia en interacciones con fitoterápicos [3]. Se desconoce la incidencia real, pero se han reportado casos de sangrado por el uso de productos a base de bulbo de ajo, hoja de ginkgo o raíz de ginseng en pacientes tratados con warfarina o ácido acetilsalicílico [4]. Factores como la edad, la polimedición, el empleo de medicamentos de estrecho margen terapéutico (como es el caso de los ACOs), o los polimorfismos genéticos [5]

pueden favorecer la aparición de interacciones o el agravamiento de reacciones adversas en la administración conjunta de fitoterápicos y fármacos de síntesis [6].

A menudo, la calidad de los estudios acerca de estas interacciones no es la adecuada, ya que ofrecen algunos resultados contradictorios y no siempre están basados en evidencias clínicas, o bien existe una falta de información en la descripción del producto fitoterápico, por lo que es necesaria una evaluación equilibrada y crítica de las evidencias disponibles para establecer las interacciones que son realmente relevantes [7]. Actualmente se están realizando investigaciones entre las posibles interacciones de diferentes componentes de los fitoterápicos, especialmente flavonoides, sobre su efecto en algunas actividades enzimáticas del citocromo P450, implicado en el metabolismo de muchos fármacos [8].

Las monografías de la EMA (European Medicines Agency) y de ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) representan buenos ejemplos de esta visión, siendo las de referencia en la actualidad. Algunos autores clasifican las interacciones según su grado de evidencia en las categorías: confirmadas, basadas en un único caso clínico, potenciales o teóricas y no conocidas [4], pero la EMA únicamente considera relevantes las interacciones evidenciadas clínicamente en humanos y en estudios de calidad [9].

La automedicación y la demanda creciente de medicamentos fitoterápicos para el tratamiento de patologías tratadas en atención primaria, hace necesario el conocimiento por parte del farmacéutico y otros profesionales de la salud acerca de estas posibles interacciones. Dado que la Oficina de Farmacia es un punto de venta habitual de productos fitoterápicos, y el farmacéutico, como único profesional del medicamento, tiene acceso a conocer el tratamiento farmacológico de los pacientes, desde este establecimiento sanitario se puede realizar la detección de las mismas.

2. Objetivos

Detectar potenciales interacciones entre fitoterápicos y fármacos de síntesis en pacientes de Oficinas de Farmacia del Área Metropolitana de Sevilla, así como documentar y discutir su posible relevancia considerando factores de riesgo de acuerdo con los datos aportados en Bibliografía y los pacientes potencialmente implicados.

3. Material y métodos

Revisión bibliográfica

Consistió en una revisión exhaustiva sobre los estudios y casos reportados de interacciones entre drogas vegetales y fármacos ACOs y/o AAPs, utilizándose distintas fuentes bibliográficas para la obtención de datos.

- Libros y manuales:
 - *Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines*. Williamson E, Driver S, Baxter K. 2ª edición. Londres: Pharmaceutical Press; 2013.
 - *Herbs & Natural Supplements. An evidence-based guide*. Braun L, Cohen M. 3ª edición. Australia: Elsevier; 2010.
 - *Manual de Fitoterapia*. Castillo E, Martínez I. 2ª edición. Madrid: Elsevier; 2015.
 - *Catálogo de Plantas Medicinales*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Colección Consejo 2010. Madrid: CGCOF; 2010.
- Monografías sobre plantas medicinales

publicadas por EMA (European Medicines Agency) y ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy).

- Bases de datos científicas: se realizaron búsquedas de artículos en *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane* y *UpToDate*. Las palabras claves usadas fueron "interactions herbs-drugs". Fueron seleccionados los artículos publicados a partir del año 2000 que abordaban casos de interacciones, así como artículos de revisión o acerca del uso de plantas medicinales.
- Páginas webs:
 - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es> [Consultado en noviembre de 2020].
 - Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <https://www.portalfarma.com> [Consultado en noviembre de 2020].
 - Sociedad Española de Fitoterapia. Disponible en: <https://www.sefit.es> [Consultado en noviembre de 2020].
 - Revista de Fitoterapia. Disponible en: http://www.fitoterapia.net/revista/revista_sumarios.php [Consultado en noviembre de 2020].
 - The Plant List. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/> [Consultado en octubre de 2020].

Expresión de resultados bibliográficos

Los resultados fueron mostrados en tablas en las que se agruparon las drogas vegetales según la Clasificación de Plantas Medicinales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [10]. En ellas se indica el nombre común de la planta, especie, familia, droga y descripción de la interacción según EMA, ESCOP, Catálogo de Plantas Medicinales u otras fuentes bibliográficas. De algunas drogas se añadió una tabla adicional en referencia a la influencia de ciertos polimorfismos genéticos en el resultado de la interacción.

