

Jugos de fruta y productos herbáceos como perpetradores de interacciones farmacocinéticas mediadas por enzimas metabolizadoras y transportadores de membrana. Relevancia en clínica

MATÍAS CORTÉS^{1,a,*}, RODRIGO DÍAZ^{1,a,*}, SAMUEL VERDUGO^{1,a,*},
SALVADOR CABRERA^{2,3,b}, PABLO TORRES-VERGARA^{2,b}

Pharmacokinetic interactions of fruit juices and herbal preparations

Drug disposition in the human body is strongly influenced by transporters and metabolizing enzymes expressed in key organs including intestine, liver and kidney. Since drugs and chemicals present in foods such as fruit juices and herb-based products are substrates of the above-mentioned proteins, there is a high probability of pharmacokinetic interactions. Findings from preclinical and clinical studies helped to characterize the mechanisms by which the components of fruit juices and herbs act as perpetrators of pharmacokinetic interactions. The aim of this review is to provide an overview of pharmacokinetic fruit juice- and herb-drug interactions that could be relevant in the clinical setting.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1036-1046)

Key words: Biological Availability; Food-Drug Interactions; Herb-Drug Interactions; Pharmacokinetics.

¹Facultad de Medicina,
Universidad de Concepción.
Concepción, Chile.

²Departamento de Farmacia,
Facultad de Farmacia,
Universidad de Concepción.
Concepción, Chile.

³Hospital Clínico Regional
Dr. Guillermo Grant Benavente.
Concepción, Chile.

^aEstudiante de Medicina.

^bQuímico Farmacéutico, PhD.

*Contribuyeron equitativamente
en esta publicación y comparten
primera autoría.

Trabajo no recibió
financiamiento.

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Recibido el 28 de mayo de 2020,
aceptado el 22 de enero de
2021.

Correspondencia a:
Dr. Pablo Torres-Vergara
pablortorr@udec.cl

Una interacción farmacológica puede definirse como una alteración, en la farmacodinamia y/o en la farmacocinética de un fármaco, producida por un tratamiento farmacológico concomitante¹. Las clásicas interacciones fármaco-fármaco han sido el foco de décadas de estudios en modelos pre-clínicos y estudios clínicos², pero en los últimos treinta años, las interacciones entre alimentos y fármacos han cobrado importancia en clínica debido a hallazgos que han relacionado alteraciones en la eficacia de tratamientos farmacológicos con la ingesta de ciertos alimentos³.

Se considera una interacción alimento-fármaco como la que resulta en la aparición de un efecto farmacológico, terapéutico o tóxico de intensidad menor o mayor a la esperada, que se presenta como consecuencia de la acción o presen-

cia de un alimento⁴. En términos de disposición de fármacos, el efecto de un alimento sobre las concentraciones plasmáticas de un fármaco puede caracterizarse a través de un estudio farmacocinético. Los mecanismos a través de los cuales un alimento puede ser un perpetrador de una interacción se han caracterizado gracias al mayor conocimiento sobre su composición química, que incluye a sustratos e inhibidores de enzimas metabolizadoras y transportadores de membrana que se expresan en órganos involucrados en la disposición de fármacos (intestino, hígado, riñón)⁵⁻⁷. Un caso muy representativo de esta premisa es el de los jugos obtenidos de fruta exprimida que son usualmente consumidos con medicamentos por su aporte de nutrientes y para enmascarar malos sabores (Figura 1)⁸.

Si bien el estudio de las interacciones alimen-

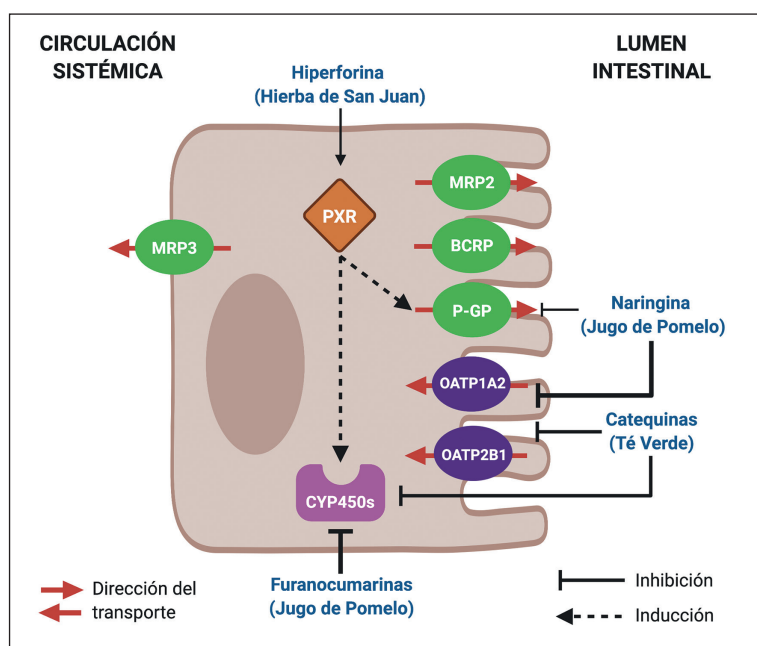


Figura 1. Mecanismos involucrados en interacciones alimento-fármaco y productos herbáceos-fármacos a nivel intestinal.

to-fármaco ha permeado en los conocimientos de los profesionales de la salud, esta lógica se ha extendido al uso de productos herbáceos, que coloquialmente se clasifican de este modo si bien provienen en su mayoría desde plantas y árboles. El crecimiento en el uso de estos productos como alternativa o complemento de tratamiento farmacológicos existentes, ha llevado a estudiar su potencial influencia en la farmacocinética de medicamentos ampliamente prescritos en la actualidad^{9,10}.

