



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza



Departamento de
Farmacología y Fisiología
Universidad Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA

INTERACCIONES FÁRMACO/ALIMENTO

DRUG/FOOD INTERACTIONS

Ana Perrela Artero

Directora

Ana Julia Fanlo Villacampa

Universidad de Zaragoza. Facultad de medicina

2015/2016

ÍNDICE

RESUMEN/ ABSTRACT	2
LISTADO DE ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Interacciones farmacológicas	5
3.1.1. Concepto y repercusión	
3.1.2. Tipos de interacciones farmacológicas	
1.2. Interacciones fármaco/alimento	7
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
4.1. Interacción Alimento- Medicamento (IAM)	11
4.1.1. Interacciones farmacéuticas	12
4.1.2. Interacciones farmacocinéticas	14
<u>Interacciones en la liberación</u>	
<u>Interacciones en la absorción</u>	
<u>Interacciones en la distribución</u>	
<u>Interacciones en el metabolismo</u>	
. Inducción enzimática	
. Inhibición enzimática	
<u>Interacciones en la excreción</u>	
4.1.3. Interacciones farmacodinámicas	26
4.2. Interacción Medicamento-Alimento (IMA)	28
4.2.1. Aumento del efecto farmacológico	
4.2.1. Disminución del efecto farmacológico	
5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	32
6. CONCLUSIONES	32
7. BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

La administración de medicamentos con alimentos es muy frecuente y, dado que comparten muchos procesos fisiológicos, el potencial de interacciones es muy elevado. Si bien, no siempre se tienen en cuenta y, en muchas ocasiones, las interacciones son pasadas por alto hasta que ocurren efectos adversos. El estudio de revisión bibliográfica realizado trata de evaluar las influencias mutuas entre alimentación y fármacos. En cuanto a la metodología se ha realizado una revisión de artículos científicos indexados consultando las bases de datos de PubMed, Scielo, ScienceDirect, de los últimos años, así como diferentes páginas web y libros de texto. Los datos analizados muestran que las interacciones alimento-medicamento (IAM) de tipo farmacocinético son las más frecuentes y pueden condicionar la biodisponibilidad, por tanto, también los efectos del fármaco. A nivel de la absorción destaca el efecto del pH, la formación de complejos y acciones sobre transportadores y, respecto al metabolismo, los procesos de inducción e inhibición enzimática siendo la interacción con el zumo de pomelo la primera en describirse y 27 años después, todavía es objeto de estudios (p. e. inhibición del CYP3A4 por el zumo de pomelo). Además, se pueden producir interacciones en varios niveles a la vez (p. e. el zumo de pomelo inhibe a OATP y CYP, e induce a P-gp) de modo que no siempre es fácil definir los límites de estas IAM. Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando determinados nutrientes actúan de forma antagonista o aditiva a la acción del fármaco (p. e. vitamina K y anticoagulantes orales). Por otro lado, Las interacciones medicamento-alimento (IMA) son muy variables y comprenden desde déficits nutricionales provocados por fármacos que impiden la absorción de nutrientes (p. e. Isoniazida- déficit de Tiamina) hasta efectos adversos de fármacos relacionados con ciertos nutrientes (p. e. IMAO y alimentos ricos en tiramina). Por lo tanto, las IAM e IMA pueden prevenirse mediante el conocimiento de los mecanismos subyacentes y la actuación conjunta de los profesionales sanitarios lo que contribuirá al efecto terapéutico y el adecuado estado nutricional de los pacientes.

Palabras clave: interacción alimento - medicamento, interacción nutriente - fármaco.

ABSTRACT

Coadministration of drugs and food is usual in clinical practice. As they share a lot of physiological processes, there is a high interaction potential. Nevertheless interactions are not always taken into account and are often dismissed, until they result in adverse effects. This review study aims to asses the mutual influences between diet and drugs. Regarding the methods of the study, there has been done a review of recent scientific articles, using the databases PubMed, Scielo, ScienceDirect, as well as several webpages and textbooks. The reviewed data show that the most frequent food-drug interactions (IAM) are pharmacocinetal ones, which might influence bioavailability and therefore drug effects. In absorption processes are worth mentioning the effect of pH, complex formation and effects on transporters. As to metabolism, induction and inhibition processes. Grapefruit juice was responsable for the first interaction to be described, and 27 years

later, still generates studies (for example: inhibition of CYP3A4 by grapefruit juice). Moreover, several interactions can take place at the same time (for example: grapefruit juice inhibits OATP and CYP, and induces P-gp), as a result it is not always easy to define the limits of these IAM. Pharmacodynamic interactions happen as nutrients antagonise or synergise drug actions (for example: vitamin K and oral anticoagulants). On the other hand, drug-food interactions (IMA) are highly variable and range from nutritional deficiencies due to drugs that impair nutrient absorption (for example: Isoniacid-Thiamine deficiency) to drug adverse effects associated with several nutrients (for example: IMAO and tyramine rich foods). Therefore IAM and IMA can be anticipated by understanding their mechanics and through combined work of healthcare providers, which will improve therapeutic effect of drugs and adequate nutritional status of patients.

Key words: food – drug interaction, medication – nutrient interaction.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AA	Aminoácidos
ACO	Anticoagulantes orales
BHE	Barrera hematoencefálica
GI	Gastrointestinal
GST	Glutation S-transferasa
IAM	Interacción alimento-medicamento
IMA	Interacción medicamento-alimento
IMAO	Inhibidores de la monoamino oxidasa
LADME	Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
OATP	Polipéptido transportador de aniones orgánicos
OCTN2	Transportador de carnitina/cationes orgánicos
p.e.	Por ejemplo
PEPT1	TransportadorH+/oligopéptido
P-gp	Glicoproteína P
PHA	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
PXR	Receptor X de pregnano
SULT	Sulfoniltransferasas
UGT	Uridinadifosfato glucuroniltransferasa
VKORC1	Complejo vitamina K epóxido reductasa subunidad 1

1. INTRODUCCIÓN

La medicina actual dispone de técnicas diagnósticas y terapéuticas muy avanzadas, siendo la terapia farmacológica uno de sus pilares fundamentales. La evolución de la farmacología sigue distintas vías, en las que no sólo se persigue el desarrollo de nuevos fármacos más seguros y eficaces, sino también, la correcta utilización de las terapias ya existentes.

Las reacciones adversas, las interacciones farmacológicas y toxicidad de los fármacos constituyen un problema importante en la terapéutica actual y son causa de una significativa morbilidad (1). El presente trabajo de revisión bibliográfica se centra en las interacciones que pueden derivar de la asociación alimento/fármacos.

El fracaso de una terapia farmacológica o la aparición de un efecto adverso no esperado, pueden ser consecuencia de una interacción farmacológica. La importancia clínica de este tema radica, entre otros, en su elevada frecuencia. Se estima que aproximadamente un 25,4 % de las reacciones adversas medicamentosas pueden deberse a interacciones potenciales (1,2). Las interacciones más ampliamente estudiadas son las que producen fármacos en otros fármacos, por ello, en primer lugar, se define este tipo de interacción.

1.1. Interacciones farmacológicas

1.1.1. Concepto y repercusión

Se define interacción farmacológica como la modificación del efecto esperado de un fármaco por la administración anterior o concomitante de otro fármaco de modo que el primer fármaco experimente un cambio cualitativo o cuantitativo en sus efectos (2,3). Así, en toda interacción farmacológica hay dos agentes, uno de ellos actúa como factor precipitante o desencadenante y el otro es el sustrato de la interacción. Es decir, aquel cuya acción se ve modificada por efecto de la interacción. La interacción también puede ser bidireccional (2). No obstante, también puede ser causa de interacción farmacológica la administración del fármaco con otras sustancias como plantas medicinales, suplementos alimenticios y de forma destacada los alimentos; por ser las sustancias que más ampliamente se administran junto con fármacos (4).

Las consecuencias derivadas de la interacción farmacológica pueden ser favorables al producir un beneficio terapéutico, desfavorables al ocasionar aumento o disminución de la concentración plasmática de fármaco dando lugar a la posibilidad de toxicidad o ineficacia terapéutica, respectivamente o también puede darse el caso de que la interacción farmacológica carezca de relevancia clínica (5).

Existen diferentes factores que predisponen a la aparición de interacciones farmacológicas potencialmente graves tales como ciertas propiedades de los fármacos, de la enfermedad tratada o características del propio paciente tanto fisiológicas como patológicas (2,6) .

Los grupos de pacientes que presentan mayor riesgo de sufrir interacciones farmacológicos son los pacientes polimedicados, los que presentan enfermedades crónicas, hepáticas, renales, cáncer, inmunodepresión, ancianos y los que practican la automedicación (4,5,7).

Los fármacos que con mayor frecuencia son objeto de interacciones suelen poseer algunas de las siguientes características: (1,2,6).

- margen terapéutico estrecho, en los que la concentración mínima eficaz es próxima a la concentración mínima tóxica (p. e. anticoagulantes orales).
- curva dosis-efecto de gran pendiente, de modo que pequeñas variaciones en la dosis pueden dar lugar a cambios importantes en el efecto. Ocasionando toxicidad o fallo terapéutico por ineficacia (p. e. digoxina).
- fármacos de utilización crónica que para ser eficaces deben mantener una concentración plasmática sostenida (p. e. litio, anticonceptivos orales)
- aquellos que dependen de vías metabólicas fácilmente saturables, de tal forma que cuando la vía se satura, pequeñas variaciones en la dosis producen grandes cambios en las concentraciones plasmáticas (p. e. fenitoína).
- utilizan vías metabólicas que pueden ser inducidas o inhibidas por determinados fármacos y/o sustancias

Los fármacos que tienen mayor potencial de desencadenar interacciones farmacológicas son aquellos con alta afinidad por proteínas plasmáticas, inductores o inhibidores enzimáticos y los que alteran la función renal y el aclaramiento renal de otros fármacos.

