



FIGURA 1. Equinácea purpúrea. Foto: S.Cañigüeral.

Interacciones entre agentes antineoplásicos y drogas vegetales de uso común. Revisión sistemática

Joel Piqué Buisan

Farmacéutico especialista
en Farmacia Oncológica

Dirección de contacto:

Joel Piqué Buisan
Ctra. Riudaura, 13
17800 Olot (Girona)
pique.buisan@cofb.net

Resumen

El uso de la raíz o parte aérea de equinácea, así como el té verde debe ser tenido en cuenta cuando se administra concomitantemente con determinados fármacos quimioterápicos, ya que comparten enzimas metabólicas y proteínas de transporte y por lo tanto pueden interactuar. Este estudio analiza las posibles interacciones entre estas drogas vegetales y los agentes antineoplásicos, mediante una revisión sistemática. No se encontraron estudios destinados a buscar interacciones en relación con la equinácea, pero sí estudios de metabolismo y transporte *in vitro* e *in vivo* que permiten proponer la existencia de posibles interacciones. Las posibles interacciones del té verde han sido estudiadas en relación con bortezomib, 5-fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida, doxorubicina, erlotinib, sunitinib y irinotecán. Es necesario realizar más investigaciones para conocer sus posibles implicaciones clínicas en la práctica oncológica.

Palabras clave

Equinácea, *Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida*, *Echinacea angustifolia*, té verde, *Camellia sinensis*, interacción, antineoplásicos.

Interacciones entre agentes antineoplásicos e plantas medicinales de uso común. Revisión sistemática

Resumo

Quando são prescritos determinados fármacos quimioterápicos, o uso simultâneo de raiz ou de partes aéreas de equinácea ou de folhas de chá verde deve ser considerado, e os doentes alertados para a possibilidade de ocorrência de interações, uma vez que estas substâncias partilham enzimas de metabolização e proteínas de transporte. Este estudo analisa possíveis interações entre estas plantas e fármacos antineoplásicos, através de uma revisão sistemática. Relativamente à equinácea, não se encontraram estudos direcionados para a pesquisa de interações com estes fármacos, tendo somente sido encontrados estudos referentes ao metabolismo e transporte, tanto *in vitro* como *in vivo*, permitindo deduzir a existência de possíveis interações. No que diz respeito ao chá verde, foram estudadas as suas possíveis interações com vários fármacos, nomeadamente com bortezomib, 5-fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida, doxorubicina, erlotinib, sunitinib e irinotecano. É necessária a realização de mais trabalhos de investigação nesta área para que se conheçam as potenciais implicações clínicas que podem ocorrer na prática oncológica.

Palavras-chave

Equinácea, *Echinacea purpurea*, *Echinacea pallida*, *Echinacea angustifolia*, chá verde, *Camellia sinensis*, interações, antineoplásicos.

Introducción

El uso de drogas vegetales es uno de los recursos a los que acceden los pacientes en tratamiento oncológico, intentando ayudar al tratamiento convencional en la lucha contra la enfermedad.

Estudios recientes sugieren que, en Estados Unidos, entre el 25% y el 84% de los pacientes con diagnóstico de cáncer han utilizado medicinas complementarias o alternativas (CAM) ⁽¹⁻¹⁴⁾. Un estudio de prevalencia realizado en la Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center demuestra que más del 80% de pacientes incluidos en ensayos clínicos de fase temprana utiliza al mismo tiempo fitoterapia, vitaminas y/o minerales ⁽¹⁵⁾.

Ante esta situación de uso concomitante de preparados a base de plantas medicinales con los tratamientos antineoplásicos convencionales, los problemas relacionados con

Interactions between antineoplastic agents and drugs commonly used vegetables. Systematic review

Abstract

The use of the root or aerial part of several *Echinacea* sp., and green tea should be considered when administered concomitantly with certain anticancer drugs because they share some metabolic enzymes and transport proteins and therefore may interact. This study examines possible interactions between these drugs and antineoplastic agents, through a systematic review. No studies aimed to detect interactions related to coneflower were found, but metabolism and transport studies *in vitro* and *in vivo*, allowing to suggest possible interactions. In the case of green tea, possible interactions have been studied in relation to bortezomib, 5-fluorouracil (5-FU), cyclophosphamide, doxorubicin, erlotinib, sunitinib and irinotecan. More research is needed in order to know the potential clinical implications in oncology practice.

Keywords

Coneflower, Echinacea, *Echinacea pallida*, *Echinacea angustifolia*, green tea, *Camellia sinensis*, interaction, antineoplastic agents.

la medicación pueden verse aumentados exponencialmente si no se realiza un trabajo de concienciación a la población y al colectivo sanitario, ya que las plantas utilizan en muchos casos las mismas proteínas de transporte y de metabolización. El desconocimiento en el entorno médico-sanitario de las posibles consecuencias, y la reserva de los pacientes a la hora de comentarlo al médico, provoca una situación de riesgo a la que se debe dar respuesta. Cabe destacar que un estudio realizado en cerca de 500 pacientes con cáncer reveló que el 35% de los 131 pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia no informaron a su médico de la utilización de terapias complementarias junto con la quimioterapia, mientras que un 65% de los 142 pacientes que recibieron radioterapia no informaron a su oncólogo ⁽¹⁶⁾. Es en este escenario terapéutico donde el conocimiento y manejo de las interacciones farmacológicas adquiere una gran importancia, y donde surge la ne-

cesidad de aportar a los profesionales sanitarios una serie de conocimientos para evitar o minimizar los riesgos que una inadecuada asociación de fármacos puede causar en los pacientes.

Objetivo

Evaluar las posibles interacciones farmacológicas entre las plantas más conocidas popularmente para el tratamiento del cáncer: equináceas (*Echinacea purpurea*, *E. pallida*, *E. angustifolia*) y té (*Camellia sinensis*), con los fármacos oncológicos.