Detección de potenciales interacciones entre pacientes de oficinas de farmacia del área metropolitana de Sevilla.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional

no intervencionista y transversal, basado en la información aportada por los pacientes a través de la aplicación de un cuestionario acerca del uso de plantas medicinales. Los ítems del cuestionario aplicado, la formulación de preguntas y los formatos de respuestas han sido seleccionados con vistas a los objetivos perseguidos y han sido validados comprobando una adecuada comprensión, fiabilidad, validez y buena adaptación cultural [11]. Para la elaboración del cuestionario, se tomaron como referencia encuestas validadas y empleadas previamente en otros trabajos similares [12-15]. La participación de los pacientes fue solicitada de manera voluntaria por parte de los farmacéuticos, y el consentimiento se realizó por escrito, autorizando los pacientes que los datos fueran tratados de forma anónima, marcando una casilla al respecto en el cuestionario. Ninguno de estos documentos, ni la base de datos que se generó a partir de ellos ha llevado datos personales ni identificativos de los pacientes. Todos los farmacéuticos participantes garantizaron el cumplimiento de la normativa de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal en España, en relación a la confidencialidad de los datos aportados por los pacientes.

La población diana fueron aquellos pacientes que solicitaron productos fitoterápicos o los aceptaron en una dispensación activa aconsejados por el farmacéutico en la Oficina de Farmacia, siguiendo los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años en el momento del inicio del estudio.
- Pacientes que consuman productos fitoterápicos en cualquiera de sus registros, ya sean "Medicamentos Tradicionales a base de Plantas Medicinales" (MTP) o "Complementos Alimenticios" (CA), así como Especialidades Farmacéuticas cuyos principios activos sean de origen vegetal.
- Pacientes que proporcionen información completa, necesaria y fiable para cuantificar los objetivos del estudio.

El periodo del estudio fue de 11 meses (mayo 2016-abril 2017), participando 14 farmacias y consiguiendo una muestra total de 252 pacientes. Los datos obtenidos se

introdujeron en Microsoft Office Excel para su posterior análisis. Para la identificación de interacciones potenciales, en primer lugar se seleccionaron los pacientes "consumidores de fármacos ACOs y/o AAPs", y se seleccionaron aquellos pacientes que consumían de manera concomitante un fitoterápico cuya posible interacción farmacológica hubiese sido recogida previamente en la Tabla de Resultados obtenidos de la búsqueda bibliográfica. Además, se analizaron los Factores de Riesgo para la Interacción (FRI): edad avanzada, polimedicación y frecuencia de consumo del fitoterápico.

4. Resultados

Revisión bibliográfica

Dio lugar a la selección de 26 drogas vegetales, de las cuales sólo 9 tienen descritas interacciones potenciales con ACOs y/o AAPs en las monografías de referencia EMA y ESCOP (Tabla 1). De dos drogas (bulbo de ajo y fruto de arándano rojo) se dispuso información sobre interacciones genotipodependientes (Tabla 2).

Resultados en Oficinas de Farmacia

El 21,4% (n=54) de los encuestados consumía alguna PM que podría interaccionar con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, según los resultados de la búsqueda bibliográfica. Se han detectado 4 casos de interacciones potenciales con estos fármacos, basadas en un posible aumento del INR y riesgo de hemorragias (Tabla 3). En todos ellos se identificaron Factores de riesgo para la interacción, como la edad avanzada (>70 años), el consumo diario del fitoterápico o la polimedicación (>4 fármacos empleados).

5. Discusión

Las drogas pertenecientes al grupo C: aparato vascular, han sido muy estudiadas al respecto y se dispone de muchas evidencias, como es el caso de la hoja de Ginkgo biloba L. Se ha comprobado mediante ensayos *in vitro* que el ginkgólido B, y en menor medida otros ginkgólidos, son potentes inhibidores del Factor Activador de Plaquetas (PAF) por antagonismo con su receptor plaquetario [8]. Este efecto podría ser aditivo al de los AAPs, aunque en raras ocasiones daría lugar a complicaciones

hemorrágicas [31]. Así, a pesar de los casos reportados de hemorragia por la ingesta de extracto de ginkgo en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico (AAS), algunas revisiones

sistemáticas y ensayos clínicos realizados no muestran cambios significativos en el sangrado o la actividad plaquetaria, y consideran esta interacción como improbable [32]. De igual

Tabla 1. Interacciones de drogas vegetales con fármacos Anticoagulantes y/o Antiagregantes reportadas por las fuentes consultadas.