1.1.2 Tipos de interacciones farmacológicas

El proceso de interacción se puede producir a **nivel farmacocinético**, es decir, en los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME); destacando entre ellos, por su repercusión, los fenómenos de inducción e inhibición de enzimas metabólicas. En segundo lugar, se pueden producir interacciones a **nivel farmacodinámico** es decir, a nivel del mecanismo de acción del fármaco por procesos de sinergia (adición o potenciación) o por fenómenos de antagonismo a nivel de receptores. Además, la dotación de enzimas, transportadores y receptores está codificada genéticamente, y las características genéticas individuales pueden condicionar la aparición de interacciones farmacológicas(5). Por último, son minoritarias **las interacciones de tipo fisicoquímico**, también llamadas farmacéuticas, referidas a incompatibilidades originadas por la mezcla de dos o más fármacos en una misma solución (2,5,8).

1.2. Interacciones fármaco/alimento

El objeto de este trabajo son las interacciones fármaco/alimento que hacen referencia a las influencias mutuas entre alimentación y las pautas farmacológicas que pueden tener repercusión a nivel de variaciones en la respuesta farmacológica y/o consecuencias nutricionales para el paciente.

La administración de medicamentos con alimentos es una práctica habitual. Así, la aparición potencial de una interacción existe cada vez que un paciente toma un medicamento por vía oral, dado que medicamentos y alimentos coinciden físicamente en el lumen gastrointestinal donde además comparten diversos procesos fisiológicos (9,10). En consecuencia, parece razonable esperar una elevada frecuencia de interacciones entre fármacos y alimentos. No obstante, dicha frecuencia no se correlaciona con el número de trabajos bibliográficos al respecto, en comparación con los relativos a la interacción de fármacos entre sí. Por lo que se sospecha que este tipo de interacción es frecuentemente pasada por alto y no se detecta, en muchas ocasiones, hasta que ocurren efectos adversos graves (5-7).

Los efectos producidos por las interacciones fármaco-nutriente pueden ser de muy diverso tipo e intensidad. Una interacción se considera clínicamente relevante cuando produce reacciones adversas o falta de eficacia importante debido a que la actividad terapéutica y/o toxicidad de un fármaco se ven modificadas hasta el punto de requerir un nuevo ajuste en su posología u otra intervención médica (6).

Dichas interacciones dependen a su vez de tres variables (11):

- Las características del principio activo y la fórmula farmacéutica: propiedades físico-químicas, posología, formulación y actividad farmacológica del medicamento.
- La dieta del paciente y su estado nutricional: valor nutritivo de la dieta, modo de administración, distribución periódica de las comidas, distribución de nutrientes y otros componentes de los alimentos, así como la función gastrointestinal.
- Las características fisiológicas del paciente (edad, sexo, genética) y fisiopatológicas (obesidad, desnutrición, deficiencias, entre otras)

En la actualidad existe un número de creciente de artículos sobre interacciones entre fármacos y alimentos, aunque todavía no se dispone de una definición y clasificación aceptadas de forma universal (5,6,12).

En la Tabla 1. se expone una propuesta de clasificación que comprende cinco tipos de interacciones atendiendo a las variables anteriormente comentadas.

Factor Precipitante	Sustrato de la interacción	Base científica	Estrategia de manejo clínico
Estado nutricional alterado	Fármaco	Identificación del mecanismo	Tratar de minimizar el fallo terapéutico o la toxicidad
Alimento	Fármaco	Identificación del mecanismo y la localización	Tratar de minimizar el fallo terapéutico o la toxicidad
Nutriente	Fármaco	Identificación del mecanismo y la localización	Tratar de minimizar el fallo terapéutico o la toxicidad
Fármaco	Estado nutricional	Identificación del mecanismo	Tratar de mantener o mejorar el estado nutricional
Fármaco	Nutriente	Identificación del mecanismo y la localización	Tratar de mantener o mejorar la situación del nutriente individual

Tabla 1. Interacciones entre fármacos y alimentos (13)

Sin embargo, otros autores como Samano et al 2011 proponen una clasificación más simplificada en la que caben dos tipos de interacciones: alimentos- medicamentos (IAM) y medicamentos- alimentos (IMA). Aunque en algunos casos, como sucede en la interacción medicamento-medicamento la interacción es bidireccional:

-Interacción de los alimentos sobre los medicamentos (IAM): Los alimentos son el factor precipitante y el medicamento el sustrato de interacción. Se trata de la modificación de los efectos de fármaco por la administración anterior o simultánea de un alimento. Pueden deberse a efectos inespecíficos por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, a efectos específicos de un componente concreto del alimento o ser consecuencia de los efectos debidos a un desequilibrio significativo de algún componente en la dieta. El alimento puede afectar a los procesos farmacocinéticos (LADME) provocando variaciones en las concentraciones de fármaco en el organismo que tendrán relevancia si afectan a su actividad terapéutica (Figura 1).

-Interacción de los medicamentos sobre los alimentos (IMA): Los medicamentos son el factor precipitante y el alimento el objeto. Origina una alteración a nivel de la absorción y/o utilización de los nutrientes por la administración anterior o simultánea de un fármaco. Se producen consecuencias de tipo nutricional, que tienen mayor riesgo de ser clínicamente significativas en determinadas situaciones como en tratamientos crónicos y en poblaciones malnutridas. (6)

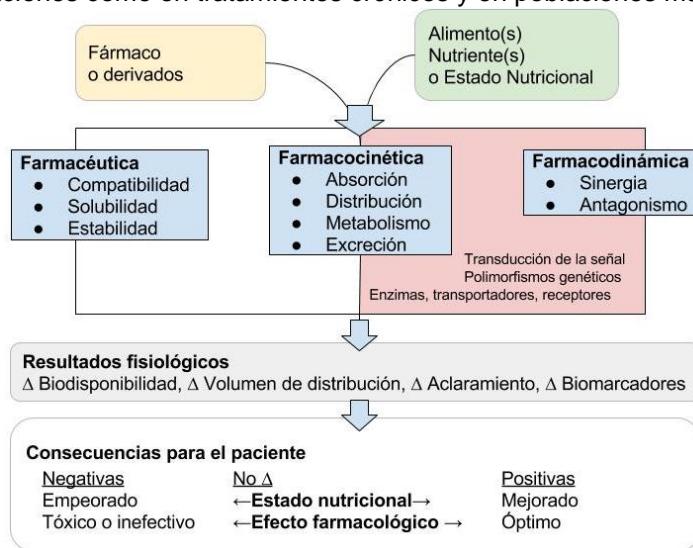


Figura 1. IAM e IMA en función de su mecanismo de acción (5).

Por analogía con las interacciones entre medicamentos anteriormente comentadas, las interacciones medicamento alimento también se pueden subdividir de acuerdo con su mecanismo de producción en tres tipos:

1. Interacciones físico-químicas que originan habitualmente una disminución en la absorción de fármaco o nutriente. Se pueden producir por formación de precipitados insolubles en algún componente del alimento (cationes, fibra, taninos...) o aumento de la solubilidad del fármaco por componentes de la dieta como grasas, modificaciones del pH gastrointestinal o mecanismos redox.
2. Interacciones farmacocinéticas: la mayoría de las interacciones se producen a nivel de la absorción por ello la administración por vía oral, o en su defecto, enteral, son las que potencialmente más interacciones fármaco-alimento desencadenan. Tiene especial relevancia la interacción a nivel del metabolismo por los fenómenos de inducción e inhibición enzimática, así como en los procesos renales de competencia a nivel tubular y modificaciones del pH urinario.
3. Interacciones farmacodinámicas: están relacionadas con el efecto terapéutico de un fármaco o el efecto fisiológico de un nutriente, pueden producirse por efecto agonista (potencian la acción) o antagonista (disminuyen o inhiben la acción) (6,14).

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, los objetivos planteados en este trabajo de revisión bibliográfica son:

1. Valorar los mecanismos subyacentes a las interacciones alimento-medicamento (IAM) y medicamento-alimento (IMA).
2. Evaluar interacciones IAM e IMA clínicamente relevantes, así como las recomendaciones establecidas para evitarlas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología de este trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica en la que se han utilizado diversas fuentes de información basadas en revisión de textos básicos y artículos científicos relacionados con el tema propuesto, obtenidos mediante consulta de diferentes bases de datos actualizadas tanto nacionales como internacionales. Así mismo se ha obtenido información de páginas web científicas reconocidas. Para la revisión bibliográfica se ha accedido a las siguientes bases de datos: PubMed, Science Direct y Scientific Electronic Library Online (Scielo).

Los términos de búsqueda utilizados en la base de datos internacional han sido: *Food-Drug Interaction* y *Drug-Nutrient Interaction*. Para las búsquedas en español se ha utilizado los términos; interacción fármaco-alimento, interacción medicamento-alimento.

Además, se han consultado fuentes terciarias como libros de texto, entre los que cabe destacar:

- Florez, J, Farmacología Humana (6^aEd), Editorial Elsevier Masson, 2014.
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A. Velázquez-Farmacología básica y clínica (18 ed). Madrid: Editorial Panamericana, 2009
- Gil Hernández A dir. Tratado de nutrición. Tomo IV Nutrición clínica (2^aed). Madrid, Médica Panamericana, 2010.
- Mestres Miralles C, Duran Hortolà M. Farmacología en nutrición. 1.^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011.