En la presente revisión, se describirán aspectos fundamentales de interacciones alimento-fármaco basadas en jugos de fruta y productos herbáceos-fármaco de tipo farmacocinéticas, enfocándose en aquellas más estudiadas a través de estudios clínicos.

Enzimas metabolizadoras y transportadores de membrana involucrados en interacciones alimento-fármaco y productos herbáceos-fármaco

1. Enzimas metabolizadoras

Dentro de los mecanismos de interacción alimento-fármaco, la inhibición de enzimas metabolizadoras de fármacos ha sido ampliamente

estudiada. En particular, las isoformas de la familia de enzimas del citocromo P450 (CYP450) son objeto de numerosas interacciones alimento-fármaco a nivel intestinal por sus altos niveles de expresión y amplia afinidad por sustratos de diversa naturaleza química y origen.

Enzimas del citocromo P450

Se estima que de todas las isoformas de CYP450, CYP3A4 es responsable del metabolismo sistémico y pre sistémico de aproximadamente el 50% de los fármacos utilizados en el ser humano. Sumado a esto, la expresión intestinal humana de CYP3A4 a nivel de duodeno, yeyuno e ileón supera el 70% del total de isoformas analizadas, seguido de CYP2C9, CYP3A5, CYP2C19¹¹.

2. Transportadores de membrana

Otro de los principales mecanismos de interacción alimento-fármaco, corresponde a la interacción con transportadores de membrana pertenecientes a las súper familias ATP-binding cassette (ABC) y Solute Carrier (SLC). De esta última, la sub familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (organic anion transporting polypeptides, OATP), ha cobrado relevancia en clínica.

Transportadores ATP-binding cassette

La súper familia de proteínas transportadoras ABC está compuesta por 48 miembros, divididos en siete familias denominadas desde la letra A hasta la G¹². En humanos, los transportadores ABCB1 (P-glicoproteína, P-GP), miembros de la familia ABCC (Multidrug-associated resistance proteins, MRPs) y ABCG2 (Breast cancer resistance protein, BCRP) son las proteínas mejor caracterizadas en cuanto a patrones de expresión en tejidos, aspectos funcionales y descripción de sustratos, inhibidores e inductores⁵. Estos transportadores, localizados en la cara apical de células, median el eflujo de sustratos, cumpliendo así diversas funciones tales como restringir el ingreso de sustratos al parénquima tisular o facilitar su excreción, dependiendo del órgano donde se expresen⁵. Esta última función es importante en cuanto al control de la acumulación de compuestos potencialmente tóxicos en órganos confinados y su excreción en órganos eliminadores.

A nivel intestinal, P-GP, BCRP y MRP2 se expresan en la cara apical de las células epiteliales intestinales, mientras que MRP3 está localizado en la cara basolateral (Figura 1)¹³.

Transportadores OATP

Los transportadores OATP pertenecen a la superfamilia SLC, y están mayormente involucrados en la captación celular de sustratos endógenos y exógenos. En humanos, los transportadores más relevantes en disposición de fármacos son OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 y OATP2B1^{14,15}.

A nivel intestinal, se ha propuesto que OATP1A2 y OATP2B1 (Figura 1) son transportadores de relevancia clínica en términos de disposición de fármacos e interacciones^{5,6}. Sin embargo, estudios realizados en intestino humano han demostrado que la expresión a nivel de mRNA de OATP1A2 es muy baja comparada con otras isoformas^{16,17}, y solo un estudio logró determinar expresión proteica¹⁸, generando un cuestionamiento respecto a si OATP1A2 participa en la absorción intestinal de fármacos.

En contraste con la expresión de OATP1B1 y 1B3, que predomina a nivel hepático^{19,20}, la isoforma OATP2B1 tiene un perfil de expresión más amplio, con una gran abundancia tanto en el intestino como en el hígado^{11,21}. Estudios han propuesto que OATP2B1 juega un papel crítico en la absorción de compuestos endógenos y exó-

genos, convirtiéndose en un sitio probable para interacciones fármaco-alimento⁶.

Dado el alto grado de superposición de sustratos e inhibidores con OATP1B1/1B3, así como el amplio perfil de expresión de OATP2B1, es probable que estas interacciones ocurran a nivel intestinal y hepático. Sin embargo, autores han sugerido que el efecto de la inhibición hepática podría ser menor en comparación con la inhibición en el intestino, porque la concentración en el último órgano suele ser significativamente más alta que la observada en hígado²². Esto explicaría la consistente disminución en la magnitud de parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva (ABC), producto de interacciones fármaco-fármaco y alimento fármaco que involucran a OATP2B1.

Jugos de frutas en interacciones alimento-fármaco

Los jugos de frutas **más** estudiados en el contexto de interacciones alimento-fármaco son los de pomelo (grapefruit) naranja, manzana y uva^{23,24}. Los estudios farmacocinéticos en su mayoría son realizados en voluntarios sanos, que reciben volúmenes de jugo variable por varios días según el diseño experimental, como se aprecia en la Tabla 1.