Método

Se propuso a 20 voluntarios sanos que realizaran una búsqueda en Internet sobre plantas y cáncer, utilizando buscadores generales (Google, Webcrawler, etc.), con la finalidad de escoger las dos plantas con mayor número de referencias. Se utilizó una plantilla protocolizada y simple que rellenaron los participantes. No había ningún criterio de exclusión de los voluntarios; de esta manera se consiguió extrapolar la información de plantas a la que podía acceder la población general mediante la información más o menos sesgada de internet. Una vez recopilada la información se reflejaban las plantas con más citas, las cuales fueron la base para el estudio de interacciones.

Se eligieron las dos más citadas: equinácea y té verde, con las que se realizó una revisión sistemática durante un periodo de dos meses. La selección de información se realizó a través del modelo de las 5S o pirámide de Haynes (FIGURA 2) con la cual se planteó un algoritmo de búsqueda que incluyó las siguientes fuentes de información en cada nivel:

- Estudios (Pubmed, Embase, Ovid, Sumsearch).

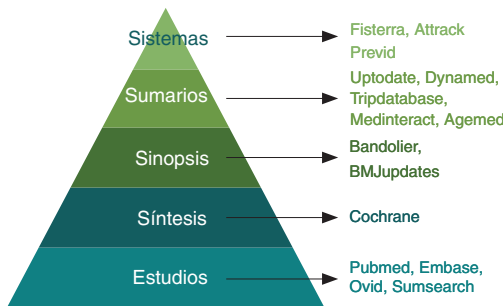


FIGURA 2. Pirámide de Hayne o modelo de las 5S (Single studies, Syntheses, Synopses, Summaries, Systems) y fuentes relacionadas.

- Síntesis (Cochrane).
- Sinopsis (Bandolier, BMJUpdates).
- Sumarios (Uptodate, Dynamed, Tripdatabase, Medinteract, Agemed).
- Sistemas (Fisterra, Attrack, Previd).

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda se pueden consultar en la TABLA 1. Se limitó el año de publicación de los estudios para que estos fueran posteriores al año 2000 y se aceptaron artículos publicados en inglés, español y francés.

Los artículos se clasificaron en dos grupos:

- Los que describían una interacción directa con algún antineoplásico.
- Aquellos de los que se podía deducir una posible interacción a nivel farmacocinético, en relación con las principales enzimas de metabolismo y proteínas de transporte.

Resultados

En el estudio fueron compilados 29 artículos relacionados con posibles interacciones entre equináceas y fármacos antineoplásicos, y 39 estudios relacionados con la *Camellia sinensis*. Ante la falta de estudios de interacción entre plantas y fármacos antineoplásicos en humanos, se tomaron como base los referidos a las propiedades farmacocinéticas y se hizo un análisis de probabilidad y relevancia clínica de interacciones con fármacos con sistemas de absorción, transporte y eliminación similares (TABLA 2).

Equináceas

Echinacea es un género de la familia de las Compuestas del que se obtienen varias drogas vegetales (raíz o parte aérea florida de las especies: *E. angustifolia*, *E. purpurea* y *E. pallida*) que se emplean en terapéutica, especialmente como estimulantes del sistema inmune (17, 18). Sus principales componentes son las alquilamidas, ácidos fenólicos, polisacáridos, y glicoproteínas, compuestos metabolizados principalmente por las isoenzimas CYPs (19).

No se encontraron estudios directos de interacción de la equináceas con fármacos antineoplásicos pero se compilaron 15 artículos de estudios de propiedades farmacocinéticas aplicadas al estudio de interacciones y 14 revisiones que incluían el estudio de interacciones (20-33).

Los estudios de laboratorio que describen los efectos de la equinácea en las enzimas metabólicas son escasos. En algunos de ellos se afirma que sus extractos tienen un potente efecto inhibitor del CYP3A4 y un leve efecto en el

Echinacea interactions
Green tea interactions
Echinacea interactions and oncology
Echinacea and Herb-drug interactions
Herb-drug interaction and antineoplastic agents
Green tea and antineoplastics agents
Green tea and alkylating agents
Green tea or Camellia sinensis or catechins and interactions and antineoplastics
Echinacea interactions and cancer
Green tea interactions and cancer

TABLA 1. Palabras clave utilizadas en las búsquedas.

CYP2D6^(34, 35); otros indican que la inhibición se produce a nivel de CYP1A2, pero no a nivel de CYP2D6⁽³²⁾, sin embargo los estudios no son concluyentes, ya que parece que el efecto depende de la concentración de alquilamidas de la preparación. Basándonos en los resultados de diferentes estudios se deduce que los extractos de equinácea pueden inhibir varios CYPs, entre ellos CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4 y CYP2D6^(19, 36, 37) (TABLA 3).

En cuanto a la inhibición de la actividad de la proteína transportadora Pgp, dos estudios mostraron resultados positivos en células Caco-2. *Echinacea purpurea* provocaba una inhibición estadísticamente significativa de la proteína Pgp. La interacción pareció ser no competitiva^(38, 39). Según el estudio de Fuchikami *et al*, la equinácea también inhibe otras proteínas transportadoras OATP-B en líneas celulares embrionarias de riñón⁽³⁹⁾.

Pocos estudios han examinado el comportamiento de la equinácea sobre los CYP en humanos. Uno de ellos reflejó el aclaramiento de cafeína y tolbutamida en pacientes voluntarios que tomaron 400 mg de raíz de *Echinacea purpurea* 4 veces al día durante 8 días⁽⁴²⁾. Los resultados sugieren que inhibe el CYP1A2 y el CYP2C9.