El criterio de selección de los artículos de revisión y de los artículos originales (fuentes primarias) ha sido atendiendo al grado de evidencia científica, obtenidos de revistas indexadas en las bases de datos anteriormente citadas. Los motivos de exclusión de artículos fueron no relevancia para el tema a estudio, fármacos del mismo grupo terapéutico, estudio de tolerabilidad y estudios de fase I ayuno Vs postprandial.

Igualmente se han utilizado las siguientes páginas web de carácter científico:

- <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [https://www\(pfizer.es/salud/prevencion_habitos_saludables/dietas_nutricion/farmacos_nutricion.html](https://www(pfizer.es/salud/prevencion_habitos_saludables/dietas_nutricion/farmacos_nutricion.html)
- <http://www.serviciofarmaciomanchacentro.es/>

Por último, se ha utilizado el programa Mendeley para la gestión de la bibliografía.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los efectos derivados de las IAM e IMA presentan una variabilidad destacada en tipo e intensidad, así como inter e intraindividual, lo que dificulta su estudio.

Las IAM pueden producir desde aparentes infradosificaciones debidas la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal (p. e. retraso y disminución de la absorción y del efecto hipnótico de flunitrazepam y loprazolam), hasta efectos adversos de gravedad clínica (p. e. administrar zumo de pomelo con estatinas aumenta el riesgo de rabdomiolisis) (6,8,15). Asimismo, las IMA pueden tanto disminuir la concentración plasmática de nutrientes, lo que tendrá especial relevancia en pacientes con un estado nutricional ya comprometido. (p. e. los laxantes disminuyen absorción de vitaminas liposolubles) (8). Como también originar efectos adversos (p. e. alimentos ricos en tiramina con fármacos inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) pueden precipitar crisis hipertensivas) (5).

4.1. Interacción Alimento- Medicamento (IAM)

La administración conjunta de fármacos y alimentos se recomienda en numerosas ocasiones, debido a que puede favorecer el cumplimiento terapéutico, mejorar la biodisponibilidad y/o ayudar a proteger al tracto digestivo de los ácidos gástricos (4,8). En ocasiones esta asociación es o no recomendada en función de la tolerancia gastrointestinal del paciente tal y como se muestra en la Tabla 2.

Principio activo	Tipo de interacción	Recomendación
Ácido acetilsalicílico y salicilatos	Disminución de la velocidad de absorción por disminución del vaciamiento gástrico	En ayunas si necesita analgesia rápida. En tratamientos crónicos la ingesta con alimentos protege la mucosa gástrica
Fenitoína	Se une a ciertas sustancias alimentarias, lo que reduce su absorción	Con alimentos para disminuir irritación gástrica. Si aparecen signos de toxicidad o falta de control de las convulsiones, se deben controlar las proteínas de la dieta
Carbidopa+Levodopa	Alimentos ricos en proteínas disminuyen su absorción	En ayunas. Si hay intolerancia gastrointestinal tomar con alimentos, evitando alimentos ricos en proteínas
Zidovudina	Alimentos ricos en grasa disminuyen su absorción	En ayunas. Si no se tolera bien, tomar junto con alimentos pobres en grasas
Suplementos de hierro (sulfato ferroso, lactato ferroso)	Formación de quelatos	En ayunas. Si genera molestias gastrointestinales tomar con alimentos, evitando lácteos

Tabla 2. Ejemplos de recomendaciones en función de la tolerancia GI (8,16)

4.1.1. Interacciones farmacéuticas

Se producen como consecuencia de reacciones fisicoquímicas a nivel de la vía de administración de los fármacos. Algunos autores denominan a este grupo “reacciones *ex vivo*” o “*in vitro*” ya que pueden tener lugar tanto en el lumen gastrointestinal como en el tubo de nutrición enteral (sonda nasogástrica, gastrostomía, yeyunostomía) (4,9,17). Estas reacciones se pueden originar por procesos de incompatibilidad o inestabilidad. La incompatibilidad provoca la precipitación o insolubilidad del fármaco, siendo la principal causa la debida a fenómenos ácido-base. La inestabilidad implica una degradación del fármaco por reacciones de hidrólisis, oxidación o reacciones químicas covalentes (18).

Las interacciones farmacéuticas que suceden a nivel gastrointestinal son un proceso complejo, ya que las reacciones fisicoquímicas se ven afectadas por factores fisiológicos en un grado variable y en consecuencia el alcance de la interacción no siempre se conoce (6). El grado de precipitación *in vivo* puede variar en fármacos de un mismo grupo y estructura similar. En un estudio de 2016 de Cristofolletti et al, se realizaron simulaciones con ketoconazol y posaconazol, que presentan *in vivo* distinto grado de precipitación. La toma con alimentos mejora la absorción de posaconazol, parece que su solubilidad se favorece por un retraso del vaciamiento gástrico y que las diferencias con ketoconazol pueden deberse al grado de sobresaturación en el lumen intestinal y al flujo de fármacos a través del enterocito (19).

En la práctica clínica las interacciones farmacéuticas se pueden evitar con la administración de los fármacos susceptibles de sufrirlas en ayunas. En la tabla 3 se recoge una relación de varias interacciones de este tipo con las recomendaciones para evitarlas.

Principio activo	Recomendación	Tipo de interacción
Amoxicilina	Preferentemente en ayunas. Si hay intolerancia GI con alimentos	Disminución de la absorción
Quinolonas (ciprofloxacino y norfloxacino)	Tomar 1h antes o 2h después de las comidas	Formación de quelatos con cationes divalentes
Clorpromazina	Evitar mezclar con café o té	10% precipita, se une o cambia con el café y 90% con el té
Digoxina	Tomar 1h antes o 4h después de las comidas	Se une a alimentos ricos en fibra
Levotiroxina	Tomar 1h antes o 2h después de las comidas	Se aglutina con soja, nueces y fibra dietética
Neomicina	Tomar 1h antes o 2h después de las comidas	Las sales biliares promueven la formación de precipitados no absorbibles

Tabla 3. Interacciones farmacéuticas (8,16).

En el caso del agua, este tipo de interacciones no se producen debido a su pH y a su naturaleza inerte para interaccionar con fármacos. Lo que la convierte en el vehículo con el que se administran habitualmente los fármacos vía oral (18). Por otro lado, la administración de fármacos junto con bebidas, alimentos semisólidos o espesantes es frecuente en la práctica diaria, pero no suele haber información sobre la estabilidad y compatibilidad de dicha asociación en los

prospectos y fichas técnicas de los fármacos. Los motivos de utilización de estos otros vehículos diferentes al agua son diversos, entre ellos dificultades de deglución (paciente geriátrico, pediátrico, entre otros) o enmascaramiento de un sabor desagradable (p. e. acetilcisteína parenteral utilizada por vía oral en la intoxicación por paracetamol) (18). Los más utilizados son zumos de naranja y manzana, que tienen un pH ácido entre 3,8 y 3,2 por lo que pueden interaccionar con fármacos básicos (20). Cada vez se utilizan más los alimentos semisólidos, que resultan útiles para administrar fármacos en la población geriátrica o con dificultades de deglución por otra causa. En relación a los espesantes se debe investigar las potenciales interacciones según la composición específica. Los semisólidos más frecuentemente utilizados son puddings, especialmente el de manzana, y el yogur (18). Cada vez se investiga más este aspecto antes de la comercialización de los fármacos, por ejemplo, en el prospecto de un nuevo anticoagulante oral figura *“para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral”* (21). En un ensayo clínico de 2011 Yin et al., comparan la biodisponibilidad de nilotinib en cápsulas, con el contenido de las cápsulas disuelto en yogur y en pudding de manzana. La administración de una cápsula en una cucharilla de pudding de manzana mostró igual biodisponibilidad que tomada la cápsula entera (22). Es importante a la hora de mezclar el fármaco con bebidas o alimentos semisólidos tener en cuenta que la mezcla se debe realizar justo antes de la administración, ya que, en caso de contrario, aumenta la probabilidad de que tenga lugar una interacción y que ésta llegue a proporciones elevadas. Además, es importante que la mezcla se homogeneice bien y que el paciente la tome en su totalidad, dado que en caso contrario no recibirá la dosis necesaria (18).

Las interacciones fármacéuticas en pacientes con nutrición enteral, son variables según el efecto del pH y la composición de la nutrición enteral. El pH varía en los distintos segmentos del tubo digestivo, por lo que la posición del tubo de nutrición enteral condiciona distintas interacciones (23). Además, las presentaciones disponibles para este tipo de nutrición tienen habitualmente un pH ácido, con lo que aumentan la fracción ionizada de los fármacos bases débiles, disminuyendo su absorción por difusión pasiva (p. e. omeprazol) (4). Respecto a la composición de la nutrición enteral, es rica en cationes divalentes que precipitan con algunos fármacos como tetraciclinas y fluoroquinolonas. Esta interacción es especialmente relevante porque si se administran conjuntamente se puede obstruir la sonda de nutrición enteral (4,7,8). El contenido en fibras alimentarias de las distintas presentaciones reduce la absorción de paracetamol, amoxicilina, carbamacepina, entre otros, por un fenómeno de adsorción.