A04: ANTIEMÉTICOS			
JENGIBRE (<i>Zingiber officinale</i> R.) (Zingiberaceae) Droga: Rizoma	EMA: ACOs y AAPs → se han publicado casos de ↑ de INR y sangrado en pacientes tratados con warfarina o fenprocumón [16].	CPM: ACOs y AAPs → <i>in vitro</i> actividad antiagregante plaquetaria por posible inhibición de COX, posible riesgo de hemorragias [10].	
A03: ANTIULCEROSOS			
REGALIZ (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) (Leguminosae) Droga: Raíz	EMA/ESCAP: no se han descrito interacciones.	CPM: no se han descrito interacciones.	Otras fuentes: se dispone de evidencias <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de actividad AAP de la isoliquiritigenina. Se carece de estudios en humanos, relevancia clínica desconocida [17].
A08: COADYUVANTES EN TRATAMIENTO OBESIDAD			
TÉ VERDE (<i>Camellia sinensis</i> L.) (Theaceae) Droga: Hoja	EMA/ESCAP: no se han descrito interacciones.	CPM: no se han descrito interacciones.	Otras fuentes: un caso reportado de inhibición del efecto de warfarina y ↓ del INR tras ingesta excesiva (más de 2 L/día). Las epigallocatequinas (EGC) mostraron inhibición significativa de AP <i>in vivo</i> , produciendo ↑ de tiempos de sangrado y tiempos de tromboplastina parcial activada [18].
A09: DIGESTIVAS			
ANGÉLICA (<i>Angelica archangelica</i> L.) (Apiaceae) Droga: Raíz y rizoma	EMA/ESCAP: no se han descrito interacciones.	CPM: Heparina, ACOs y AAPs → presenta ligera actividad anticoagulante, posible ↑ de efectos y riesgo de hemorragias [10].	
MANZANILLA COMÚN (<i>Matricaria chamomilla</i> L.) (Compositae) Droga: Inflorescencias	EMA/ESCAP: no se han descrito interacciones.	CPM: Heparina, ACOs y AAPs → posible ↑ de efectos y riesgo de hemorragias, por ligera actividad anticoagulante [10].	Otras Fuentes: se reportó un caso de ↑ INR con hemorragia interna en paciente tratado con warfarina. Sus componentes cumarínicos naturales (umbeliferona y heniarina) no poseen requisitos estructurales para actividad anticoagulante. Se requieren más investigaciones para confirmar una posible interacción [17].
PIÑA (<i>Ananas comosus</i> Merr.) (Bromeliaceae) Droga: Frutos	EMA/ESCAP: no se han descrito interacciones.	CPM: Heparina, ACOs y AAPs → posible ↑ de efectos y riesgo hemorragias, por actividad AC de bromelaina [10].	

Abreviaturas: EMA: European Medicines Agency; ESCOP: European Scientific Cooperative On Phytotherapy; CPM: Catálogo de Plantas medicinales; ACOs: Anticoagulantes Orales; AAPs: Antiagregantes Plaquetarios.

Tabla 1. Continuación.

A12: TÓNICOS Y RECONSTITUYENTES		
ELEUTEROCOCO (<i>Eleutherococcus senticosus</i> Maxim.) (<i>Araliaceae</i>) Droga: Raíz y rizoma	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: ACOs y AAPs → posible ↑ de efectos y riesgo de hemorragias, por actividad AP <i>in vitro</i> [10].
GINSENG (<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey) (<i>Araliaceae</i>) Droga: Raíz	ESCOP: se ha relacionado con un caso de posible interacción con warfarina, pero se desconoce el posible mecanismo de acción de esta interacción (no se ha evidenciado en ratas) [19].	CPM: ACOs, heparina y antiagregantes → Podría ↑ los efectos, riesgo de hemorragias [10].
GUARANÁ (<i>Paullinia cupana</i> Kunth)(<i>Sapindaceae</i>) Droga: Semilla	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: no se han descrito interacciones. Otras Fuentes: se dispone de evidencias <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de su actividad antiagregante plaquetaria, pero se carece de estudios en humanos, relevancia clínica desconocida [17].
A13: ESTIMULANTES DEL APETITO		
FENOGRECO (<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.) (<i>Leguminosae</i>) Droga: Semilla	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: no se han descrito interacciones. Otras Fuentes: un caso reportado de sangrado en paciente tratado con warfarina [20], probablemente por su contenido en cumarinas naturales. Otro estudio no encontró efectos de esta droga sobre la AP ni los factores de coagulación [21].
B01: HEMOSTÁTICAS		
HIDRASTIS o SELLO DE ORO (<i>Hydrastis canadensis</i> L.) (<i>Ranunculaceae</i>) Droga: Rizoma	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: Heparina → hidrastis contiene berberina, alcaloide que <i>in vitro</i> presenta efecto antagonista de la heparina [10].
C03: DIURÉTICOS		
ESPÁRRAGO (<i>Asparagus officinalis</i> L.) (<i>Asparagaceae</i>) Droga: Raíz	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: ACOs → podría ↓ sus efectos, por su contenido en Vit K [10].
ORTIGA (<i>Urtica dioica</i> L.) (<i>Urticaceae</i>) Droga: Hoja	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: ACOs → podría ↓ sus efectos, por su contenido en Vit K [10].
C04: MEJORADORES DE FUNCIONES COGNITIVAS		
GINKGO (<i>Ginkgo biloba</i> L.) (<i>Ginkgoaceae</i>) Droga: Hoja	EMA: Anticoagulantes, antiagregantes → puede ↑ efectos [22]. -ESCOP: sin interacciones con anticoagulantes en estudios clínicos controlados, aunque no es descartable [23].	CPM: Anticoagulantes y antiagregantes → ↑ efectos por inhibición del factor activador de plaquetas (PAF). Riesgo hemorragias [10].
C05: TÓNICOS VENOSOS		
CASTAÑO DE INDIAS (<i>Aesculus hippocastanum</i> L.) (<i>Sapindaceae</i>) Droga: Semilla, hoja y corteza	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: ACOs → la escina podría ↑ efectos, riesgo de hemorragia [10].
MELILOTO (<i>Melilotus officinalis</i> Pall.) (<i>Fabaceae</i>) Droga: Sumidad aérea	EMA: se han descrito interacciones con anticoagulantes [24]. ESCOP: Anticoagulantes → ↑ efectos [23].	CPM: notificados algunos casos con ↑ efecto de ACOs, probablemente por el contenido en cumarinas [10].
C06: HIPOLIPEMIANTES		

Abreviaturas: EMA: European Medicines Agency; ESCOP: European Scientific Cooperative On Phytotherapy; CPM: Catálogo de Plantas medicinales; ACOs: Anticoagulantes Orales; AAPs: Antiagregantes Plaquetarios.