En otro estudio similar se confirmó la inhibición del CYP1A2. Respecto al CYP3A4, los ensayos de laboratorio sugerían claramente su inhibición. Un estudio del aclaramiento de midazolam indicó que la raíz de *Echinacea purpurea* tiene un efecto opuesto en los CYP3A4 hepático e intestinal; si la interacción puede provocar la inhibición o la inducción es probable que dependa de la relación de ex-

tracción hepática e intestinal de los sustratos del CYP3A4⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. Los datos de 3 estudios indican que la equinácea no inhibe el CYP2D6. En cuanto a la modificación de proteínas de transporte Pgp *in vivo*, los datos indican que la planta no modifica el transporte⁽⁴⁴⁾.

Con los diferentes resultados de los artículos revisados se puede plantear una hipótesis de las posibles interacciones entre la planta y los diferentes tratamientos antineoplásicos.

En cuanto a las posibles interacciones con tratamientos biológicos dirigidos a nuevas dianas (inhibidores de la proteína quinasa, inhibidores de proteosoma, etc.), no se encontró ninguna descripción de interacciones, pero los diferentes estudios de actividad inmunomoduladora de la equinácea aconsejan su control en el uso concomitante con estos productos^(17,18, 45). El efecto de las equináceas sobre linfocitos T y B, y sobre la producción de diferentes citoquinas involucradas en respuestas inmunes e interferones, sugieren posibles interacciones con terapias biológicas que puedan tener incidencia en el complejo sistema inmunológico, aunque no se encontraron estudios definidos sobre las posibles interacciones y consecuencias de su uso.

Té (*Camellia sinensis*)

El té (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze = *Thea sinensis* L.) es un arbusto de la familia de las Teáceas, cuya hoja ha sido muy consumida a lo largo de la historia de la humanidad. Dependiendo de los procesos aplicados, se producen principalmente dos tipos de té, denominados té negro y té verde. El té verde se caracteriza porque durante su producción se somete a un proceso de estabilización, gracias al cual conserva su color verde.

Tipo de estudio	Planta	
	Equináceas	Té verde
Estudios directos	0	10
Estudios de laboratorio	9	16
Estudios en animales	0	3
Estudios en humanos	6	2
Revisiones	14	8
Total	29	39

TABLA 2. Número de los diferentes tipos artículos relativos a equinácea y té verde encontrados en las búsquedas.

El té verde ha demostrado entre otras actividades un efecto antioxidante, anticarcinogénico y antiaterogénico. Los componentes a los que se atribuye la acción antitumoral del té verde son las catequinas, principalmente la (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG) ^(46, 47).

Se encontraron 10 estudios de interacción directa entre fármacos antineoplásicos y el té verde. Estas interacciones han sido evaluadas en fármacos como bortezomib, 5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida, sunitinib, erlotinib y irinotecán. También se encontraron estudios de asociaciones de fármacos antineoplásicos con EGCG (EGCG-tamoxifeno, EGCG-temozolamida, etc.), pero estas investigaciones no fueron incluidas en la revisión.

Algunos estudios indican que la EGCG es un potente inhibidor del proteosoma ^(47, 51), y por lo tanto hay que tener en cuenta este efecto en el uso concomitante con inhibidores del proteosoma. Por este motivo, hay estudios de interacción entre el té verde y los inhibidores del proteosoma (bortezomib y derivados del ácido borónico). El bortezomib es un agente utilizado en mielomas múltiples y linfomas. Su actividad es una inhibición selectiva del proteosoma 26S.

Se encontraron 3 estudios en los que se describía la interacción entre un extracto de EGCG y el bortezomib ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. El primer estudio se realizó *in vitro* en líneas celulares humanas de mielomas múltiples y glioblastomas, con dosis conocidas de bortezomib y de EGCG. Se hicieron diferentes ensayos y se concluyó que la EGCG inhibe la actividad citotóxica del bortezomib en estas líneas celulares ⁽⁵⁰⁾. El estudio también concluyó que otros polifenoles del té verde contribuían también a la inhibición de la citotoxicidad. El mismo artículo confirmaba la neutralización, *in vivo*, del efecto del bortezomib por parte de la EGCG. Estos resultados contradicen otros estudios en los que se afirma que el uso concomitante del té verde con otros inhibidores de la proteína-quinasa ⁽⁵²⁾ presenta un efecto sinérgico positivo. Parece ser que los efectos antagonistas de la EGCG requieren la presencia en la molécula de la fracción de ácido borónico, ya que de los inhibidores de proteosoma incluidos en el estudio, solo sufrieron el efecto antagónico de la EGCG los relacionados con el ácido borónico.

En un estudio realizado *in vivo* en tumores humanos de próstata xenoinjertados en ratones, se evaluó la influencia de las dosis habituales de EGCG en la ingesta de complementos alimenticios o dieta. Se concluyó que la combinación de bortezomib con concentraciones plasmáticas de EGCG proveniente de la ingesta en la dieta, no altera la farmacodinámica de inhibición del proteosoma. ⁽⁵¹⁾



FIGURA 3. Té (*Camellia sinensis*). Foto: Armin Kübelbeck (licencia CC: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/62/Camellia_sinensis_01.jpg).

En la búsqueda de estudios directos con otras drogas anticancerígenas se encontraron 7 trabajos. El primero evaluó, *in vitro* e *in vivo*, el posible riesgo de interacción entre EGCG y sunitinib. Se utilizaron técnicas de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas (MS) para analizar la interacción entre estas dos moléculas, y si su combinación daba lugar a un nuevo compuesto. Se administraron soluciones de sunitinib y EGCG vía intragástrica en ratas para investigar si las concentraciones plasmáticas de sunitinib se veían afectadas por el EGCG. En este estudio, se comprobó que se formaba un precipitado y se observó a la vez que las concentraciones plasmáticas de sunitinib se redujeron considerablemente por la administración conjunta. Se concluye que el EGCG interactúa con sunitinib y se reduce su biodisponibilidad. Este hallazgo tiene importantes implicaciones prácticas para el hábito de tomar té durante la administración de sunitinib. ⁽⁵³⁾

Un segundo artículo estudió el efecto del té verde en la farmacocinética y la farmacodinamia del 5-fluorouracilo ⁽⁵⁴⁾.