4.1.2. Interacciones farmacocinéticas

Son aquellas que se producen a nivel de los procesos de LADME del fármaco, que se reflejan en cambios en sus niveles plasmáticos y que pueden afectar a su actividad terapéutica (24). La mayor parte de IAM se producen durante la absorción ya que alimentos y medicamentos comparten diversos procesos fisiológicos. Así, las IAM más importantes se producen a nivel de la absorción y del metabolismo de primer paso determinando, en ocasiones, cambios en la biodisponibilidad del fármaco, de especial relevancia en fármacos con índice terapéutico estrecho. También destacan las producidas en el metabolismo, ya que son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica (15).

Interacciones en la liberación

La velocidad de disgregación del fármaco tras administración oral depende de diversos factores como el pH, la motilidad y las secreciones gastrointestinales; que pueden afectarse por la presencia de alimentos (6,23).

Las distintas formulaciones pueden condicionar la liberación del fármaco, a modo de ejemplo, la biodisponibilidad de itraconazol en cápsulas aumenta con los alimentos, ya que su asociación favorece la solubilidad del fármaco (8,25). Asimismo las formulaciones con cubierta entérica y de liberación retard son más susceptibles de interaccionar a este nivel debido a que permanecen más tiempo en el organismo (15) (p.e. Veramapilo retard se recomienda administrar con alimentos para evitar las fluctuaciones plasmáticas) (16).

Interacciones en la absorción

La presencia de alimentos puede alterar la absorción de los fármacos al modificar la velocidad de absorción y/o la cantidad total de fármaco absorbido.

Un retraso en la absorción produce un retraso en alcanzar la concentración máxima de fármaco en sangre. Los alimentos condicionan un retraso del vaciado gástrico y con ello el del inicio de la absorción. En consecuencia, es probable que se retrase el inicio del efecto farmacológico, con o sin implicaciones clínicas (6,24). Puede tener relevancia clínica si se busca un efecto rápido del fármaco (p. e. flunitrazepam y loprazolam) o para fármacos con semivida muy corta (6).

A continuación, se presenta una relación de la influencia de los alimentos en la absorción de distintos fármacos (ver Tabla 4). Algunos casos como ciprofloxacino, isoniacida, penicilina V, etc. tienen más probabilidades de interacciones clínicamente relevantes, por lo que se recomienda tomar los fármacos en ayunas.

Disminuye	Retrasa	No cambia	Aumenta
Ácido acetilsalicílico	Amoxicilina	Bendroflumetiazida	Carbamazepina
Amoxicilina	Aspirina	Clorpropamida	Clorotiazida
Ampicilina	Bumetanida	Diazepam	Diazepam
Ciprofloxacino ^a	Cefaclor	Digoxina	Dicumarol
Eritromicina base	Cefalexina	Doxiciclina	Eritromicina estearato
Fluorouracilo	Cefradina	Eritromicina estolato	Eritromicina etilsuccinato
Hidroclorotiazida	Cimetidina	Espiramicina	Espiromicina
Isoniazida ^a	Cinoxacino	Glibenclamida	Fenitoina ^a
Ketoconazol	Diflunisal	Glipizida	Griseofulvina
Levodopa	Digoxina	Indoprofeno	Hidralazina ^b
Penicilina V ^a	Eritromicina	Metronidazol	Hidroclorotiazida ^a
Pivampicilina ^a	Furosemida	Minociclina	Labetalol
Propantelina	Indoprofeno	Oxazepam	Litio
Rifampicina ^a	Nitrofurantoína	Paracetamol	Mebendazol ^a
Sotalol	Paracetamol	Penicilinas	Metoprolol ^b
Teofilina	Potasio	Prednisona	Nitrofurantoína ^a
Tetraciclina ^a	Sulfadiazina	Propiltiouracilo	Propoxifeno
Trazodona	Sulfisoxazol	Sulfamidas	Propranolol ^b
	Teofilina	Sulfonilureas	
	Valproato	Teofilina	
		Tolbutamida	

^a Influencia que puede ser clínicamente importante, por lo que no deben administrarse con los alimentos.

^b El aumento en la absorción se debe a que los alimentos disminuyen su metabolismo en la pared intestinal.

Tabla 4. Influencia de los alimentos sobre la absorción de los fármacos (26).

Distintos mecanismos pueden condicionar una modificación de la cantidad total de fármaco absorbido: ya sea efecto del pH, formación de complejos insolubles, mecanismos redox, aumento de las secreciones o competencia sobre transportadores.

Efecto del pH: La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles por lo que variaciones en el pH afectan a la proporción de fármaco ionizado y no ionizado, alterando sus propiedades farmacocinéticas (15,24). Tras la ingesta los niveles del pH gástrico aumentan progresivamente volviendo a su nivel normal después de 1 a 4 h dependiendo de factores como composición de la comida, cantidad y pH de los alimentos (23). El incremento de pH aumenta la fracción ionizada de fármacos ácidos, reduciendo su absorción, al disminuir su liposolubilidad (24). Los zumos de naranja y manzana tienen un pH ácido por lo que no es recomendable su administración con fármacos básicos, por la formación de complejos insolubles o alteración del pH intestinal (20). Existen pocos estudios en la literatura referentes a bebidas carbonatadas, que también tienen pH ácido, pero parece que producen un aumento de la absorción de itraconazol en pacientes con hipoclorhidria (27).

Formación de complejos insolubles: La formación de compuestos insolubles disminuye la absorción de fármacos. Se produce por reacciones fisicoquímicas con componentes de la dieta en el tubo digestivo.

- Los cationes divalentes (Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}) forman quelatos al administrarse con algunos fármacos entre los que destacan: tetraciclinas, fluoroquinolonas, algunas cefalosporinas y bifosfonatos. Las tetraciclinas administradas con alimentos reducen su biodisponibilidad hasta un 57%, con lácteos se reduce hasta un 65% y con suplementos

de hierro un 81%. En la práctica clínica hay que prever la aparición de estas interacciones y evitar la administración conjunta de estos fármacos con alimentos ricos en dichos cationes, además de los ya mencionados se ha de tener en consideración la presencia de alimentos no lácteos fortificados con calcio (4,8,24). Los suplementos de hierro tampoco deben administrarse con lácteos. Su absorción máxima es en ayunas y se potencia con la vitamina C. Si bien, en caso de generar importantes molestias gastrointestinales, pueden tomarse con alimentos asumiendo cierta reducción de la absorción (4).

- Las dietas ricas en fibra disminuyen la absorción de estatinas, tiroxina, digoxina, antidepresivos tricíclicos, glibenclamida y metformina (8,24). En concreto los alimentos ricos en pectina, tales como manzana o pera, disminuyen la absorción de clindamicina y paracetamol (4,8) Se recomienda tomar el paracetamol en ayunas si se busca un efecto rápido (16).
- La soja inhibe la absorción la levotiroxina por aglutinación (8). Una revisión de 2006 concluye que la soja no afecta pacientes eutiroideos pero sí puede aumentar la dosis de hormona tiroidea requerida por pacientes hipotiroideos, aunque no se recomienda evitar los productos que contienen soja (28). Sin embargo, en tres prospectos de distintas presentaciones de levotiroxina sódica sí recomienda informar al médico si consume productos con soja concomitantes, para realizar los ajustes de dosis pertinentes (29–31).
- Los taninos presentes en el té pueden impedir la absorción de hierro, lo que puede ser relevante en grandes bebedores de té que toman dietas bajas en hierro. Este efecto negativo se puede contrarrestar en cierta medida con la ingesta de alimentos ricos en vitamina C (24), ya que favorecen la absorción de hierro por un mecanismo redox, como se expone a continuación.

Mecanismos redox: La vitamina C interviene en la reducción del hierro alimentario de su forma férrica (Fe^{3+}) a su forma ferrosa (Fe^{2+}), que forma complejos disociables de fácil absorción. Se estima que aproximadamente 100 ml de zumo de naranja triplican la absorción de hierro. Además de ser rico en vitamina C el zumo de naranja contiene ácido cítrico, tartárico y málico que también forman complejos disociables con el hierro y el ácido málico también participa en las propiedades reductoras de la vitamina C (32).

Aumento de las secreciones gastrointestinales: Los fármacos de baja solubilidad en los fluidos gastrointestinales aumentan su absorción cuando se administran en presencia de alimentos. Las comidas ricas en grasa, aumentan la biodisponibilidad de numerosos fármacos, se postula que por un aumento de secreciones (p.e. valganciclovir, hidroclorotiacida, diacepam, propanolol o griseofulvina) (8,24). Se aprovecha este mecanismo de interacción para mejorar la absorción de algunos fármacos: por ejemplo arteméter/lumefantrina aumenta su biodisponibilidad administrado con leche o comida grasa (33).

Por otro lado, las sales biliares facilitan la absorción de fármacos como quazepam, ciclosporina, griseofulvina, o anticoagulantes orales, entre otros (4,8,24). También se ha detectado una disminución de la biodisponibilidad de atenolol que se podría producir por una interacción de tipo fisicoquímico, dado que los betabloqueantes al ser hidrofílicos interaccionan con los ácidos biliares. En la tabla 5 se resumen interacciones de las sales biliares.

Principio activo	Tipo de alimento	Tipo de interacción	Recomendación
Albendazol	Alimentos ricos en grasa	Incrementa la absorción y disolución del fármaco por el aumento de la secreción biliar	Se recomienda su administración con alimentos
Carbamazepina, espironolactona, nitrofurantoína	Alimentos en general	Incrementa la absorción y disolución del fármaco por el aumento de la secreción biliar	Tomar durante la comida
Neomicina	Alimentos en general	Las sales biliares promueven la formación de precipitados insolubles	Administrarse 1h antes o 2h después de las comidas
Nifedipino (liberación sostenida)	Alimentos en general	Aumento de la absorción	Evitar la administración conjunta

Tabla 5. Interacciones sales biliares y fármacos (8).