1. Efectos de jugos de fruta sobre enzimas metabolizadoras

Jugo de Pomelo

La evidencia proporcionada por estudios *in vitro* y en voluntarios sanos sugiere que los compuestos presentes en el jugo de pomelo (JP) interaccionan con isoformas del CYP450 expresadas a nivel intestinal, siendo CYP3A4 la más relevante desde un punto de vista clínico. Químicamente, estos compuestos son flavonoides de los cuales el más estudiado es la naringina y furanocumarinas como las paradisin, bergamotina, 6',7'- dihidrobergamotina y bergaptol²⁴. No obstante, se ha demostrado que las furanocumarinas son los principales perpetradores, pues ni la naringina o quercetina son responsables de los efectos inhibitorios sobre CYP3A4 *in vivo*^{25,26}. Se ha propuesto que la potencia inhibitoria del jugo de pomelo sobre CYP3A4 es función de la concentración de furanocumarinas presentes en cada extracto²⁷ y

este efecto ocurre principalmente a nivel intestinal. Este último presupuesto ha sido demostrado en estudios donde la farmacocinética de fármacos sustrato de CYP3A4 administrados por vía intravenosa no se ve afectada por la co-administración de JP.

Una interacción clínicamente relevante del JP es la observada con estatinas. En estudios clínicos, se demostró que la co-administración de JP en distintos volúmenes y los fármacos sustrato de CYP3A4 simvastatina y lovastatina, produjo cambios significativos en su farmacocinética²⁸⁻³⁰. Como resultado, se apreciaron aumentos en las concentraciones máximas (C_{max}) y área bajo la curva (ABC) de simvastatina (hasta 9 veces C_{max} y 16 veces ABC) y lovastatina (12 veces C_{max} y 15 veces ABC), así como sus respectivos metabolitos β -hidroxilados (simvastatina ácida y lovastatina ácida), respecto de los controles con ingesta de agua, sugiriendo que la inhibición de CYP3A4 expresada a nivel intestinal puede ser responsable de este fenómeno.

Otros jugos de fruta

Estudios clínicos realizados con otros jugos ampliamente consumidos no mostraron interacciones significativas con isoformas de enzimas CYP450, con la excepción de los jugos de naranja amarga y uva. En el primer caso, la administración de jugo de naranja aumentó la ABC del fármaco felodipino en comparación con la administración de jugo de naranja y redujo su metabolización probablemente por inhibición de CYP3A4³¹, mientras que el jugo de uva produjo un aparente efecto inductor sobre esta enzima³², reduciendo la biodisponibilidad del inmunosupresor ciclosporina.

2. Efectos de jugos de fruta sobre transportadores

Jugo de Pomelo

Se ha reportado que el JP tiene efectos inhibitorios sobre transportadores ABC como P-GP y SLC, particularmente miembros de la subfamilia OATP. El principal compuesto inhibidor de los transportadores mencionados es el flavonoide naringina^{33,34}.

La naringina presente en el JP actuaría como un inhibidor de OATP1A2 y OATP2B1, fenómeno que se ha demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo*. Respecto a los últimos, la administración de JP

reduce de manera consistente la biodisponibilidad oral del fármaco fexofenadina, un antialérgico que es propuesto como sustrato de OATP1A2 y OATP2B1^{18,35-38}. Por ejemplo, un estudio en voluntarios sanos probó que la administración de JP redujo la biodisponibilidad oral de fexofenadina (expresada en disminuciones de C_{max} y ABC) de forma proporcional a la concentración de jugo³⁵. Posteriormente, otro estudio demostró que la administración de naringina a la forma de solución ejerció un efecto similar al observado con JP sobre el ABC de fexofenadina, indicando que este flavonoide es el principal contribuyente en interacciones entre este jugo y fármacos³⁶. En los dos estudios anteriores, se propuso que la inhibición de OATP1A2 es responsable de los efectos observados. No obstante, otro estudio demostró que el JP afectaba las concentraciones plasmáticas de los enantiómeros R y S de fexofenadina, reduciendo su ABC en 41% y 57%, respectivamente, de lo observado en el control³⁷. En este reporte, los autores propusieron que los efectos del JP sobre la farmacocinética de fexofenadina se deben a la inhibición de OATP2B1 intestinal.

Otro fármaco cuya cinética se ve afectada por la administración de JP es el antihipertensivo aliskiren, propuesto como sustrato de OATP1A2 y OATP2B1. Un estudio en voluntarios sanos demostró que la administración de JP redujo los valores de C_{max} y ABC en 81% y 61% de lo observado en el control, atribuyendo este efecto a la inhibición de OATP2B1³⁹. No obstante, un estudio posterior probó mediante ensayos *in vitro* que aliskiren es un sustrato de OATP1A2 y no de OATP2B1⁴⁰. Además, el mismo estudio mostró que la administración de JP redujo los valores de C_{max} y ABC en 38% y 61%, respectivamente, comparado con el control.

La evidencia presentada invita a realizar un análisis más exhaustivo de los resultados de estudios clínicos realizados en voluntarios sanos, en donde la administración de JP afectó la biodisponibilidad oral de otros fármacos sustrato de OATP1A2 como el celiprolol⁴¹, el que también se ha propuesto como sustrato de OATP2B1^{42,43}.