FIGURA 4. *Echinacea angustifolia*. Foto: B. Vanaclocha.

La farmacocinética se observó en ratones, mientras que el estudio de la farmacodinamia se realizó en líneas celulares humanas. Los autores concluyeron que el té verde aumenta la concentración plasmática máxima (C_{max}) de 5-FU en un 154% y también aumenta el AUC (área bajo la curva) en un 425%, por lo tanto resulta imprescindible un control de pacientes que combinen la quimioterapia con 5-FU y té verde.

Liang *et al.* observaron el aumento de actividad antitumoral en modelos *in vivo* en ratones con tumores hepáticos quimioresistentes, de la combinación de té verde y doxorubicina (DOX) ⁽⁵⁵⁾. El estudio confirmó un aumento de la concentración intracelular de doxorubicina al combinarla con té verde, y sugirió una posible inhibición de la pGP por parte de las catequinas de la *Camellia sinensis*. Los datos aportados inducen a pensar que las catequinas del té, en dosis no tóxicas, pueden aumentar la muerte celular inducida por DOX y sensibilizar a las células quimioresistentes a DOX. El efecto quimiosensibilizador de las catequinas puede ocurrir directa o indirectamente por inversión de resistencia a múltiples fármacos, mediante la supresión de la expresión de MDR1, o por el aumento intracelular de DOX,

debido a la inhibición de la función P-gp. La misma droga vegetal fue investigada en otro artículo en el que se examinó el efecto y mecanismo de los polifenoles del té verde en la reversión de la resistencia a múltiples fármacos (MDR) en una línea celular de carcinoma. Cuando se presentaron simultáneamente los polifenoles del té verde con doxorubicina, la Cl_{50} de DOX se vio reducida significativamente ⁽⁵⁶⁾.

Otro estudio investigó si la combinación de EGCG con erlotinib, un inhibidor de la tirosín-quinasa-EGFR (EGFR-TKI) autorizado para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de páncreas, puede aumentar la inhibición del crecimiento celular inducido por erlotinib de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello de páncreas (CECC) en un modelo de xenotrasplante de ratón ⁽⁵⁷⁾. Se realizó *in vitro* con 5 líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello de páncreas que revelaron que la inhibición sinérgica del crecimiento celular de la combinación de EGCG y erlotinib se asoció con la inhibición significativamente mayor de pEGFR y Pakt, el aumento de la activación de las caspasas 9, 3 y PARP en comparación con la inhibición inducida por EGCG o erlotinib solo. El tratamiento combinado dio lugar a la inhibición significativamente mayor del crecimiento del tumor y la progresión tumoral retrasada como consecuencia del aumento de la apoptosis, la disminución de la proliferación celular y la reducción de pEGFR y Pakt en comparación con los grupos de tratamiento en monoterapia. Los resultados sugieren un efecto antitumoral sinérgico.

En 2007, Mirkov *et al.* estudiaron los efectos de las catequinas de la *Camellia sinensis* en el metabolismo de la inactivación del irinotecán ⁽⁵⁸⁾. La investigación se realizó en microsomas hepáticos humanos, hepatocitos y células HepG2 que fueron incubados con las catequinas y posteriormente tratadas con irinotecán (SN-38). Se analizó por cromatografía líquida la presencia del metabolito NPC (7-etil-10-[4-N-(1-piperidino)-1-amino]carboniloxicamptotecina) formado por la intervención de CYP3A4 y el metabolito SN-38G, formado por acción de UGT1A1. Se observó un aumento significativo en la producción de SN38G y de NPC en los hepatocitos humanos, mientras que en los microsomas se observó una disminución dependiente de la concentración. En las células HepG2 no se observó ningún aumento. Tampoco se observó incremento del UGT1A1 ni de su ARNm. El estudio concluyó que difícilmente a concentraciones farmacológicas las catequinas inhiben la formación de metabolitos.

La evaluación de la interacción entre el té verde y la ciclofosfamida fue estudiada en una investigación de autores

asiáticos. Park *et al.* estudiaron el incremento en la teratogenesis inducida por ciclofosfamida, en la combinación con las catequinas del té verde, y observaron que este incremento era debido a una modulación de las enzimas CYP2B y CYP3A⁽⁵⁸⁾.

Posteriormente se realizó la búsqueda de estudios de posibles interacciones entre las catequinas del té verde y enzimas del metabolismo o proteínas de transporte, las cuales nos obligan a plantear una posible hipótesis de mecanismo de acción de la interacción con fármacos antineoplásicos con los mismos sistemas de metabolismo y transporte, que podrían tener una relevancia clínica. Se encontraron 21 artículos relacionadas con el té verde y el efecto sobre mecanismos de transporte y metabolismo y 8 revisiones relacionadas^(21-23, 28-31, 33).

Los primeros ensayos de laboratorio y en animales aportaron datos inconcretos y contradictorios sobre la influencia de las catequinas en los enzimas metabólicos⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾. Así pues, se encontró un estudio que demostró la inducción del CYP1A (TABLA 4) en hepatocitos humanos⁽⁶⁵⁾, pero estudios más recientes demostraron la inhibición de este mismo enzima juntamente con CYP2C9 y CYP3A4^(66,67).

Otros científicos aportaron datos sobre la capacidad de las catequinas de modular la actividad metabólica de procarcinógenos y drogas inmunomoduladoras, y se teorizó que esto era debido al efecto sobre enzimas CYP⁽⁶⁷⁻⁷³⁾.

Netsch *et al.* realizaron una investigación en líneas celulares intestinales donde concluyeron que los componentes del té verde inducían el mRNA que da lugar a enzimas del metabolismo CYP1A, y por lo tanto inducían la actividad catalítica del mismo⁽⁷⁴⁾. Un estudio realizado en 2005 investigó la modulación de proteínas transportadoras en células Caco-2 por parte del té verde, concluyendo que aparecía una interferencia en la absorción de cationes orgánicos aunque los resultados no fueron espectaculares y sugerían la necesidad de más ensayos⁽⁷⁵⁾.