Efectos sobre transportadores: Algunos medicamentos utilizan el mismo sistema de transporte que ciertos nutrientes (34). Por ello, las proteínas de transporte del epitelio intestinal que tienen un papel clave en este proceso, dando lugar a interacciones por competencia directa o por efectos sobre los transportadores (9,14). Los transportadores de fármacos más estudiados son los transportadores de la familia ABC que son bombas de expulsión, entre las que destaca la glicoproteína P (P-gp), y los transportadores de soluto (SLC) que son de flujo de entrada (35). Al estar situados a distintos niveles, como, por ejemplo, en la cara luminal y portal de los enterocitos los transportadores participan en los procesos de absorción y distribución de fármacos.

En este sentido destacan los estudios sobre el papel del Zinc como inhibidor del transportador H⁺/oligopéptido (PEPT1; de la familia SLC15A1), el cual es responsable de la absorción intestinal de fármacos, como diversas cefalosporinas (9). Otra interacción descrita, es la de la leche y el oseltamivir, que utilizan el PEPT1 para su absorción intestinal, administrados conjuntamente disminuye la absorción intestinal del antiviral. El alcance de esta interacción en humanos es menor que en los estudios previos en animales, si bien, todavía faltan trabajo que comuniquen datos más concluyentes al respecto (9,36). Por otro lado, la levodopa y los aminoácidos de la dieta también comparten transportadores a nivel intestinal y a nivel de la barrera hematoencefálica (BHE) para el paso de membranas a través del proceso de difusión facilitada. La relevancia clínica de esta IMA parece estar más determinada por los procesos distribución a nivel de la BHE (6,24).

En los últimos años ha aumentado la publicación de trabajos que evalúan la influencia de diversos componentes alimentarios, denominados fitoquímicos, sobre distintos transportadores (20,34,37–40). Estos componentes se encuentran en frutas y verduras y pueden generar gran variedad de metabolitos secundarios, cada vez se conoce mejor la farmacocinética de los fitoquímicos y sus metabolitos. Estudios *in vitro* y datos preclínicos en ratas muestran que una gran variedad de alimentos, entre los que se encuentran zumos de frutas, té y plantas medicinales pueden modular la actividad de los transportadores (14). Recientemente se ha comenzado a realizar ensayos clínicos en humanos, cuyo desarrollo puede contribuir a entender la especificidad de los transportadores y sus sustratos y ayudar en la predicción de la magnitud de las interacciones en la práctica clínica (9).

Los zumos de pomelo, naranja y manzana pueden inhibir los transportadores OATP, de la familia SLC, posiblemente debido a su contenido en flavonoides (naringina, quercetina, hesperidina). En concreto, OATP1A2 y OATP2B1 que se expresan en la membrana apical de los enterocitos. Como consecuencia, podrían disminuir la absorción gastrointestinal de ciertos antialérgicos, antibióticos, antihipertensivos y betabloqueantes (17,37,38). El alcance clínico de esta IAM es difícil de precisar. Por un lado, la naringina es el único flavonoide cuya actividad inhibitoria de OATP intestinales ha sido probada *in vivo* (41). Además, tanto el zumo de pomelo como el de naranja reducen la biodisponibilidad oral de fármacos sustratos de OATP1A2 y/o OATP2B1 tales como aliskiren, celiprolol, talinolol, atenolol, ciprofloxacino, y fexofenadina (37,38). Las interacciones *in vivo* del zumo de manzana se han asociado a la inhibición de OATP2B1 (37). Pero, por el contrario, no todos los medicamentos sustratos del OATP se ven afectados por esta interacción como antidiabéticos orales (gliburida, glibenclamida y repaglinida), levotiroxina y estatinas, no metabolizadas por el CYP3A4 pero sustratos del OATP (pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina y pitavastatina) (4). Ante la falta de datos clínicos, se recomienda que los pacientes extremen la precaución tomando los zumos separados, al menos, 4 horas de la toma de la medicación (39). No obstante esta recomendación podría no ser suficiente, ya que el consumo regular de zumos parece perpetuar su efecto, otros trabajos muestran que tomar tres veces al día 200ml de zumo de naranja o manzana reduce marcadamente la concentración plasmática de aliskiren (sustrato de OATP1A2) (20).

El té verde contiene flavonoides y catequinas (p. e. Epigalocatequina-3-Galata), es posible que inhiba la glicoproteína P (P-gp) y el transporte mediado por OATP1A2 y OATP2B1 debido a las catequinas. Un estudio reciente de Misaka et al., 2014 muestra que el consumo regular de té verde reduce las concentraciones plasmáticas de nadolol (sustrato de OATP1A2), disminuyendo sus efectos farmacológicos (40). También se ha relacionado el té verde con efectos anticancerígenos y por tanto podría interaccionar con quimioterápicos, lo que se ha demostrado en un trabajo de Golden et al., 2009: consumir té verde junto con bortezomib impide la muerte de las células tumorales (42). Es necesario continuar con estas líneas de investigación para definir los mecanismos y el alcance de estas interacciones sobre otros sustratos de este sistema de transporte como atenolol, ciprofloxacino, levofloxacino o levotiroxina (7).

Otros muchos fitoquímicos se plantean como posibles desencadenantes de interacciones, por ejemplo, antocianinas y antocianidinas en los zumos de arándanos, que interaccionan con isoenzimas del CYP y transportadores in vitro (5,17). O bien, genisteína y daidzeína que son isoflavonas de la soja y que podrían modular la actividad de los transportadores y enzimas de los que son sustrato cuando se toman en elevadas concentraciones (p. e. como suplementos o como alternativa a la terapia sustitutiva hormonal) (35)

Interacciones en la distribución

Los mecanismos de interacción a este nivel pueden darse por variaciones en la unión a proteínas plasmáticas y en diversos transportadores de membrana.

Los fármacos en sangre se unen en un porcentaje variable a diferentes proteínas del plasma. En la práctica clínica, el desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas no suele tener consecuencias clínicas a pesar de aumentar su fracción libre. No obstante, los fármacos cuya unión a proteínas es alta (90% o mayor; p. e. fenitoína, warfarina, tolbutamida) y cuyo volumen de distribución es pequeño pueden llegar a ser objeto de interacción a este nivel. Además, es importante resaltar que el aumento de fracción libre va a incrementar la eliminación renal o hepática del fármaco por lo que el efecto de la interacción, si se observa, va a ser transitorio (2). Así se puede originar:

- Desplazamiento del fármaco de su unión a proteínas por un nutriente. Por ejemplo, una ingesta rica en grasas por un mecanismo de tipo competitivo por parte de los ácidos grasos (15).
- Déficit de proteínas plasmáticas por una alimentación inadecuada. Una dieta pobre en proteínas reduce la síntesis de albúmina por el hígado, proteína con importante papel en la distribución de fármacos. De este modo, la hipoalbuminemia puede afectar a fármacos que se unen en alto grado a proteínas como fenitoína, barbital, warfarina y rifampicina (15).

Por otro lado, las dietas con alto contenido protéico disminuyen la respuesta a levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Los aminoácidos de la dieta y la levodopa utilizan el mismo sistema de transporte, que es una difusión facilitada mediada por los transportadores de monoaminas. Así pues, entre ambos se produce una interacción por competencia directa en los lugares que se localizan los transportadores de monoaminas. Dado que las fluctuaciones en la respuesta a la levodopa, no se correlacionan con las variaciones en los niveles plasmáticos derivados de la absorción intestinal. Parece ser que el mecanismo responsable de la interacción clínicamente relevante se encuentra a nivel del proceso de distribución al competir en el mecanismo de difusión facilitada a nivel de la BHE (8,16,24). Así, acciones que afecten a los aminoácidos circulantes (valina, leucina, isoleucina, tirosina y triptófano) puede modificar los efectos biológicos y clínicos de la levodopa.

Interacciones en el metabolismo

El metabolismo de los fármacos tiene como objetivo su transformación en sustancias hidrosolubles que faciliten su excreción principalmente vía renal (6). Estos procesos químicos están mediados por enzimas, de fase I, responsables de reacciones oxidación, reducción e hidrólisis y enzimas de fase II que median procesos de conjugación con compuestos endógenos. Las enzimas citocromo P450 (CYP) catalizan reacciones de oxidación y son cuantitativamente las más importantes en las reacciones de fase I; y las enzimas UDP- glucuroniltransferasa (UGT), que conjugan con glicurónido, son las más relevantes en relación a los procesos de fase II.

El hígado es el principal órgano responsable del metabolismo, aunque estas enzimas están presentes en muchos tejidos. Por ejemplo, en la mucosa del intestino delgado donde es muy elevada la concentración de CYP3A4, de la familia del citocromo P450, responsable de la más del 65% de las oxidaciones metabólicas de fármacos (26).

El mecanismo de IAM a nivel del metabolismo pueden explicarse en base a diferentes aspectos como:

- Los cambios en el flujo de sangre esplénico-hepático provocado por los alimentos, puede modificar el aclaramiento presistémico o metabolismo de primer paso de algunos fármacos (6).
- El tipo de dieta puede afectar al aclaramiento metabólico. Así en el caso de la dieta vegetariana si presenta un bajo contenido protéico puede disminuirlo (2).
- Los alimentos aportan los sustratos necesarios para las reacciones de conjugación (6).
- Los alimentos pueden comportarse como inductores o inhibidores enzimáticos, gracias a ciertos componentes químicos activos (p. e. flavonoides), lo que constituye una interacción relevante en los procesos del LADME y son las que se desarrollan a continuación (6).