Otros jugos de fruta

Los resultados de estudios en voluntarios sanos han mostrado que la co-administración de jugos de manzana y/o naranja tiene efectos significativos sobre las concentraciones plasmáticas de ateno-

Tabla 1. Interacciones jugo de fruta-fármaco y productos herbáceos-fármaco farmacocinéticas de potencial relevancia clínica

Alimento/hierba perpetrador	Fármaco víctima	Mecanismo propuesto de interacción	Efecto sobre la farmacocinética	Referencia
Jugo de fruta	Aliskiren	Inhibición de OATP1A2	Reducción de ABC (-37%) y C_{max} (-59%) con ingesta única de 300 ml de jugo en co-administración con 150 mg de aliskiren	(40)
		Inhibición de OATP2B1	Reducción de ABC (-61%) y C_{max} (-81%) con ingesta de 200 ml de jugo, 3 veces al día por 5 días. Al tercer día, 150 mg de aliskiren se co-administra con una dosis de 200 ml de jugo	(39)
		Inhibición de OATP1A2	Reducción de ABC (-85%) y C_{max} (-95%) con ingesta de 200 ml tres veces al día los dos primeros días, 4 veces al día en el tercer día y 2 veces al día en el cuarto día. Celiprolol (100 mg) es co-administrado al tercer día con 200 ml de jugo	(41)
	Celiprolol	Inhibición de OATP1A2	Reducción de ABC (-85%) y C_{max} (-95%) con ingesta de 200 ml de jugo, 3 veces al día por 3 días. Celiprolol (100 mg) es co-administrado al tercer día con 200 ml de jugo	(43)
		Inhibición de OATP1A2	Reducción de ABC (-63%) y C_{max} (-62%) con ingesta de 300 ml de jugo en co-administración con 120 mg de fexofenadina, seguido de 150 ml de jugo cada 30 min en 3 h	(35)
		Inhibición de OATP1A2	Reducción de ABC (-23%) y C_{max} (-21%) con ingesta de 300 ml de jugo (diluido a 25 %) en co-administración con 120 mg de fexofenadina, seguido de 150 ml cada 30 min en 3 h	(38)
	Fexofenadina	Inhibición de OATP1A2	Reducción de ABC (-36%) y C_{max} (-47%) con ingesta única de 300 ml de jugo, co-administrado con 120 mg de fexofenadina	(37)
		Inhibición de OATP2B1	Reducción de ABC (-41% y -57% para enantiómeros R y S, respectivamente) y C_{max} (-48% y -59% para enantiómeros R y S, respectivamente) con ingesta única de 250 ml de jugo, co-administrado con 60 mg de fexofenadina	(30)
		Inhibición de CYP3A4	Aumento de ABC (15 veces) y C_{max} (12 veces), con ingesta de 200 ml de jugo 3 veces al día por 2 días, 200 ml de jugo en co-administración con 80 mg de lovastatina y 200 ml 30 min y 90 min post-administración de fármaco en el tercer día	(29)
	Simvastatina	Inhibición de CYP3A4	Aumento de ABC (16 veces) y C_{max} (9 veces) con ingesta de 200 ml de jugo 3 veces al día por 2 días, 200 ml de jugo en co-administración con 40 mg de simvastatina y 200 ml 30 min y 90 min post-administración de fármaco en el tercer día	(28)
Manzana	Aliskiren	Inhibición de OATP2B1	Reducción de ABC (-63%) y C_{max} (-84%) con ingesta de 200 ml de jugo, 3 veces al día por 5 días. Al tercer día, 150 mg de aliskiren se co-administra con una dosis de 200 ml de jugo	(45)
		Inhibición de OATP2B1	Reducción de ABC (-84%) y C_{max} (-80%) con ingesta de 300 ml de jugo en co-administración con 50 mg de atenolol, seguido de 150 ml de jugo cada 30 min en 3 h	(44)
	Fexofenadina	Inhibición de OATP1A2	Reducción de ABC (-73 %) y C_{max} (-72%) con ingesta de 300 ml de jugo en co-administración con 120 mg de fexofenadina, seguido de 150 ml cada 30 min en 3 h	(35)
		Inhibición de OATP2B1	Reducción de ABC (-53% y -65% para enantiómeros R y S, respectivamente) y C_{max} (-53% y -63% para enantiómeros R y S, respectivamente) con ingesta única de 250 ml de jugo, co-administrado con 60 mg de fexofenadina	(47)