Las investigaciones realizadas en modelos animales, confirmaron la capacidad de las catequinas de la *Camellia sinensis* para modular enzimas CYP y la actividad UGT, pero no pudieron determinar cual era exactamente el efecto. Diferentes estudios revelaron resultados contradictorios sobre inducción e inhibición de las rutas metabólicas. Maliakal *et al.*, analizaron la variabilidad de la actividad catalítica de CYPs después de una semana de suplementación con té verde en ratas hembras, afirmando que encontraron una pequeña inducción de CYP1A y UGT, pero no observaron efecto en CYP2D ni CYP3A4⁽⁷⁶⁾. Este estudio fue apoyado



FIGURA 5. Equinácea pálida. Foto: B. Vanaclocha.

por otros que describían las mismas conclusiones⁽⁷⁷⁾. No obstante, otro estudio del mismo autor, demostró que el té verde no inducía la actividad de CYP1A aunque una solución acuosa de cafeína sí que afectaba la capacidad de la enzima⁽⁷⁸⁾. En la búsqueda se encontraron 2 estudios del efecto en humanos, motivados por los resultados preclínicos. Uno de ellos estudio la actividad de CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 y CYP2C9 en voluntarios sanos después de recibir una dosis de 800 mg/día de EGCG, por vía oral, cada mañana. Solo se observó una pequeña reducción de la actividad catalítica de CYP3A4 en 42 voluntarios⁽⁷⁹⁾. No obstante otra investigación que utilizó como control de sustrato de CYP3A4 el alprazolam, y como control de CYP-2D6 el debrisoquin, concluyó que el té verde (en este caso se administraron 211 mg, dos veces al día, durante 14 días, de té verde descafeinado) no afectaba la actividad de las enzimas⁽⁸⁰⁾.

Discusión

Existen pocos estudios sobre interacciones entre tratamientos oncológicos y plantas medicinales de uso común y de fácil acceso.

En el caso de las equináceas, muy utilizadas para mejorar la respuesta inmunológica, no se encontró ningún estudio sobre interacciones, a pesar de ser plantas medicinales que se encuentran entre las más consumidas mundialmente. Por tanto el estudio de interacciones se basa en el planteamiento de una hipótesis según el mecanismo de acción, y el establecimiento de una probabilidad de relevancia clínica, factor que limita notablemente el grado de evidencia que aportan estos estudios. La mayoría de estos estudios presentan además algunas limitaciones ya que frecuentemente no se especifica el tipo de producto estudiado (especie, tipo de extracto, concentración de principios activos y dosis). Las investigaciones sobre la farmacocinética en humanos aportó datos más fiables, aunque se realizaron en una población de estudio reducida y sana, con lo cual la extrapolación y representatividad con pacientes oncológicos es también limitada. Excluyendo los estudios del CYP3A4, los cuales obtuvieron resultados contradictorios, en el caso de las equináceas, tanto los estudios de laboratorio como en humanos confirmaron mayoritariamente la inhibición de CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1, y la ausencia de efecto sobre el CYP2D6. También confirmaron un efecto inhibitorio en algunas proteínas de transporte OATPB, y se mantuvo la duda sobre si existía efecto o no sobre la Pgp. Debido al gran número de fármacos utilizados en oncología cuyo metabolismo está mediado por estas mismas isoenzimas, su combinación con equinácea debería ser evaluada por el clínico antes de iniciar el protocolo correspondiente.

La amplia investigación sobre la actividad anticancerígena de la hoja de té verde (*Camellia sinensis*), ha forzado la necesidad de estudiar las posibles interacciones con otros fármacos antineoplásicos. Se encontraron varios estudios sobre interacciones del té verde con una calidad metodológica notable pero una representatividad limitada, ya que la mayoría son estudios *in vitro* o en animales. En este caso, la mayoría de estudios especifica el tipo de extracto y la concentración del mismo, normalmente expresada en epigallocatequina. Las investigaciones sobre la acción anticancerígena del té verde condujo a evaluar las interacciones con fármacos que actúan al mismo nivel; así se estudiaron inhibidores del proteosoma (bortezomib) e inhibidores de la tirosin kinasa (sunitinib, erlotinib). También se observó el efecto en fármacos con metabolismo mediado por los P450 o con proteínas de transporte, como irinotecán, DOX, 5-FU o ciclofosfamida. Se concluyó que el té verde aumentaba la concentración plasmática de 5-FU, la concentración intracelular de DOX, el metabolismo del irinotecán, y pro-

vocaba una sinergia citotóxica con inhibidores de la tirosin quinasa y con ciclofosfamida. También se pudo observar la disminución en la biodisponibilidad de Sunitinib debido a una interacción química de precipitación. Los estudios encontrados que no evalúan directamente interacciones presentan las mismas limitaciones que en el caso de las equináceas, y además los resultados obtenidos son contradictorios. Con los datos encontrados no se puede afirmar el efecto específico sobre cada enzima, pero sí que se pudo obtener la conclusión de que el sistema P450 es modulado por los componentes del té verde. Se encontraron resultados tanto de inhibición como de inducción en los estudios de CYP1A. En el caso de la isoenzima CYP3A4 los resultados mostraron que había un efecto inhibitorio mínimo o que no había efecto. En todos los casos, los datos no son concluyentes, pero una vez más se demuestra la necesidad de valorar y conocer las posibles consecuencias de la combinación con los fármacos antineoplásicos implicados con las diferentes isoenzimas estudiadas. En la TABLA 5 se muestran los enzimas implicados en la farmacocinética de diferentes fármacos oncológicos.