Tabla 1. Continuación.

AJO (<i>Allium sativum</i> L.) (<i>Liliaceae</i>) Droga: Bulbo	ESCOP: Warfarina → ↑ de INR observado en 2 casos [23].	CPM: Anticoagulantes → ↑ INR comunicado en casos puntuales [10].
G01: FITOESTRÓGENOS		
ALFALFA (<i>Medicago sativa</i> L.) (<i>Leguminosae</i>) Droga: sumidad aérea	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: ACOs → podría ↓ efectos anticoagulantes por su contenido en Vit. K [10].
G03: ANTISÉPTICOS URINARIOS		
ARÁNDANO ROJO (<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton) (<i>Ericaceae</i>) Droga: Fruto	ESCOP: en estudios clínicos se ha sugerido una posible interacción con warfarina (↑ del efecto). Aunque la interacción se considera farmacocinéticamente muy poco probable, en un estudio se ha vinculado con la posibilidad de una interacción VKORC1 (subunidad 1 de la vit K epóxido reductasa) genotipodependiente, que aumentaría la sensibilidad de ciertos individuos a la warfarina [25].	CPM: no se han descrito interacciones.
PLANTAS EMPLEADAS EN EL SÍNDROME PREMENSTRUAL		
ONAGRA (<i>Oenothera biennis</i> L.) (<i>Onagraceae</i>) Droga: Aceite de semillas	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: ACOs y AAPs → posible ↑ del efecto por inhibición de la agregación plaquetaria [10]. Otras Fuentes: se dispone de evidencias <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de AAP del ácido gamma linoleico. Se carece de estudios en humanos, relevancia clínica desconocida [17].
M01: ANTIINFLAMATORIOS		
SAUCE (<i>Salix alba</i> L.) (<i>Salicaceae</i>) Droga: Corteza	EMA: Anticoagulantes → puede ↑ su efecto, como los derivados cumarínicos [26]. ESCOP: debido a su contenido en salicilatos, podría producir inhibición de la AP [23].	CPM: Anticoagulantes y antiagregantes → los salicilatos podrían ↑ sus efectos, debido a su actividad antiagregante plaquetaria. Riesgo de hemorragias [10].
ULMARIA <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. (<i>Rosaceae</i>) Droga: Sumidad florida	EMA: Anticoagulantes → puede ↑ su efecto, como los derivados cumarínicos [27]. ESCOP: no se han descrito. Por su contenido en derivados salicílicos, es probable la interacción con anticoagulantes o antiagregantes [23].	CPM: Ídem que SAUCE [10].
M02: RUBEFACIENTES		
CÁPSICO (<i>Capsicum annuum</i> L.) (<i>Solanaceae</i>) Droga: Fruto	EMA/ESCOP: no se han descrito interacciones.	CPM: ACOs, heparina y antiagregantes → puede ↑ sus efectos por presentar actividad trombolítica. Riesgo de hemorragias. AAS → ↓ su biodisponibilidad si se administran concomitantemente, pudiendo ↓ sus efectos [10].

Abreviaturas: EMA: European Medicines Agency; ESCOP: European Scientific Cooperative On Phytotherapy; CPM: Catálogo de Plantas medicinales; ACOs: Anticoagulantes Orales; AAPs: Antiagregantes Plaquetarios.

Tabla 1. Continuación.

N03: ANTIDEPRESIVOS			
<p>HIPÉRICO (<i>Hypericum perforatum</i> L.) (<i>Hypericaceae</i>) Droga: sumidad florida</p>	<p>EMA: inductor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y glicoproteína-P. Warfarina → contraindicado uso concomitante [28].</p> <p>ESCOPE: se han descrito diversas interacciones con anticoagulantes (fenprocumón, warfarina) [23].</p>	<p>CPM: Se muestran interacciones con ACOs, rivaroxabán [10].</p>	
V01: PLANTAS INMUNOMODULADORAS			
<p>PELARGONIUM (<i>Pelargonium sidoides</i> DC.) (<i>Geraniaceae</i>) Droga: Raíz</p>	<p>EMA/ESCOPE: no se han descrito interacciones.</p>	<p>CPM: ACOs → podría ↑ sus efectos [10].</p>	
OTRAS			
<p>CHIA (<i>Salvia hispanica</i> L.) (<i>Lamiaceae</i>) Droga: Semillas</p>	<p>EMA/ESCOPE: no se han descrito interacciones.</p>	<p>CPM: no se han descrito interacciones [10].</p>	<p>Otras fuentes: recientemente se comunicó un posible caso de interacción con Sintrom® [29].</p>

Abreviaturas: EMA: European Medicines Agency; ESCOP: European Scientific Cooperative On Phytotherapy; CPM: Catálogo de Plantas medicinales; ACOs: Anticoagulantes Orales; AAPs: Antiagregantes Plaquetarios.