Naranja	Aliskiren	Inhibición de OATP2B1	Reducción de ABC (-62%) y C_{max} (-80%) con ingesta de 200 ml de jugo, 3 veces al día por 5 días. Al tercer día, 150 mg de aliskiren se co-administra con una dosis de 200 ml de jugo	(45)
	Atenolol	No descrito	Reducción de ABC (-38%) y C_{max} (-49%) con ingesta de 200 ml de jugo 3 veces al día por 3 días. Atenolol (50 mg) es co-administrado al tercer día con 200 ml de jugo	(50)
	Celiprolol	Inhibición de OATP1A2	Reducción de ABC (-83%) y C_{max} (-89%) con ingesta de 200 ml tres veces al día los 3 primeros días y 2 veces al día en el cuarto día. Celiprolol (100 mg) es co-administrado al tercer día con 200 ml de jugo	(42)
	Fexofenadina	Inhibición de OATP1A2	Reducción de ABC (-69%) y C_{max} (-67%) con ingesta de 300 ml de jugo en co-administración con 120 mg de fexofenadina, seguido de 150 ml cada 30 min en 3 h	(35)
Naranja agria	Felodipino	Inhibición de CYP3A4	Aumento de ABC (1,76 veces) y C_{max} (1,93 veces) con ingesta única de 240 ml de jugo en co-administración con una tableta de 10 mg de felodipino. Parámetros farmacocinéticos se comparan respecto a la ingesta de jugo de naranja	(31)
Uva	Ciclosporina	Inducción de CYP3A4	Reducción de ABC (-30%) y C_{max} (-28%) con ingesta de 200 ml de jugo en co-administración con 200 mg de ciclosporina	(32)
Productos herbáceos				
Té verde	Nadolol	Inhibición de OATPs	Reducción de ABC (-85%) y C_{max} (-85%) con ingesta de 700 ml de té por 14 días, seguido 350 ml en co-administración con 30 mg de nadolol y 30 min después	(61)
	Sildenafil	Inhibición de CYP3A4	Aumento de ABC (1,5 veces) y C_{max} (1,3 veces) con ingesta única de 250 ml de extracto de té verde, en co-administración con 50 mg de sildenafil y 7,5 mg de midazolam	(63)
Ginkgo biloba	Talinolol	Inhibición de P-GP	Aumento de ABC (1,26 veces) y C_{max} (1,36 veces) con una dosis de tabletas de extracto de ginkgo biloba (120 mg) administradas en dosis simple por 8 días y tres veces al día hasta el día 23, donde talinolol (100 mg) fue co-administrado con la última dosis	(65)
			Aumento de ABC (1,25 veces) y C_{max} (1,33 veces) con una dosis de tabletas de extracto de ginkgo biloba (120 mg) administradas tres veces al día por 14 días, donde talinolol (100 mg) fue co-administrado con la última dosis	(66)
	Midazolam	Inhibición de CYP3A4	Aumento de ABC (1,26 veces) con una dosis de tabletas de extracto de ginkgo biloba administradas por 28 días. 8 mg de midazolam son co-administrados con la última dosis de tabletas de ginkgo biloba	(69)
		Inducción de CYP3A4	Reducción de ABC (-34%) y C_{max} (-31%) con una dosis de tabletas de extracto de ginkgo biloba administradas por 28 días. 8 mg de midazolam son co-administrados con la última dosis de tabletas de ginkgo biloba	(67)
	Omeprazol	Inducción de CYP2C9	Reducción de ABC en metabolizadores rápidos homocigotos (-41,5%), rápidos heterocigotos (-27,2% y lentos (-40,4%), con dosis de tabletas de extracto de ginkgo biloba (140 mg) administradas 2 veces al día por 12 días. 40 mg de omeprazol es co-administrado con la última dosis de tabletas de ginkgo biloba	(68)
	Tolbutamida	Inducción de CYP2C19	Reducción de ABC (-16%) con una dosis de tabletas de extracto de ginkgo biloba administradas por 28 días. 125 mg de tolbutamida son co-administrados con la última dosis de tabletas de ginkgo biloba	(69)

lol⁴⁴, fexofenadina³⁵, aliskiren⁴⁵ y celiprolol⁴⁶, todos ellos sustratos de transportadores OATP.

La administración de volúmenes variables de jugo de manzana (JM) disminuyó el ABC de atenolol en 59%-83%, atribuyendo este efecto a la inhibición de OATP2B1⁴⁴. Respecto a la fexofenadina, un estudio reportó que el consumo de JM redujo el ABC de este antihistamínico en 60%, supuestamente debido a la inhibición de OATP1A2³⁵. No obstante, otros estudios propusieron que la ingesta de JM ejercería sus efectos a través de la inhibición de OATP2B1, como fue demostrado en modelos *in vitro*. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el JM inhibe a OATP2B1, pero se cree que ciertos flavonoides como la quercetina podrían participar⁴⁷. En voluntarios sanos, la ingesta de una dosis única de JM redujo el ABC de los enantiómeros R y S de fexofenadina en 53% y 65%, respectivamente⁴⁷. Un estudio posterior mostró que los efectos del JM sobre la farmacocinética de fexofenadina dependen del volumen de jugo administrado⁴⁸. En el caso del aliskiren, se reportó que la ingesta de JM redujo el ABC en 63%, probablemente por inhibición de OATP2B1⁴⁵.

Al igual que en el caso del jugo de manzana, se postula que la inhibición en la actividad de OATP2B1 ejercida por la ingesta de jugo de naranja se debe a la presencia de flavonoides en su composición⁴⁹. En voluntarios sanos, la ingesta de jugo de naranja disminuyó el ABC de aliskiren, atenolol, celiprolol, fexofenadina en 62%⁴⁵, 38%⁵⁰, 83%⁴⁶ y 69%³⁵, respectivamente.

3. Productos herbáceos

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

La hierba de San Juan se ha usado para tratar múltiples condiciones como insomnio y depresión. A su vez, se ha descrito el efecto de ciertos constituyentes de esta hierba sobre la actividad de enzimas CYP450⁵¹ y transportadores ABC⁵² en el hígado e intestino delgado, por lo que se considera como un perpetrador de interacciones con fármacos al inducir su metabolización hepática. El mecanismo propuesto para esta interacción se basa en el hecho de que la hiperforina es un ligando del receptor X de pregnano (PXR), un receptor nuclear que participa en la regulación de la expresión de enzimas CYP y transportadores ABC involucrados en la disposición de fármacos

(Figura 1)⁵²⁻⁵⁴. Se ha reportado que las preparaciones con baja cantidad de hiperforina no causarían interacciones farmacocinéticas significativas^{51,55}.