Inducción enzimática

La inducción enzimática provoca un aumento en la síntesis de la enzima, generalmente debida a un aumento en la velocidad de transcripción del gen. Los procesos de inducción enzimática más estudiados implican a las familias de enzimas CYP, UGT y GST. Las consecuencias clínicas de la inducción enzimática varían en función del metabolito resultante; si el metabolito es inactivo se produce una disminución de la intensidad y/o en la duración del efecto del fármaco. Si el metabolito es la forma activa, se produce un aumento de dicha actividad, y si es tóxico aumentará su toxicidad (6,26).

El tipo de dieta puede influir en la dotación de enzimas metabólicas, lo que lo convierte en un factor de variabilidad individual frente a la acción de los fármacos. Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones opuestas sobre la oxidación de los medicamentos: la dieta hiperprotéica tiende a incrementar el metabolismo vía oxidativo P-450, al aumentar el contenido

de estas enzimas en el hígado de una forma similar a los procesos de inducción, también se ve afectado en el mismo sentido los procesos de glucuronización. Por otro, la dieta rica en hidratos de carbono reduce el contenido de P-450 y de la enzima que controla la velocidad de síntesis del hem. (ácido delta-aminolevulínico-sintetasa) (2,15), aunque hay algún trabajo en el que este efecto no se detecta (8).

Asimismo, la forma de preparación de los alimentos puede influir sobre las enzimas metabólicas. El asado de carnes a la brasa con carbón vegetal origina la formación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PHA), tipo bezopireno, que son productos de combustión incompleta formados por el goteo del asado sobre el carbón y tras volatilizarse se depositan sobre la carne. Los PHA se comportan como inductores de enzimas de oxidación y glucuronización al actuar sobre el factor de transcripción AhR, y han sido muy estudiados en fumadores, dada su presencia en el humo del tabaco. Así los PHA son inductores de CYP1A2 que metaboliza gran número de fármacos como paracetamol, cafeína, clozapina, fenacetina, tacrina y teofilina, entre otros (26,14,43). Además, las aminas heterocíclicas existentes en las carnes a la brasa y productos ahumados tienen efecto inductor enzimático y afectan al metabolismo de fármacos como anticoagulantes orales (ACO). Por otro lado, las vegetales crucíferas (p. e. berza, repollo, etc) tienen un efecto inductor sobre estas enzimas por su contenido en ídoles (ver Tabla 7) (17,24).

Inhibición enzimática

El proceso de inhibición implica una interferencia en la acción de la enzima, cuya consecuencia clínica puede ocasionar un aumento en la semivida del fármaco que en muchas ocasiones se asocia a un aumento de la actividad o incluso, a toxicidad (26).

Algunos nutrientes o componentes de los alimentos han demostrado inhibir el metabolismo de las enzimas del CYP in vitro, pero la conexión con procesos in vivo es, en muchos casos, inconcluyente (4). La mayoría de los fármacos objeto de esta interacción sufren un metabolismo de primer paso por CYP3A4 en el intestino (33,34), lo que se deduce su falta de efecto en la farmacocinética de medicamentos administrados por vía intravenosa (15,44). A nivel intestinal, se metabolizan numerosos fármacos vía P450 como por ejemplo midazolam, amiodarona, nifedipino o ciclosporina. Asociados a los CYP de las células del epitelio intestinal se expresan transportadores, como la glicoproteína P (P-gp) que actúa como bomba extrusora del fármaco y sus metabolitos (4).

Las IAM del zumo de pomelo son probablemente las mejor estudiadas. En 1989 Bailey et al., descubrieron de forma accidental esta interacción, en un estudio en el que evaluaban las interacciones entre felodipino y etanol, al utilizar este zumo como enmascarador del sabor del etanol (45).

El zumo de pomelo y sus derivados producen efectos a distintos niveles: en las enzimas del CYP, se cree que gracias a sus componentes furanocumarínicos. Pero también a nivel de proteínas de transporte como la P-gp, a la que induce, posiblemente debido a su contenido en flavonoides, o como las OATP, a las que inhibe como se ha descrito en el apartado de absorción (7).

Las familias de fármacos que se asocian con estas interacciones son numerosas (7,15,26). Seden et al., 2010 presentan varias categorías de fármacos que tienen el potencial de interaccionar con zumo de pomelo, en mayor o menor medida, y para las que se tiene distintos grados de evidencia. Las principales clases afectadas comprenden bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), inmunosupresores como ciclosporina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (específicamente el citrato de sildenafilo, cuya biodisponibilidad aumenta) agentes citotóxicos y algunos ansiolíticos e hipnóticos (p. e. triazolam o buspirona). También se pueden afectar fármacos pertenecientes a otras categorías como, por ejemplo, la carbamacepina, fexofenadina, fosfato de primaquina, amiodarona, aliskiren, metilprednisolona, ketamina, oxicodona, entre otros (46). En la tabla 6 se presentan esta y otras interacciones de cítricos sobre el metabolismo de fármacos.

Fruta	Diana molecular	Interacciones con fármacos
Pomelo	inhibe CYP3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B y activa P-gp	antagonistas de los canales de calcio, moduladores del sistema nervioso central, HMG-CoA reductasa, inmunosupresores, antivirales, inhibidores de la fosfodiesterasa-5, antihistamínicos, antiarrítmicos y antibióticos
Naranja de Sevilla	inhibe CYP3A4, P-gp, OATP-A, OATP-B	vinblastine, fexofenadine, glibenclamida, atenolol, ciprofloxacin, ciclosporine, celiprolol, levofloxacin and pravastatin
Mandarina	estimula la actividad de CYP3A4 e inhibe P-gp	nifedipino, digoxina
Uva	inhibe CYP3A4 y CYP2E1	ciclosporina
Mango	inhibe CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2C6, CYP2E1, P-gp	midazolam, diclofenaco, chlorzoxazone, verapamilo
Manzana	inhibe CYP1A1, familia OATP	fexofenadina
Papaya	inhibe CYP3A4	no documentadas

Tabla 6. Interacciones entre frutas y fármacos (47)

A la hora de valorar la repercusión de estas interacciones, se debe considerar que el fármaco estudiado también puede ser sustrato de distintas enzimas y transportadores (p.e. Aliskirena es un sustrato tanto de OATP2B1, como de P-gp y se metaboliza por CYP3A4) (20). En ese caso, como en otros, desempeña un papel relevante la especificidad de fármaco y el nutriente, para cada enzima o transportador (17,35).

Las enzimas CYP3A4, que median más del 65% de las oxidaciones metabólicas, y el CYP1A2 a nivel intestinal, son las que sufren la inhibición reversible (competitiva) o irreversible (inactivación mecánica) por los compuestos del zumo de pomelo (14,37). La inhibición irreversible es más frecuentemente causa de IAM desfavorables puesto que la CYP inactivada debe ser sustituida por proteínas de nueva síntesis. Este hecho concuerda con los resultados de un ensayo clínico

realizado por Tanaka et al., 2013 en el que los efectos inhibitorios de dicho zumo sobre CYP3A4 se mantuvieron al menos 48h, mientras que otros efectos del mismo zumo como la inhibición sobre OATP se disiparon antes. Lo cual apoya la teoría que el mecanismo por el que este zumo interfiere en la acción de OATP se debe a una inhibición de la actividad del transportador y no a una reducción en la expresión protéica (37). El zumo de pomelo es el único zumo cuya acción por inhibición irreversible de CYP3A4 se ha observado in vitro. Otros zumos, como por ejemplo el zumo de arándanos produjeron una inhibición reversible (48).

Entre los componentes activos del zumo de pomelo se encuentran furanocumarinas y flavonoides. La relación exacta entre la concentración de furanocumarinas (p. e. bergamotina y la 6,7- dihidroxibergamotina) en el zumo de pomelo y en el intestino se desconoce (44). Por tanto, para mejorar la calidad clínica de los estudios con zumo de pomelo varios autores destacan la importancia de analizar el contenido en furanocumarinas del zumo utilizado en cada estudio (17,20,24). Además las furanocumarinas podrían no participar en todas las interacción del zumo de pomelo, como su efecto sobre la fexofenadina que parece estar mediado por otros componentes activos del zumo, de tipo flavonoide como la naringina, que actúan sobre los transportadores OATP (17,35).

La interacción del zumo de pomelo sobre CYP3A4 y P-gp adquiere relevancia en el caso de fármacos que son sustrato de ambas proteínas, provocando efectos contrarios sobre su biodisponibilidad (Figura 2). En este sentido es de destacar el caso fármacos como antagonistas del calcio, benzodiacepinas y terfenadina; que al aumentar su biodisponibilidad y con ello su toxicidad, por el efecto inhibidor de este zumo sobre CYP3A4. No obstante, el efecto inductor sobre P-gp contrarresta en parte el aumento de biodisponibilidad y la toxicidad.