Tabla 2. Interacciones de drogas vegetales y fármacos ACOs dependientes de polimorfismos genéticos.

DROGA VEGETAL	FÁRMACO	GEN	POLIMORFISMOS	EFFECTOS EN LA INTERACCIÓN
BULBO DE AJO	WARFARINA	VKORC1	Alelos C>C (“wild-type”) Alelos C>T y T>T (“less functional variants”)	Los pacientes con genotipo VKORC1 C>C mostraron aumento significativo de la EC ₅₀ de S-warfarina al administrarse conjuntamente con bulbo de ajo [30].
JUGO DE ARÁNDANO ROJO	WARFARINA	VKORC 1	Alelos C>C (“wild-type”) Alelos C>T y T>T (“less functional variants”)	Los pacientes con genotipo VKORC1 C>T y T>T tuvieron una reducción significativa de la EC ₅₀ de S-warfarina (22% y 11% respectivamente) cuando se administró conjuntamente warfarina y jugo de arándano rojo [30].

Abreviaturas: VKORC1: Vitamin K Epoxide Reductase Complex, Subunit 1.

Tabla 3. Información obtenida a través de los cuestionarios sobre los pacientes que consumían PM con riesgo de interacción con anticoagulantes y/o antiagregantes.

Nº PA-CIENTE	FRANJA ETARIA	SEXO	FRECUENCIA CONSUMO	REGISTRO SANITARIO	PLANTA MEDICINAL	INDICACIÓN	FÁRMACO/S CON INTERACCIÓN POTENCIAL	Nº FACTORES DE RIESGO
1	>70	M	Diaria	Complemento Alimenticio (Acutil®)	GINKGO (<i>Ginkgo biloba</i> L.)	MÉDICA	WARFARINA (Polimed)	3
2	>70	H	Diaria	Especialidad Farmacéutica (Tanakene®)	GINKGO (<i>Ginkgo biloba</i> L.)	MÉDICA	AAS (Polimed)	3
3	50-70	M	Diaria	Complemento Alimenticio	ARANDA-NO ROJO (<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton)	FARMACÉUTICA	AAS (Polimed)	2
4	>70	H	Diaria	Complemento Alimenticio	GINSENG (<i>Panax ginseng</i> C.A. Mey)	MÉDICA	AAS (Polimed)	3

(Se marcan en rojo los Factores de riesgo para la interacción identificados). Abreviaturas: H: hombre; M: mujer; Polimed: polimedificado

forma, aunque los ensayos clínicos muestran que la hoja de ginkgo no parece alterar los parámetros de coagulación ni el metabolismo de ACOs como warfarina, se han reportado casos aislados de sangrado [33]. Las recomendaciones a dar respecto a estos resultados deben ser controlar de forma especial a los pacientes de alto riesgo, debido a la potencial gravedad de la interacción. Así, en dos de los pacientes de nuestro estudio se identificó esta posible interacción: en uno de ellos con ácido acetilsalicílico y Tanakene® (Especialidad Farmacéutica a base de extracto de *Ginkgo biloba* L.) y en otro con Aldocumar® (warfarina) y Acutil® (complemento alimenticio que contiene *Ginkgo biloba* L.). Si analizamos estos casos, se trata de pacientes mayores de 70 años, que consumían estos productos diariamente y que son polimedificados, pero cuyo consejo sobre el uso de PM venía del médico. Ante estas situaciones, el consejo farmacéutico fue informar al paciente de la importancia de realizar controles periódicos sobre el INR así como de vigilar cualquier síntoma de alarma como hematomas o hemorragias.

En el caso del bulbo de ajo, teóricamente podría disminuir la agregación plaquetaria inducida por colágeno y fibrinógeno, aunque solo a altas dosis (>7 g/día) al tomarse como suplemento

o en cantidades excesivas en la dieta habitual. Los diferentes ensayos clínicos ponen en duda su interacción con ACOs y sus efectos sobre la función plaquetaria [30]. En cuanto al meliloto y el castaño de indias, contienen cumarinas naturales, pero éstas no poseen los requisitos mínimos estructurales necesarios para la actividad anticoagulante, por lo que el mecanismo de interacción se desconoce y solo se dispone de informes de casos aislados [4].

El rizoma de jengibre (*Zingiber officinale* R.) produjo inhibición de la agregación plaquetaria y sangrados en individuos sanos aunque a dosis muy elevadas (>10 g/día), pero se ha evidenciado que no tiene efectos significativos sobre la farmacodinámica y farmacocinética de warfarina, por lo que administrado a las dosis habituales no serían necesarias precauciones excepcionales [34].