Por lo tanto, esta revisión demuestra la necesidad de realizar más estudios de alta calidad y dedicar más investigación a las posibles interacciones entre preparados a base de plantas medicinales y tratamientos oncológicos, debido al aumento en su uso concomitante, y a las posibles consecuencias tanto de toxicidad como de fallo del tratamiento.

Conclusiones

Las repercusiones clínicas y económicas que pueden llegar a suponer las interacciones entre las drogas vegetales y los fármacos utilizados en la lucha contra las enfermedades oncológicas, hace necesario el desarrollo de investigaciones en humanos, para poder predecir y anticipar los posibles cambios farmacocinéticos de los agentes antineoplásicos. Los estudios actuales sobre las diferentes especies de *Echinacea*, y sobre una droga vegetal tan común como el té verde, aportan una evidencia limitada. Aún así, los resultados presentados demuestran que las dos plantas pueden tener implicaciones importantes en la farmacocinética y/o farmacodinamia de la mayoría de fármacos antineoplásicos, y por ese motivo es imprescindible conocer, investigar y mejorar el número y la calidad de los estudios con plantas medicinales, ya que dada su gran aceptación en la sociedad actual, puede sesgar los resultados clínicos de ciertos protocolos quimioterápicos.

Estudios de laboratorio			Estudios en humanos		
Inhibición	Inducción	Sin efecto	Inhibición	Inducción	Sin efecto
CYP1A2 CYP2C9 CYP2D6 CYP2E1 CYP3A4 Pgp, OATPB	CYP3A4	CYP2D6	CYP1A2 CYP2C9 CYP3A4	CYP3A4	CYP2D6 Pgp

TABLA 3. Potenciales interacciones entre equináceas y CYPs citadas en los estudios analizados.

Estudios de laboratorio		Estudios en animales		Estudios en humanos	
Inhibición	Inducción	Inducción	Sin efecto	Inhibición	Sin efecto
CYP1A CYP2C9 CYP3A4	CYP1A UGT1A	CYP1A CYP2E UGT	CYP1A CYP2D CYP3A4	CYP3A4	CYP1A2 CYP2C9 CYP2D6 CYP3A4

TABLA 4. Potenciales interacciones entre té verde y CYPs citadas en los estudios analizados.

Enzima	Fármacos implicados
CYP1A2	Dacarbazina
CYP2C9	Ciclofosfamida, Ifosfamida
CYP2D6	Doxorrubicina, Tamoxifeno, Vimblastina.
CYP2E1	Dacarbazina
CYP3A4	Ciclofosfamida, Docetaxel, Doxorrubicina, Epipodofilotoxinas, Etopósido, Gefitinib, Ifosfamida, Imatinib, Irinotecán, Paclitaxel, Tamoxifeno, Tenipósido, Tipifarnib, Vimblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina
Pgp OATPB	Actinomicina D, Bisantreno, Daunorrubicina, Docetaxel, Doxorrubicina, Epirubicina, Etoposido, Irinotecan, Mitomicina, Mitoxantrona, Paclitaxel, Tamoxifeno, Tenipósido, Tipifarnib, Topotecán, Vimbastina, Vincristina

TABLA 5. Enzimas implicados en la farmacocinética de diferentes fármacos oncológicos.

Referencias bibliográficas

- Maskarinec G, Shumay DM, Kakai H, Gotay CC. Ethnic differences in complementary and alternative medicine use among cancer patients. *J Altern Complement Med* 2000; 6: 531–538.
- Ernst E, Cassileth BR. The prevalence of complementary/alternative medicine in cancer: a systematic review. *Cancer* 1998; 83: 777–782.
- Adams J, Sibbritt D, Young AF. Naturopathy/herbalism consultations by mid-aged Australian women who have cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14: 443–447.
- Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004; 22 (12): 2489-503.
- Lafferty WE, Bellas AS, Corage Baden A, Tyree PT, Standish LJ, Patterson R. The use of complementary and alternative medical providers by insured cancer patients in Washington state. *Cancer* 2004; 100: 1522-30.
- Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1733–1739.
- Richardson MA, Sanders T, Palmer JL et al. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2505–2514.
- Patterson RE, Neuhauser ML, Hedderson MM, Schwartz SM, Standish LJ, Bowen DJ. et al. Types of alternative medicine used by patients with breast, colon, or prostate cancer: predictors, motives, and costs. *J Altern Complement Med* 2002; 8: 477-485.
- Girgis A, Adams J, Sibbritt D. The use of complementary and alternative therapies by patients with cancer. *Oncol Res* 2005; 15: 281-289.
- MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. The escalating cost and prevalence of alternative medicine. *Prev Med* 2002; 35: 166-173.
- Hyodo I, Amano N, Eguchi K, Narabayashi M, Imanishi J, Hirai M, et al. Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2645–2654.
- Cui Y, Shu XO, Gao Y, Wen W, Ruan ZX, Jin F, et al. Use of complementary and alternative medicine by Chinese women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 263-270.
- Scott JA, Kearney N, Hummerston S, Molassiotis A. Use of Complementary and Alternative Medicine in patients with cancer: A UK survey. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005; 9:131–137. doi: 10.1016/j.ejon.2005.03.012.
- Molassiotis A, Margulies A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Panteli V, Bruyns I, et al. Complementary and Alternative Medicine use in patients with haematological malignancies in Europe. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2005; 12: 105-110. Doi: 10.1016/j.ctcp.2004.12.005.
- Dy GK, Bekele L, Hanson LJ, Furth A, Mandrekar S, Sloan JA, Adjei AA.. Complementary and alternative medicine use by patients enrolled onto phase I clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22 (23): 4810-5.
- Vapiwala N, Mick R, De Nittis A et al. Initiation of complementary and alternative medical therapies (CAM) by cancer patients during radiation therapy (RT). *Proc Am Soc Ther Radiat Oncol* 2005; 63 (suppl 1): S451.25.
- Woelkart K, Marth E, Suter A, Schoop R, Raggam RB, Koidl C, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of Echinacea purpurea preparations and their interaction with the immune system.. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44 (9): 401-8.
- Mishima S, Saito K, Maruyama H, Inoue M, Yamashita T, Ishida T, et al. Antioxidant and immuno-enhancing effects of Echinacea purpurea. *Biol Pharm Bull* 2004; 27 (7): 1004-9.
- Matthias A, Gilliam EM, Penman KG, Matovic NJ, Bone KM, De Voss JJ, et al. Cytochrome P450 enzyme-mediated degradation of Echinacea alkylamides in human liver microsomes. *Chem Biol Interact* 2005; 155: 62-70
- Basch E, Ulbricht C, Basch S, Dalton S, Ernst E, Foppa I, et al. An evidence-based systemic review Echinacea E. angustifolia DC, E. pallida, E. purpurea by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother* 2005; 5 (2): 57-88.
- Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res* 2010; 62 (3): 207-27.
- Shord SS, Shah K, Lukose A. Drug-botanical interactions: a review of the laboratory, animal, and human data for 8 common botanicals. *Integr Cancer Ther*. 2009 Sep;8 (3): 208-27.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs* 2009; 69 (13): 1777-98.
- Toselli F, Matthias A, Gillam EM. Echinacea metabolism and drug interactions: the case for standardization of a complementary medicine. *Life Sci*. 2009; 85 (3-4): 97-106.
- Freeman C, Spelman K. A critical evaluation of drug interactions with Echinacea spp. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52 (7): 789-98.
- Heinrich M, Modarai M, Kortenkamp A. Herbal extracts used for upper respiratory tract infections: are there clinically relevant interactions with the cytochrome P450 enzyme system? *Planta Med* 2008; 74 (6): 657-60.
- Basch E, Ulbricht C, Basch S, Dalton S, Ernst E, Foppa I, et al. An evidence-based systemic review Echinacea E. angustifolia DC, E. pallida, E. purpurea by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother* 2005; 5 (2): 57-88.
- Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489-96.
- Souad Skalli, PhD, Abdelhamid Zaid, Rachida Soulaymani. Drug interactions with herbal medicines. *Ther Drug Monit* 2007; 29 (6): 679-686.
- Mc Cune JS Hatfield AJ, Blackburn AA, Leith PO, Livingston RB, Ellis GK. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support care cancer* 2004; 12: 454-62

31. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of glycoprotein P. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 57-104
32. Modarai M, Gertsch J, Suter A, Heinrich M., Kortenkamp A. Cytochrome P450 inhibitory action of Echinacea preparations differ widely and co-varies with alkylamide content. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59: 567-573.
33. Raner GM, Cornelious S, Moullick K, Wang Y, Mortenson A, Cech NB. Effects of herbal products and their constituents on human cytochrome P450 (2E1) activity. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 235-236.
34. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7: 273-82.
35. Yale SH, Glurich I. Analysis of the inhibitory potential of *Gingko biloba*, *Echinacea purpurea* and *Serenoa repens* on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4, 2C9, 2D6. *J Alt Compl Med* 2005; 11: 433.
36. Hansen TS, Nilsen OG. In vitro CYP3A4 metabolism: inhibition by *Echinacea purpurea* and choice of substrate for the evaluation of herbal inhibition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103 (5): 445-9.
37. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100: 23-30.
38. Fuchikami H, Satoh H, Tsujimoto M, Ohdo S, Ohtani H, Sawada Y. Effects of herbal extracts on the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 577-582.
39. Hansen TS, Nilsen OG. *Echinacea purpurea* and P-Glycoprotein drug transport in Caco-2-cells. *Phytother Res* 2009; 23: 86-91.
40. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, et al. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76 (5): 428-40. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77 (5): 456.
41. Zhi-Qiang Ge, Yong-Jin Yuan, Chang-Xiao Liu. Effects of traditional and herbal medicines on cytochrome P450 activities. *Asian Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2005; 5 (1): 3-16.
42. Gorsk JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaher NA, et al. The effect of *Echinacea purpurea* on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin pharmacol ther* 2004; 75: 89-100.
43. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of Milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort and *Echinacea*. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 755-763.
44. Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK. Gauging the clinical significance of P-glycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, *Echinacea*, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 772-779
45. See DM, Broumand N, Sahl L, Tilles JG. In vitro effects of *Echinacea* and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology* 1997; 35: 229-235.
46. Larsen CA, Dashwood RH, Bisson WH. Tea catechins as inhibitors of receptor tyrosine kinases: mechanistic insights and human relevance. *Pharmacol Res* 2010; 62 (6): 457-64.
47. Mukhtar H, Ahmad N. Mechanism of cancer chemopreventive activity of green Tea. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 220 (4): 234-8.
48. Yang H, Landis Piwowar KR, Chen D, Milacic V, Dou QP. Natural compounds with proteasome inhibitory activity for cancer prevention and treatment. *Curr Protein Pept Sci* 2008; 9: 227-239.
49. Smith DM, Wang Z, Kazi A, Li LH, Chan TH, Dou QP. Synthetic analogs of green tea polyphenols as proteasome inhibitors. *Mol Med* 2002; 8 (7): 382-92.
50. Golden EB, Lam PY, Kardosh A, Gaffney KJ, Cadenas E, Louie SG, et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009; 113: 5927-5937
51. Bannerman B, Xu L, Jones M, Tsu C, Yu J, Hales P, et al. Preclinical evaluation of the antitumor activity of bortezomib in combination with vitamin C or either epigallocatechin gallate, component of green tea. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68 (5): 1145-1154. Doi: 10.1007/s00280-011-1591-2.
52. Wang Q, Li J, Gu J, Huang B, Zhao Y, Zheng D, Ding Y, Zeng L. Potentiation of (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis by bortezomib in multiple myeloma cells. *Acta Biochim Biophys Sin* 2009; 41 (12): 1018-1026.
53. Ge J, Tan BX, Chen Y, Yang L, Peng XC, Li HZ, et al. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. *J Mol Med* 2011; 89 (6): 595-602.
54. Qiao J, Gu C, Shang W, Du J, Yin W, Zhu M, et al. Effect of green tea on pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats and pharmacodynamics in human cell lines in vitro. *Food Chem Toxicol* 2011; 49 (6): 1410-5.
55. Liang G, Tang A, Lin X, Li L, Zhang S, Huang Z, et al. Green tea catechins augment the antitumor activity of doxorubicin in an in vivo mouse model for chemoresistant liver cancer. *Int J Oncol* 2010; 37 (1): 111-123.
56. Mei Y, Qian F, Wei D, Liu J. Reversal of cancer multidrug resistance by green tea polyphenols. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56 (10): 1307-14.
57. Zhang X, Zhang H, Tighiouart M, Lee JE, Shin HJ, Khuri FR, et al. Synergistic inhibition of head and neck tumor growth by green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate and EGFR tyrosine kinase inhibitor. *Int J Cancer* 2008; 123 (5): 1005-14.