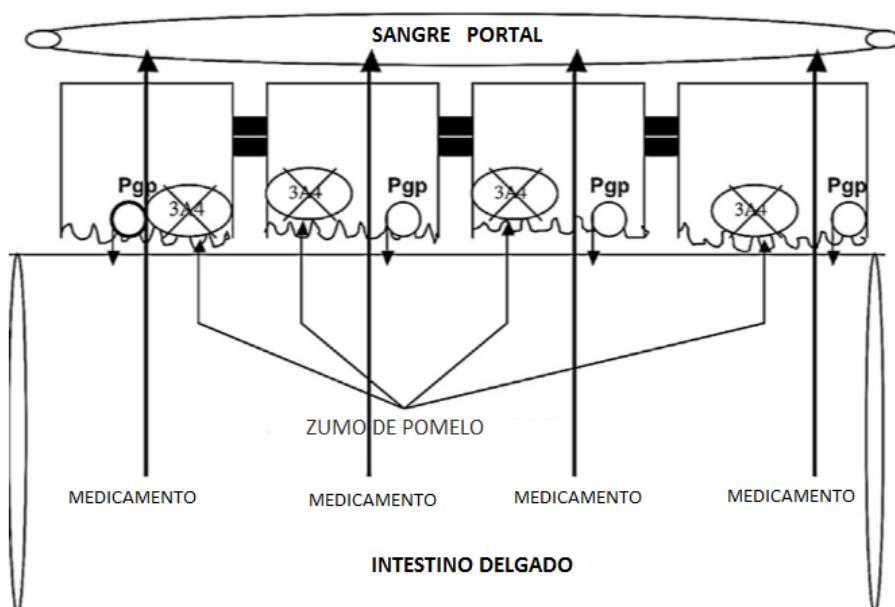


Figura 2. Expresión de CYP3A4 y P-gp a nivel del borde en cepillo de los enterocitos y acciones del zumo de pomelo en el metabolismo intestinal de los medicamentos: inhibición del CYP3A4, inducción P-gp.

Los bebidas tipo zumo contienen, en general, una proporción elevada de fitoquímicos (17). Por eso y dada la actividad del zumo de pomelo se ha estudiado los efectos de otros zumos de frutas y bebidas. Varios estudios han valorado los efectos de vino, zumos de manzana, naranja, granada, arándanos, etc. (17,20,35) si bien, en algunos casos sólo han demostrado su efecto *in vitro*. Las interacciones potenciales identificadas en el laboratorio no tienen por qué traducirse en interacciones clínicamente relevantes *in vivo*, y los datos de laboratorio son, en muchos casos, insuficientes para justificar decisiones clínicas (17,49). En la tabla 6, se ha presentado algunos ejemplos de estas interacciones.

El zumo de Granada inhibe *in vitro* el CYP2C9 y CYP3A4 (17). En consecuencia, podría aumentar la biodisponibilidad de fármacos metabolizados por estas enzimas, por ejemplo, los anticoagulantes orales que se metabolizan por la CYP2C9 hepática (9). Sin embargo no inhibe estas enzimas *in vivo* (17). El zumo de arándano rojo contiene flavonoides que inhiben CYP2C9 y CYP3A4 y se han detectado menos de diez casos de interacciones (4,17). El vino tinto parece que aumenta el aclaramiento de ciclosporina, lo que podría tener relevancia en pacientes con tratamientos largos. Contiene etanol y flavonoides como la quercetina, estos últimos inhiben *in vitro* a la CYP3A4 de forma no competitiva y reversible (17).

Otros alimentos, como vegetales de la familia de las crucíferas, el tomate o la zanahoria también presentan actividad moduladora enzimática, aunque se conoce menos su relevancia clínica (14). En la tabla 7 se presentan algunos ejemplos. El regaliz para el que se han descrito interacciones con alimentos de tipo farmacodinámico también podría interferir en el metabolismo hepático de fármacos metabolizados por CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4 (7).

Alimento	Diana molecular	Interacciones con fármacos
Broccoli	inhibe CYP1A1, CYP2B1/2, CYP3A4, CYP2E1, hGSTA1/2, MRP1, MRP2, BCRP, quinona reductasas, phenolsulfotransferases induce: UGT, SULT y quinona reductasa (QR)	no documentadas
Espinacas	posible inhibición de CYP1A2	aminas aromáticas heterocíclicas
Tomate	inhibe CYP1A1, CYP1B1, UGP incrementa UGT y CYP2E1	diethylnitrosamine, N-methyl-N-nitrosourea and 1,2 dimethylhydrazine
Zanahoria	induce fenol sulfotransferasa y etoxicumarin O-deetilasa. Inhibe CYP2E1	no documentadas
Pimiento rojo	inhibe CYP1A2, CYP2A2, CYP3A1, CYP2C11, CYP2B1, CYP2B2, CYP2C6	<i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>

Tabla 7. Interacciones verduras y fármacos (47)

En relación con la inhibición sobre enzimas de fase II se ha observado que zumo de pomelo, el de naranja y el té verde inhiben la sulfoniltransferasas (SULT) *in vitro*. La isoforma Sult1A se inhibe también por el café (incluido descafeinado), chocolate o plátano, resultando en un

incremento de catecolaminas circulantes. No se han notificado interacciones alimentarias hasta la fecha, pero Won et al., 2012 señalan esta posibilidad (17).

Interacciones en la excreción

La excreción de fármacos es la última etapa del proceso de LADME. La mayoría de los trabajos sobre IAM a este nivel se centran en la excreción vía renal, dado que es la principal (6,15,24), y puede verse modificada por alteraciones electrolíticas, entre las que destacan las modificaciones del pH urinario, y otros factores que afectan a la filtración, secreción y reabsorción tubular (8).

Los alimentos pueden modificar el pH urinario provocando alteraciones en la eliminación de fármacos, concretamente, los cambios en el pH afectan a la reabsorción tubular pasiva. La orina tiene un pH habitual en torno a 5,5, pudiendo aumentar hasta valores de 7,5 con la ingesta de alimentos como las verduras, leche, zumos, etc. (Tabla 6). La capacidad de los alimentos para interaccionar en el pH urinario, no depende de su pH sino de su composición en materia mineral. Los fármacos y su metabolitos deben encontrarse en el túbulo de la nefrona en su forma ionizada para su excreción (6,24). Así pues, la alcalinización de la orina aumenta la eliminación de los fármacos ácidos y una disminución de la eliminación de los básicos (24). El caso contrario tiene lugar si se consume una dieta rica en proteínas, con carnes, mariscos, huevos etc. (Tabla 6), que produce una orina ácida y aumenta la velocidad de eliminación de fármacos básicos, tales como la amitriptilina.

Alimentos acidificantes	Alimentos alcalinizantes
Carne	Leche
Pescado	Verduras
Marisco	Legumbres (excepto lentejas)
Huevos	Frutas (excepto ciruelas y arándanos)
Queso	Zumos
Cereales	Frutos secos (almendras, castañas, coco)
Frutos secos (avellanas, cacahuetes)	
Pasteles	
Lentejas	
Ciruelas	
Arándanos	

Tabla 8. Alimentos con capacidad acidificante y alcalinizante de la orina (24)

Otro tipo de interacción se produce por un efecto competitivo en la reabsorción tubular. En este grupo cabe destacar la interacción que se puede producir entre la sal (NaCl) y las sales de litio. El sodio y el litio utilizan los mismos transportadores, de modo que los niveles de litio en sangre aumentan cuando se produce una depleción de sodio y fluidos corporales, y a la inversa, disminuyen ante retenciones de sodio y líquidos, ya que se establece una inhibición competitiva de la reabsorción (6,7). La restricción de sodio en la dieta o los diuréticos tiazídicos pueden aumentar la reabsorción tubular de litio con el consecuente riesgo de toxicidad, ya que es un fármaco con índice terapéutico estrecho (0.6-1 mEq/l) (7,9). Además, también pueden provocarlo

ciertas bebidas con efectos diuréticos como café, té o bebidas carbonatadas (7). Por el contrario, el consumo de alimentos con abundante sal puede dar lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de litio, con el consecuente riesgo de ineficacia terapéutica (6,7). Una vez se haya alcanzado niveles terapéuticos del tratamiento con litio se recomienda evitar las oscilaciones bruscas en la ingesta de sal y diuréticos mientras para mantener dichos niveles estables (6,7,17).

4.1.3. Interacciones farmacodinámicas

En este caso la IAM se produce porque determinados componentes de la dieta actúan de forma contraria o aditiva a la acción del fármaco. Este tipo de interacciones, aunque menos frecuentes que las anteriores, en algunas ocasiones tienen efectos relevantes.

Según su mecanismo la IAM se puede producir a nivel de los receptores farmacológicos, de los sistemas de transporte celulares o bien, tratarse de sinergias funcionales (6). Pueden ser de tipo agonista (p. e. las bebidas alcohólicas potencian el efecto de los hipnóticos) o antagonista (p. e. la vitamina K disminuye la eficacia de los anticoagulantes orales) (50).

Aumento del efecto farmacológico

La cebolla y el ajo contienen sustancias que pueden inhibir la agregación plaquetaria, lo que podría aumentar el riesgo de sangrado en tratamientos con anticoagulantes orales y/o antiagregantes. La ingesta regular no produce IAM a este nivel, pero sí un consumo excesivo o la ingesta de suplementos alimentarios con estos principios activos (51). También la vitamina E en dosis elevadas (>400 UI) y los ácidos grasos omega-3, contenidos en los aceites de pescado pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes orales (6). La literatura menciona la posibilidad de interacciones, pero no se han registrado IAM clínicamente relevantes a estos niveles.

Los *nitritos y nitratos*, que generalmente se hallan en los alimentos como aditivos, tienen efecto vasodilatador, que puede sumarse a los efectos vasodilatadores de fármacos antianginosos, provocando hipotensión. Además, uno de los efectos de los tratamientos prolongados con nitratos es la aparición de tolerancia. Se ha observado que la ingesta repetida de productos con nitratos puede producir un efecto similar, dando lugar a la aparición de tolerancia en un tratamiento concomitante con nitratos (51).