Otras drogas muestran resultados más contradictorios. Así, existen informes de casos que describen una disminución de los efectos de warfarina atribuida al uso de raíz de *Panax ginseng* C.A. Mey, pero en un estudio realizado en adultos sanos no se encontraron efectos del ginseng sobre el metabolismo o la actividad de warfarina [35]. Otros estudios in vitro e in vivo han mostrado que esta droga contiene

componentes que inhiben la agregación plaquetaria y la formación de tromboxano [31]. También hay registrados casos tanto de aumento como de disminución de INR en pacientes anticoagulados que tomaron preparados de fruto de arándano rojo, como consecuencia de una posible interacción farmacodinámica, aunque podrían estar implicados factores farmacogenómicos [5], como se muestra en la Tabla 2. Dos pacientes encuestados que eran tratados con AAS consumían estos fitoterápicos. En el caso del arándano rojo no parece probable la interacción excepto en casos de ingesta elevada (>170 mg de antocianidinas), mientras que en el caso del ginseng no es descartable, pero como ya se ha comentado, dada la potencial gravedad de la interacción y teniendo en cuenta otros factores de riesgo, ante estos casos el consejo farmacéutico será informar al paciente de la importancia de vigilar cualquier síntoma de alarma como hematomas o hemorragias.

Los fitoterápicos antiinflamatorios mencionados tienen igualmente potencial de interactuar por su contenido en salicilatos. La corteza de sauce contiene salicina, glucósido del alcohol salicílico, cuya estructura es diferente a la del AAS, ya que tiene una glucosa en lugar de un grupo acetilo y un grupo carbinol en lugar del carboxilo, por lo que su acción antiagregante y el riesgo de interacción con fármacos antiagregantes y anticoagulantes es mínimo. Así, se ha comprobado clínicamente que el consumo de 240 mg/día de salicina produjo efectos mínimos sobre la agregación plaquetaria, pero en dosis mayores podría tener un efecto significativo, por lo que se deberían extremar las precauciones [36]. El uso concomitante de preparados de corteza de sauce o sumidad de ulmaria ("Reina de los prados") con estos fármacos debería ser supervisado por el médico, controlando la aparición de hematomas o hemorragias. Desde la Oficina de Farmacia pueden ofrecerse alternativas de drogas antiinflamatorias más seguras para estos pacientes, como flor de árnica (*Arnica montana* L.) o el fruto de grosellero negro (*Ribes nigrum* L.).

Otras drogas seleccionadas no tienen interacciones con ACOs y/o AAPs mencionadas en EMA o ESCOP, pero sí se dispone de casos reportados o posibles evidencias clínicas. Por ejemplo, en el caso de la hoja de té verde (*Camellia sinensis* L.) existe un caso reportado de

inhibición del efecto de warfarina y disminución del INR tras la ingesta excesiva (más de 2 L/día) [37], pero se requieren más investigaciones para confirmar la interacción, por lo que únicamente debemos recomendar evitar la ingesta de grandes cantidades (>4 tazas/día) en pacientes tratados con ACOs. Recientemente también se describió un caso de hemorragia profusa en una paciente quirúrgica, por posible interacción de escitalopram con té verde [38]. El principal grupo activo de esta droga son las epigalocatequinas (EGC), que en estudios in vivo mostraron inhibición significativa de la agregación plaquetaria, produciendo además alargamiento de los tiempos de sangrado y tiempos de tromboplastina parcial activada [39]. Aunque no existe evidencia de que el té verde interactúe con escitalopram, es posible que la combinación produzca un efecto sinérgico incrementando el riesgo de sangrado. Con la semilla de fenogreco (*Trigonella foenum-graecum* L.) existe un caso reportado de sangrado en un paciente tratado con warfarina, probablemente por su contenido en cumarinas naturales, pero un estudio no encontró efectos de esta droga sobre la agregación plaquetaria ni los factores de coagulación [40]. La raíz de pelargonium (*Pelargonium sidoides* DC.) también contiene cumarinas naturales, pero estas no poseen la estructura requerida para tener actividad anticoagulante [4]. De una PM muy consumida como es la manzanilla común (*Matricaria chamomilla* L.) también se reportó un caso de aumento de INR con hemorragia interna en un paciente anciano tratado con warfarina que comenzó a usar preparados tópicos y orales de dicha PM [41]. Los componentes cumarínicos naturales presentes en la manzanilla, como son umbeliferona y heniarina, no poseen los requisitos estructurales (un sustituyente hidroxilo C-4 y un sustituyente de carbono no polar C-3) requeridos para la actividad anticoagulante, y los extractos de su aceite esencial no afectan significativamente a CYP2C9, isoenzima encargada del metabolismo de warfarina [4], por lo que, dados los múltiples factores que influyen en el control del INR y que solo se dispone de un caso aislado, se requiere de más investigaciones para confirmar una posible interacción [17].

De otras drogas vegetales se dispone de evidencias in vitro e in vivo de su actividad

antiagregante plaquetaria, como es el caso de la semilla de guaraná (*Paullinia cupana Kunth*), el ácido gamma linoleico contenido en el aceite de onagra (*Oenothera biennis* L.) o la isoliquiritigenina contenida en la raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.), pero se carece de estudios en humanos y la relevancia clínica de la posible interacción es desconocida [17]. Ante esto, se deben extremar las precauciones en pacientes tratados con ACOs y/o AAPs y monitorizar estrechamente el INR hasta que se obtengan más datos.

Las interacciones de la sumidad de hipérico han sido las más estudiadas y de las que mayor número de evidencias se disponen, ya que sus efectos inductores sobre CYP3A4 y glicoproteína-P hacen que pueda interactuar potencialmente con la mayoría de los fármacos, incluyendo los ACOs y AAPs [4].