Ejemplos históricos de interacciones hierba de San Juan-fármaco clínicamente relevantes son las observadas con el inmunosupresor ciclosporina (sustrato de CYP3A4 y P-GP), anticonceptivos orales y el cardiotónico digoxina. En el caso de la ciclosporina, se apreció un mayor rechazo en pacientes trasplantados de corazón e hígado^{56,57}, mientras que en el caso de los anticonceptivos, su eficacia se vio disminuida al aumentar el número de embarazos no deseados⁵⁸⁻⁶⁰.

Té verde (Camellia sinensis)

El té verde (TV) es una de las hierbas más consumidas a nivel mundial y se ha convertido en materia prima para extractos utilizados en diversas bebidas, productos alimentarios y suplementos dietéticos. Estudios clínicos en voluntarios sanos han demostrado que tanto la C_{max} como el ABC del fármaco nadolol (sustrato de OATP1A2) disminuyen en 85% tras la ingesta de TV durante 14 días (700 mL diarios)⁶¹. Cabe mencionar que en este estudio se administró un volumen de TV cuyo contenido de catequinas como la (-) epigallocatequina-galato, un potente inhibidor de enzimas CYP450 y transportadores OATP⁶², es muy similar al observado en productos utilizados como suplementos dietarios.

Otro fármaco aparentemente afectado por la co-ingesta de TV es el sildenafil. En un estudio realizado en voluntarios sanos, la administración de TV aumentó el ABC de sildenafil en aproximadamente 50% respecto al control⁶³. Se postuló que la inhibición de CYP3A pudo ser responsable del efecto observado, pero los resultados no son del todo concluyentes debido al hecho que sildenafil se co-administró con midazolam, un sustrato de CYP3A4.

Ginkgo biloba

Los productos basados en extractos de hojas provenientes de este árbol han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de trastornos cerebrovasculares. Las formulaciones son estandarizadas en base su contenido de ginkgo flavanol glicósidos y terpeno lactonas conocidas como ginkgólidos A, B y C⁶⁴. En dos estudios realizados con voluntarios sanos, se evidenció un aumento en la exposición al fármaco sustrato de P-GP

talinolol causado por la co-administración prolongada de comprimidos (120 mg diarios durante 14 días) conteniendo un extracto de *Ginkgo biloba* (GB)^{65,66}.

Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos que han evaluado el efecto del CB en la actividad de varias isoformas de CYP450, observándose que la administración crónica de tabletas a base extractos de GB produjo un posible efecto inductor sobre CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, que trajo como consecuencia la disminución en los niveles plasmáticos de fármacos sustratos como midazolam⁶⁷, omeprazol⁶⁸ y tolbutamida⁶⁹. No obstante, los resultados anteriores contrastan con los de un estudio que demostró el efecto inhibitorio de la exposición prolongada a extractos de GB sobre CYP3A4, aumentando las concentraciones de midazolam en voluntarios sanos⁶⁹.

Conclusiones

El uso de alimentos, suplementos alimentarios y productos derivados de hierbas, como complementarios a los tratamientos farmacológicos en el cuidado de la salud, se ha masificado en la población general. Los motivos son de diversa índole, destacando el aumento de comorbilidades, el incremento en la edad de la población y el genuino deseo de llevar un estilo de vida más saludable. Durante la prescripción médica resulta relevante incluir, dentro de los datos que se entregan al paciente, información y advertencias respecto al consumo de ciertos alimentos como jugos de fruta y productos herbáceos que contengan compuestos perpetradores de interacciones con fármacos. Existe amplio consenso sobre la importancia de educar a los profesionales de la salud en cuanto a las interacciones entre fármacos y alimentos/hierbas tanto a nivel molecular como clínico, con el objeto de optimizar los tratamientos farmacológicos.

La evidencia disponible avala la necesidad continua de evaluar potenciales interacciones entre alimentos y hierbas con fármacos a nivel pre-clínico y clínico. No obstante, un desafío que estudios futuros podrían abordar es el análisis de las consecuencias farmacocinéticas y clínicas de interacciones entre fármacos y jugos de fruta/productos herbáceos en poblaciones de pacientes bajo tratamientos crónicos. Actualmente, la ma-

yoría de los estudios farmacocinéticos en humanos se realizan en voluntarios sanos bajo condiciones controladas.

Referencias

1. Cascorbi I. Drug interactions-principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109 (33-34): 546-55; quiz 556.
2. Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Past, Present, and Future of Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105 (6): 1286-8.
3. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, et al. A Review of Food-Drug Interactions on Oral Drug Absorption. *Drugs.* 2017; 77 (17): 1833-55.
4. Gómez-Álvarez E. Medicamentos y alimentos. Interacciones. *Farmacia Profesional.* 2001; 15 (7): 5.
5. Hillgren KM, Keppler D, Zur AA, Giacomini KM, Stieger B, Cass CE, et al. Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94 (1): 52-63.
6. Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Intestinal Drug Interactions Mediated by OATPs: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Findings. *J Pharm Sci.* 2017; 106 (9): 2312-25.
7. Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, Yoshida K, Horie T, Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharm Drug Dispos.* 2013; 34 (1): 45-78.
8. Chen M, Zhou SY, Fabriaga E, Zhang PH, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *J Food Drug Anal.* 2018; 26 (2S): S61-S71.
9. Shaikh AS, Thomas AB, Chitlange SS. Herb-drug interaction studies of herbs used in treatment of cardiovascular disorders-A narrative review of preclinical and clinical studies. *Phytother Res.* 2020.
10. Shao X, Ai N, Xu D, Fan X. Exploring the interaction between *Salvia miltiorrhiza* and human serum albumin: Insights from herb-drug interaction reports, computational analysis and experimental studies. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2016; 161: 1-7.
11. Drozdik M, Busch D, Lapczuk J, Muller J, Ostrowski M, Kurzawski M, et al. Protein Abundance of Clinically Relevant Drug-Metabolizing Enzymes in the Human Liver and Intestine: A Comparative Analysis in Paired Tissue Specimens. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 104 (3): 515-24.