58. Mirkov S, Komoroski BJ, Ramírez J, Graber AY, Ratain MJ, Strom SC, et al. Effects of green tea compounds on irinotecan metabolism. *Drug Metab Dispos* 2007; 35 (2): 228-33.
59. Park D, Jeon JH, Shin S, Joo SS, Kang DH, Moon SH, et al. Green tea extract increases cyclophosphamide-induced teratogenesis by modulating the expression of cytochrome P-450 mRNA. *Reprod Toxicol* 2009; 27 (1): 79-84.
60. Bu-Abbas A, Clifford MN, Walker R, Ioannides C. Selective induction of rat hepatic CYP1 and CYP4 proteins and of peroximal proliferation by green tea. *Carcinogenesis* 1994;15: 2575-2579.
61. Chen L, Bondoc FY, Lee MJ, Hussin AH, Thomas PE, Yang CS. Caffeine induces cytochrome P4501A2:induction of CYP1A2 by tea in rats. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 529-533.
62. Obermeier MT, White RE, Yang CS. Effects of bioflavonoids on hepatic P450 activities. *Xenobiotica*. 1995; 25: 575-584.
63. Siegers CP, Larseille J, Younes M. Effects of dithiocarb and (+)-catechin on microsomal enzyme activities of rat liver. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982; 36: 61-73.
64. Sohn OS, Surace A, Fialia ES, Richie JP Jr, Colosimo S, Zang E, et al. Effects of green and black tea on hepatic xenobiotic metabolizing systems in the male F344 rat. *Xenobiotica* 1994; 24: 119-127.
65. Williams SN, Shih H, Guenette DK, Brackney W, Denison MS, Pickwell GV, et al. Comparative studies on the effects of green tea extracts and individual tea catechins on human CYP1A gene expression. *Chem Biol Interact* 2000; 128: 211-229.
66. Muto S, Fujita K, Yamazaki Y, Kamataki T. Inhibition by green tea catechins of metabolic activation of procarcinogens by human cytochrome P450. *Mutat Res* 2001; 479: 197-206.
67. Jimenez-Lopez JM, Cederbaum AI. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate protects HepG2 cells against CYP2E1-dependent toxicity. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 359-370.
68. Morimitsu Y, Sugihara N, Furuno K. Inhibitory effect of flavonoids on sulfo- and glucuronidation of acetaminophen in rat cultured hepatocytes and liver subcellular preparations. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 714-717.
69. Ryu SD, Chung WG. Induction of the procarcinogen-activating CYP1A2 by herbal dietary supplement in rats and humans. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 861-866.
70. Schwarz D, Roots I. In vitro assessment of inhibition by natural polyphenols of metabolic activation of procarcinogens by human CYP1A1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 902-907.
71. Williams SN, Pickwell GV, Quattrochi LC. A combination of tea (Camellia sinensis) catechins is required for optimal inhibition of induced CYP1A expression by green tea extract. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 6627-6634.
72. Yang M, Yoshikawa M, Arashidani K, Kawamoro T. Effects of green tea on carcinogen-induced hepatic CYP1As in C57BL/6 mice. *Eur J Cancer Prev* 2003;12: 391-395.
73. Hisamura F, Kojima-Yuasa A, Kennedy DO, Matsui-Yuasa I. Protective effect of green tea extract and tea polyphenols against FK506-induced cytotoxicity in renal cells. *Basci Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 192-196.
74. Netsch MI, Gutmann H, Schmidlin CB, Aydogan C, Drewe J. Induction of Cyp 1A by green tea extract in human intestinal cell lines. *Planta Med* 2006; 72: 514-20.
75. Monteiro R, Calhau C, Martel F, Faria A, Mateus N, Azevedol. Modulation of MPP+ uptake by tea and some of its components in Caco-2 cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005; 372 (2): 147-52.
76. Maliakal PP, Wanwimolruk S, Coville PF. Tea consumption modulates hepatic drug metabolizing enzymes in Wistar rats. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 569-577.
77. Niwattisaiwong N, Luo XX, Coville PF, Wanwimolruk S. Effects of Chinese, Japanese and Western tea on hepatic P450 enzyme activities in rats. *Drug Metabol Drug Interact* 2004; 20: 43-56.
78. Maliakal PP, Wanwimolruk S. Effects of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1323-1329.
79. Chow HH, Hakim IA, Vining DR, Crowell JA, Cordova CA, Chew WM, et al. Effects of repeated green tea catechin administration on human cytochrome P450 activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2473-2476.
80. Donovan JL, Chavin KD, Devane CL, Taylor RM, Wang JS, Ruan Y, et al. Green tea (Camellia sinensis) extract does not alter cytochrome P450 3A4 or 2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 906-908.