La enzima VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, Subunit 1), implicada en interacciones genotipodependientes (Tabla 2), es responsable de la reducción de Vitamina K-2,3-epóxido a su forma activa, encargada de la gamma carboxilación de proteínas precursoras de factores activos de coagulación; y es la diana terapéutica de fármacos anticoagulantes como warfarina [42]. Se han identificado dos formas genéticas: el genotipo mayoritario en la población (Alelos C>C) o "wild-type", y un genotipo minoritario (Alelos C>T y T>T) que codifica isoformas de la enzima VKORC1 menos activas ("less functional variants"). Por este motivo, en pacientes con genotipo minoritario se han obtenido valores de EC50 (Effective Concentration 50) para S-warfarina menores que en los "wild-type". En el caso del bulbo de ajo, se ha evidenciado una disminución significativa de los efectos de S-warfarina sólo en el genotipo "wild-type", mientras que con el fruto de arándano rojo se obtuvo un aumento de efectos de dicho anticoagulante sólo en los genotipos minoritarios [30]. Este ejemplo muestra las repercusiones que tiene la existencia de polimorfismos en genes implicados en vías farmacodinámicas.

Conclusiones

- Numerosas drogas vegetales muestran potencial de interacción con ACOs/AAPs, pero sólo 9 están recogidas en las monografías de

referencia EMA y ESCOP actualmente. A pesar de esto, las evidencias disponibles en algunos casos deben ser tenidas en cuenta en la práctica clínica y en futuros estudios, extremando las precauciones al asociar estos fármacos, a pesar de que no se haya determinado la causalidad de las interacciones.

- El papel del farmacéutico como agente en el proceso de Atención Primaria y los resultados obtenidos en nuestra muestra poblacional, manifiestan la necesidad del conocimiento sólido sobre el uso racional de Plantas Medicinales. La Oficina de Farmacia es clave en la detección de posibles interacciones con estos fármacos.
- Los resultados obtenidos en este trabajo nos muestran la potencial existencia de interacciones entre productos fitoterápicos y fármacos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios. Para poder adoptar medidas concretas a nivel clínico y conocer la naturaleza, gravedad o frecuencia de las posibles interacciones, sería necesario un estudio con una muestra poblacional más amplia y una coordinación adecuada entre las Oficinas de Farmacia y los Centros de Salud Primaria y Hospitalaria.

Limitaciones del estudio

La búsqueda de artículos en bases de datos se ha realizado desde el año 2000, al considerar que las publicaciones con fechas anteriores carecen de la calidad científica suficiente sobre este tema, ya que las sociedades fitoterápicas modernas fueron creadas con posterioridad. Un ejemplo es la ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), creada en 1989 como una federación de sociedades europeas de Fitoterapia con la finalidad de mejorar el estatus científico de productos a base de plantas y ayudar en la armonización de su regulación a nivel europeo, no siendo hasta primeros del siglo XXI cuando comienzan sus publicaciones.

La muestra poblacional y el número de Oficinas de Farmacia participantes son escasas, por lo que no suponen una muestra representativa de todo el Área Metropolitana de Sevilla, siendo necesarios futuros estudios para poder determinar la incidencia real de estas interacciones en el área de estudio.

Agradecimientos

A todos los farmacéuticos que han participado activamente en este trabajo, realizando las encuestas a los pacientes de sus respectivas Oficinas de Farmacia, así como al Real e Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de Se-

villa, especialmente a la Vocalía de Fitoterapia y Homeopatía.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Costache IL, Miron A, Hăncianu M, Aursulesei V, Costache AD, Aprotosoae AC. Pharmacokinetic Interactions between Cardiovascular Medicines and Plant Products. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:9402781. doi: 10.1155/2019/9402781.
2. Vanaclocha B, Risco E, Cañigual S. Interacciones entre preparados vegetales y fármacos de síntesis: revisión de las monografías EMA y ESCOP. *Revista de Fitoterapia*. 2014;14(1):5-36.
3. Shi S, Klotz U. Drug interactions with herbal medicines. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(2):77-104. doi: 10.2165/11597910-000000000-00000.
4. Williamson E, Driver S, Baxter K. *Stockley's Herbal Medicines Interactions: a guide to the interactions of herbal medicines*. 2ª ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2013.
5. Liu, MZ, Zhang, YL, Zeng, MZ, He, FZ, Luo, ZY, Luo, JQ, Wen, JG, Chen, XP, Zhou, HH, Zhang, W. Pharmacogenomics and Herb-Drug Interactions: Merge of Future and Tradition. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:1-8. doi: 10.1155/2015/321091.
6. Quílez AM, García MD, Sáenz MT. *Uso racional de medicamentos a base de plantas. Guía de interacciones entre fitomedicamentos y fármacos de síntesis*. 1ª ed. Sevilla: Fundación Farmacéutica Avenzoar; 2009.
7. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;75(3):603-18. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04350.x.
8. Park SY, Nguyen PH, Kim G, Jang SN, Lee GH, Phuc NM, Wu Z, Liu KH. Strong and Selective Inhibitory Effects of the Biflavonoid Selamariscina A against CYP2C8 and CYP2C9 Enzyme Activities in Human Liver Microsomes. *Pharmaceutics*. 2020;12(4):343. doi: 10.3390/pharmaceutics12040343.
9. Anon. Interactions with herbal products. *Drug Ther Bull*. 2014;52(2):18-21.
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Plantas Medicinales*. Colección Consejo 2010. Madrid: CGCOF; 2010.
11. Guix J. Dimensionando los hechos: la encuesta (II). *Rev. Calidad Asistencial* 2005;20(3):154-60.
12. CGCOF. Trastornos digestivos y procesos nerviosos, usos más comunes de las plantas medicinales. *Rev Farmacéuticos*. 2016;(420):19. [en línea]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/Documentos-Publica/2015-Formacion-Plantas-Medicinales-Farmacéutico-Memoria-Resultados.pdf>
13. Domene C, Enseñat P, Félez E. Consumo de plantas medicinales en un barrio de Barcelona: la necesidad de registrar informáticamente este hábito. *Revista de Fitoterapia*. 2016;16(1):57-64.
14. Quílez AM, Domínguez MD, Cuenca F, Justo I, Martín-Calero MJ. Dispensación de preparados fitoterápicos en farmacias comunitarias de Sevilla. *Revista de Fitoterapia*. 2011;11(1):53-9.
15. Batanero MC, Candelas M, García E, Rodríguez MA. Consumo de preparados de plantas medicinales por la población mayor de 65 años en la provincia de Guadalajara (España). *Revista de Fitoterapia*. 2017;17(1):71-7.
16. EMA-HMPC. *Assessment report on Zingiber officinale Roscoe, rhizoma*. London; 2012.
17. Braun L, Cohen M. *Herbs & Natural Supplements. An evidence-based guide*. 3ª ed. Australia: Elsevier; 2010.