12. Liu X. ABC Family Transporters. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1141: 13-100.
13. Bentz J, O'Connor MP, Bednarczyk D, Coleman J, Lee C, Palm J, et al. Variability in P-glycoprotein inhibitory potency (IC₅₀) using various in vitro experimental systems: implications for universal digoxin drug-drug interaction risk assessment decision criteria. *Drug Metab Dispos*. 2013; 41 (7): 1347-66.
14. Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol*. 2012; 165 (5): 1260-87.
15. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. 2009; 158 (3): 693-705.
16. Drozdik M, Groer C, Penski J, Lapczuk J, Ostrowski M, Lai Y, et al. Protein abundance of clinically relevant multidrug transporters along the entire length of the human intestine. *Mol Pharm*. 2014; 11 (10): 3547-55.
17. Meier Y, Eloranta JJ, Darimont J, Ismail MG, Hiller C, Fried M, et al. Regional distribution of solute carrier mRNA expression along the human intestinal tract. *Drug Metab Dispos*. 2007; 35 (4): 590-4.
18. Glaeser H, Bailey DG, Dresser GK, Gregor JC, Schwarz UI, McGrath JS, et al. Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81 (3): 362-70.
19. Roth M, Araya JJ, Timmermann BN, Hagenbuch B. Isolation of modulators of the liver-specific organic anion-transporting polypeptides (OATPs) 1B1 and 1B3 from *Rollinia emarginata* Schlecht (Annonaceae). *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 339 (2): 624-32.
20. Kunze A, Huwyler J, Camenisch G, Poller B. Prediction of organic anion-transporting polypeptide 1B1- and 1B3-mediated hepatic uptake of statins based on transporter protein expression and activity data. *Drug Metab Dispos*. 2014; 42 (9): 1514-21.
21. Chen M, Hu S, Li Y, Gibson AA, Fu Q, Baker SD, et al. Role of OATP2B1 in drug absorption and drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos*. 2020.
22. McFeely SJ, Wu L, Ritchie TK, Unadkat J. Organic anion transporting polypeptide 2B1 - More than a glass-full of drug interactions. *Pharmacol Ther*. 2019; 196: 204-15.
23. Lee JW, Morris JK, Wald NJ. Grapefruit Juice and Statins. *Am J Med*. 2016; 129 (1): 26-9.
24. Hanley MJ, Cancelon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7 (3): 267-86.
25. Bailey DG, Arnold JM, Munoz C, Spence JD. Grapefruit juice-felodipine interaction: mechanism, predictability, and effect of naringin. *Clin Pharmacol Ther*. 1993; 53 (6): 637-42.
26. Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, Munoz C, Spence JD. Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1993; 54 (6): 589-94.
27. Uesawa Y, Mohri K. UV-irradiated grapefruit juice loses pharmacokinetic interaction with nifedipine in rats. *Biol Pharm Bull*. 2006; 29 (6): 1286-9.
28. Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 (1): 56-60.
29. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; 64 (5): 477-83.
30. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; 63 (4): 397-402.
31. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69 (1): 14-23.
32. Oliveira-Freitas VL, Dalla Costa T, Manfro RC, Cruz LB, Schwartzmann G. Influence of purple grape juice in cyclosporine bioavailability. *J Ren Nutr*. 2010; 20 (5): 309-13.
33. Shirasaka Y, Suzuki K, Nakanishi T, Tamai I. Differential effect of grapefruit juice on intestinal absorption of statins due to inhibition of organic anion transporting polypeptide and/or P-glycoprotein. *J Pharm Sci*. 2011; 100 (9): 3843-53.
34. Shirasaka Y, Shichiri M, Mori T, Nakanishi T, Tamai I. Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions. *J Pharm Sci*. 2013; 102 (9): 3418-26.
35. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, Schwarz UI, Dawson PA, Freeman DJ, et al. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 71 (1): 11-20.
36. Bailey DG, Dresser GK, Leake BF, Kim RB. Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81 (4): 495-502.
37. Akamine Y, Miura M, Komori H, Tamai I, Ieiri I, Yasui-Furukori N, et al. The change of pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers through the single and

- simultaneous grapefruit juice ingestion. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015; 30 (5): 352-7.
38. Dresser GK, Kim RB, Bailey DG. Effect of grapefruit juice volume on the reduction of fexofenadine bioavailability: possible role of organic anion transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77 (3): 170-7.
 39. Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Grapefruit juice greatly reduces the plasma concentrations of the OATP2B1 and CYP3A4 substrate aliskiren. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88 (3): 339-42.
 40. Rebello S, Zhao S, Hariry S, Dahlke M, Alexander N, Vapurcuyan A, et al. Intestinal OATP1A2 inhibition as a potential mechanism for the effect of grapefruit juice on aliskiren pharmacokinetics in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68 (5): 697-708.
 41. Lilja JJ, Backman JT, Laitila J, Luurila H, Neuvonen PJ. Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celirolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73 (3): 192-8.
 42. Kashiwara Y, Ieiri I, Yoshikado T, Maeda K, Fukae M, Kimura M, et al. Small-Dosing Clinical Study: Pharmacokinetic, Pharmacogenomic (SLCO2B1 and ABCG2), and Interaction (Atorvastatin and Grapefruit Juice) Profiles of 5 Probes for OATP2B1 and BCRP. *J Pharm Sci.* 2017; 106 (9): 2688-94.
 43. Ieiri I, Doi Y, Maeda K, Sasaki T, Kimura M, Hirota T, et al. Microdosing clinical study: pharmacokinetic, pharmacogenomic (SLCO2B1), and interaction (grapefruit juice) profiles of celirolol following the oral microdose and therapeutic dose. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52 (7): 1078-89.
 44. Jeon H, Jang JJ, Lee S, Ohashi K, Kotegawa T, Ieiri I, et al. Apple juice greatly reduces systemic exposure to atenolol. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75 (1): 172-9.
 45. Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Orange and apple juice greatly reduce the plasma concentrations of the OATP2B1 substrate aliskiren. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71 (5): 718-26.
 46. Lilja JJ, Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celirolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75 (3): 184-90.
 47. Akamine Y, Miura M, Komori H, Saito S, Kusuhara H, Tamai I, et al. Effects of one-time apple juice ingestion on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70 (9): 1087-95.
 48. Luo J, Imai H, Ohyama T, Hashimoto S, Hasunuma T, Inoue Y, et al. The Pharmacokinetic Exposure to Fexofenadine is Volume-Dependently Reduced in Healthy Subjects Following Oral Administration With Apple Juice. *Clin Transl Sci.* 2016; 9 (4): 201-6.
 49. Satoh H, Yamashita F, Tsujimoto M, Murakami H, Koyabu N, Ohtani H, et al. Citrus juices inhibit the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab Dispos.* 2005; 33 (4): 518-23.
 50. Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61 (5-6): 337-40.
 51. Godtel-Armbrust U, Metzger A, Kroll U, Kelber O, Wojnowski L. Variability in PXR-mediated induction of CYP3A4 by commercial preparations and dry extracts of St. John's wort. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2007; 375 (6): 377-82.
 52. Grewal GK, Singh KD, Kanojia N, Rawat C, Kukal S, Jajodia A, et al. Exploring the Carbamazepine Interaction with Human Pregnane X Receptor and Effect on ABCG2 Using in Vitro and in Silico Approach. *Pharm Res.* 2017; 34 (7): 1444-58.
 53. Watkins RE, Maglich JM, Moore LB, Wisely GB, Noble SM, Davis-Searles PR, et al. 2.1 A crystal structure of human PXR in complex with the St. John's wort compound hyperforin. *Biochemistry.* 2003; 42 (6): 1430-8.
 54. Bauer B, Yang X, Hartz AM, Olson ER, Zhao R, Kalvass JC, et al. In vivo activation of human pregnane X receptor tightens the blood-brain barrier to methadone through P-glycoprotein up-regulation. *Mol Pharmacol.* 2006; 70 (4): 1212-9.
 55. Zahner C, Kruttschnitt E, Uricher J, Lissy M, Hirsch M, Nicolussi S, et al. No Clinically Relevant Interactions of St. John's Wort Extract Ze 117 Low in Hyperforin With Cytochrome P450 Enzymes and P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 106 (2): 432-40.
 56. Karlova M, Treichel U, Malago M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. Interaction of Hypericum perforatum (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol.* 2000; 33 (5): 853-5.
 57. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet.* 2000; 355 (9203): 548-9.
 58. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74 (6): 525-35.
 59. Pfrunder A, Schiesser 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 (6): 683-90.
 60. Schwarz UI, Buschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55 (1): 112-3.
 61. Misaka S, Yatabe J, Muller F, Takano K, Kawabe K,

- Glaeser H, et al. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 95 (4): 432-8.
62. Roth M, Timmermann BN, Hagenbuch B. Interactions of green tea catechins with organic anion-transporting polypeptides. *Drug Metab Dispos.* 2011; 39 (5): 920-6.
63. Hegazy SK. The Effect of Green Tea on Sildenafil Pharmacokinetics in Egyptian Healthy Volunteers. *British Journal of Pharmaceutical Research.* 2014; 4 (3).
64. Zadoyan G, Rokitta D, Klement S, Dienel A, Hoerr R, Gramatte T, et al. Effect of Ginkgo biloba special extract EGb 761 (R) on human cytochrome P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68 (5): 553-60.
65. Fan L, Tao GY, Wang G, Chen Y, Zhang W, He YJ, et al. Effects of Ginkgo biloba extract ingestion on the pharmacokinetics of talinolol in healthy Chinese volunteers. *Ann Pharmacother.* 2009; 43 (5): 944-9.
66. Fan L, Mao XQ, Tao GY, Wang G, Jiang F, Chen Y, et al. Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. *Xenobiotica.* 2009; 39 (3): 249-54.
67. Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24 (2): 591-9.
68. Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow MS. Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with Ginkgo biloba and omeprazole. *Pharmacogenetics.* 2004; 14 (12): 841-50.
69. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46 (11): 1290-98.