18. Chen XQ, Wang XB, Guan RF, Tu J, Gong ZH, Zheng N, Yang JH, Zhang YY, Ying MM. Blood anticoagulation and antiplatelet activity of green tea (-)-epigallocatechin (EGC) in mice. *Food Funct.* 2013;4(10):1521-5. doi: 10.1039/c3fo60088b.
19. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix. London; 2014.
20. Lambert JP, Cormier J. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy.* 2001;21(4):509-12. doi: 10.1592/phco.21.5.509.34492.
21. Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997;56(5):379-84. doi: 10.1016/s0952-3278(97)90587-1.
22. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. London; 2014.
23. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. 2^a ed. Exeter (Reino Unido): ESCOP, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, New York: Thieme New York; 2003.
24. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Melilotus officinalis* L., herba. London; 2008.
25. ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). ESCOP Monographs. The Scientific foundation for herbal medicinal products. 2^a ed. Exeter (Reino Unido): ESCOP, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, New York: Thieme New York; 2009.
26. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Salix*, cortex. London; 2009.
27. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba. London; 2009.
28. EMA-HMPC. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba. London; 2009.
29. González-Quero M, Álvarez-Tapia N, Montalvá-García P, Arroyo del Moral V. Sintrom y chía: una mala combinación. *Semergen.* 2018;44(Espec Congr 17):1096.
30. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, Xu H, McLachlan AJ. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol.* 2008;154(8):1691-700. doi: 10.1038/bjp.2008.210.
31. Beckert BW, Concannon MJ, Henry SL, Smith DS, Puckett CL. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(7):2044-50. doi: 10.1097/01.prs.0000295972.18570.0b.
32. Aruna D, Naidu MU. Pharmacodynamic interaction studies of *Ginkgo biloba* with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(3):333-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02759.x.
33. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2000;34(12):1478-82. doi: 10.1345/aph.10031.
34. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(4):425-32. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02322.x.
35. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(5):592-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2003.02051.x.
36. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G. Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Med.* 2001;67(3):209-12. doi: 10.1055/s-2001-12000.
37. Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother.* 1999;33(4):426-8. doi: 10.1345/aph.18238.

38. Echeverría A, Luri M, Irigoyen I, Gutiérrez A, Ortega A, Aquerreta I. Hemorragia profusa en paciente quirúrgica por posible interacción de escitalopram con té verde. *Farm Hosp.* 2017;41(5):651-8.
39. Chen XQ, Wang XB, Guan RF, Tu J, Gong ZH, Zheng N, Yang JH, Zhang YY, Ying MM. Blood anticoagulation and antiplatelet activity of green tea (-)-epigallocatechin (EGC) in mice. *Food Funct.* 2013;4(10):1521-5. doi: 10.1039/c3fo60088b.
40. Lambert JP, Cormier J. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy.* 2001;21(4):509-12. doi: 10.1592/phco.21.5.509.34492.
41. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with Matricaria chamomilla. *CMAJ.* 2006;174(9):1281-2. doi: 10.1503/cmaj.051191.
42. Oldenburg J, Bevans CG, Fregin A. "Current pharmacogenetic developments in oral anticoagulation therapy: the influence of variant VKORC1 and CYP2C9 alleles." *Thromb Haemost.* 2007;98(3):570-8.

Este trabajo debe ser citado como:

Caballero F, Quílez AM, García-Giménez MD. Interacciones entre productos fitoterápicos y fármacos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios. Detección en farmacias comunitarias de Sevilla. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):106-19.