Disminución del efecto farmacológico

La cafeína puede antagonizar la acción hipnótica de fármacos como clonazepam, diazepam, triazolam o zopiclona, por lo que se recomienda disminuir el consumo de bebidas que contienen cafeína cuando se tomen estas terapias.

La ingesta elevada de *vitamina K* en la dieta antagoniza el efecto de los anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol). El mecanismo de acción de estos fármacos se basa inhibición de una enzima básica en la cascada de la coagulación, la vitamina K epóxido reductasa. La introducción de vitamina K adicional con la dieta puede resultar en una disminución de su efecto

anticoagulante, que se evidencia en una disminución del INR (international normalized ratio) (6,7,13,51). Los alimentos ricos en vitamina K incluyen vegetales verdes (espinacas, coles brócoli, etc.), hígado, cereales, preparados con algas. Es difícil determinar la cantidad de vitamina K que produce un efecto clínicamente relevante, además en esta IAM concreta existen importantes diferencias interindividuales (5,7). Una sola ingesta de alimentos de vitamina K no afecta significativamente a la coagulación, sin embargo, la ingesta frecuente de alimentos ricos en vitamina K, sí puede tener consecuencias negativas sobre el tratamiento, precisando ajustar la dosis del anticoagulante (51). Un ensayo clínico de Saito et al., 2014 refleja que la capacidad de la vitamina K de la dieta para influenciar los requerimientos de dosis de warfarina durante las terapias de anticoagulación puede depender en parte del genotipo VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase complex subunit) del paciente (52). No existe un consenso sobre las recomendaciones dietéticas en estos pacientes, varios autores coinciden en que no se deben evitar estos alimentos (5,7,51). Se puede limitar la ingesta de alimentos con alto contenido en vitamina K a una ración al día (51). Como también, puede mantenerse el consumo habitual, siempre que no sea excesivo y revisarse el contenido de la ingesta sólo en caso falta de control del mismo (7).

El *regaliz o su extracto*, poseen acción mineralocorticoide que antagoniza el efecto de los diuréticos tiazídicos y puede producir toxicidad con fármacos digitálicos (6,7,51). Un principio activo del regaliz es la gliricina, que inhibe la 11-β-hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo 2 que cataliza el metabolismo del cortisol. El efecto mineralocorticoide da lugar a una retención de sodio, acompañada de una retención hídrica y a una pérdida de potasio. Estos efectos antagónicos a los diuréticos tiazídicos y también puede tener implicaciones negativas para otros diuréticos o para tratamientos antihipertensivos, ya que el aumento de volumen plasmático repercute aumentando la tensión arterial (51). El regaliz o su extracto se utilizan en algunos suplementos dietéticos, además de consumirse de forma directa (regaliz en rama, caramelos, té de raíz de regaliz) y la gliricina también se utiliza como endulzante en distintos productos alimentarios. Su toxicidad con fármacos digitálicos se debe a que producen una disminución de los niveles plasmáticos de potasio (7,51). La *hipokaliemia* es el principal factor precipitante de toxicidad digitalítica (4,7,51), que se produce porque los niveles bajos de potasio disminuyen la tasa de intercambio de la ATPasa - Na^+/K^+ y aumenta la inhibición de la bomba por la digoxina. La hipokaliemia puede ser debida a distintos hechos entre los que se encuentran interacciones fármaco-fármaco e IAM (7).

Por otro lado, la ingesta excesiva de *alimentos ricos en potasio*, debe evitarse cuando se está en tratamiento con fármacos que aumenten los niveles del K^+ , tales como diuréticos ahorreadores de potasio (p. e. espironolactona), inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (p. e. captopril) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (p. e. candesartán), ya que pueden aparecer arritmias cardíacas asociadas al aumento de los niveles plasmáticos de potasio (6,7,51). Los alimentos ricos en potasio incluyen frutas y verduras, como el kiwi, plátano, espinacas, etc., y también los sustitutos de la sal (51).

Asimismo, desde una perspectiva amplia podrían incluirse como interacciones fármacodinámicas los efectos de la asociación de arroz y fármacos astringentes, de alimentos ricos en fibra con laxantes o de cafeína con ciertos analgésicos.

4.2. Interacción fármacos- alimentos (IMA)

Los fármacos pueden ejercer influencia sobre la absorción y utilización de los nutrientes. La relevancia clínica de estas interacciones está basada, en parte, en la importancia de nutrientes concretos y la magnitud del cambio provocado en dicho nutriente. Las manifestaciones clínicas son específicas según el paciente y el fármaco (5).

En este sentido, los pacientes polimedicados o que siguen tratamientos crónicos frecuentemente presentan deficiencias de uno o varios nutrientes. Un grupo de riesgo que cumple estas características son los pacientes ancianos, en los que además se producen cambios farmacocinéticos fisiológicos como una disminución de la masa magra que afecta a la distribución de fármacos y un deterioro de la función renal que afecta a la eliminación. Otros grupos de riesgo son mujeres embarazadas, niños y adolescentes. Los IMA tienen mayor potencial de ocasionar déficits nutricionales en el adolescente dado que su necesidad de nutrientes es mayor que en el adulto (8,14). Para contrarrestar estas IMA se debe individualizar, en algunos casos se podría desarrollar un esquema de dosificación específico, en otros, anticipar la aparición de interacciones permite complementar la administración de algunos fármacos con una adecuada mayor ingesta de nutrientes o suplementos (5,7).

Las IMA que impiden la absorción de nutrientes es muy raro que provoquen una malnutrición completa. Sin embargo, sí se suelen asociar con cierto grado de déficit nutricional (Tabla 9) (5).

Fármacos	Tipo de malabsorción
Orlistat, aceite mineral	Carotenos, vitaminas A, D, K
Antiácidos con aluminio	Fósforo, calcio, hierro, cobre, folatos
Cimetidina, Cloruro potásico	Vitamina B12
Colchicina	Global
Heparina	Vitamina D
Colestiramina, colestipol	Grasas, vitaminas A, D, K, B12, hierro y folatos
Diuréticos	Calcio, Potasio, Magnesio y Zinc
Fenobarbital, difenilhidantoína, primidona	Calcio, folatos
Metildopa	Vitamina B12, folatos
Metotrexato, trimetoprim/sulfametoaxazol	Folato, grasa, calcio
Neomicina	Global
Penicilamina	Grasa, vitamina B12, folatos
Prednisona	Calcio
Tetraciclinas	Hierro

Tabla 9. Fármacos que inducen malabsorción (6).

Existen fármacos con efecto antagónico de las vitaminas que inducen hipovitaminosis, por diferentes mecanismos e independientemente de su efecto terapéutico, por ejemplo:

- Folatos: pirimetamina, triamtereno, trimetoprim, vincristina, fenobarbital, primidona, sulfasalazina y metotrexate.
- Tiamina (B₁): isoniazida, hidralacina, cicloserina, levodopa
- Piridoxina (B₆): isoniazida, alcohol, anticonceptivos orales, fenitoína, fenobarbital.
- Ácido nicotínico: isoniazida (6).

Algunos efectos adversos de fármacos, ya conocidos, están directamente relacionados con el estado nutricional y con ciertos nutrientes (5). Por ejemplo, el déficit de carnitina ocurre en algunos pacientes que han seguido tratamientos crónicos con ácido valproico; ambos la carnitina y el ácido valproico son sustratos del transportador de carnitina/cationes orgánicos tipo 2 (OCTN2), que pertenece a la familia SLC (SLC22A). Es posible que en individuos susceptibles el ácido valproico, cuando se administra a dosis altas, actúe como un inhibidor competitivo de la absorción intestinal de carnitina; en tratamientos prolongados podrían aparecer síntomas relacionados con la deficiencia de carnitina (9). La carbamacepina y fenitoína aumentan el metabolismo de la vitamina D, con lo que pueden disminuir su concentración plasmática. Se han relacionado con densidades óseas reducidas e incremento del riesgo de fractura (5). Además la carbamacepina puede alterar los niveles de biotina, porque disminuye su absorción y aumenta su aclaramiento, lo que puede participar en algunas reacciones indiosincrásicas producidas por este antiepileptico (5). Otra interacción destacada es la que provocan metotrexate, trimetoprim, aminopterina y pirimetamina, con el ácido fólico, ya que inhiben la enzima dihidrofolato reductasa. Por lo tanto, impiden la conversión del ácido fólico en su forma activa, a estos pacientes se les administra suplementos de ácido folínico, la forma reducida (14).

Es importante considerar otros efectos que pueden producirse sobre el estado nutricional, provocando una reducción de la ingesta de ciertos nutrientes y situación de anorexia, derivados de tratamientos crónicos con ciertos fármacos. Por ejemplo, algunos antidepresivos tricíclicos dan lugar a sequedad de boca, algunos antibióticos pueden alterar la flora GI, dando lugar a malabsorción de alimentos y diarrea. Las náuseas son un efecto adverso que puede influir de forma adversa en el apetito y se asocian frecuentemente con tratamientos quimioterápicos. Además, algunos pacientes pueden presentar lesiones en boca esófago que provoquen problemas de odinofagia y disfagia. Por otro lado, el gusto y el olfato también son factores que influyen de forma importante en la ingesta. Alteraciones del gusto causadas por algunos fármacos, por ejemplo glizipina, anfotericina B, metronidazol, lidocaina; así como tratamientos con radioterapia, pueden alterar el estado nutricional (6,14). Los laxantes y agentes catárticos reducen el tiempo de tránsito GI, pudiendo causar esteatorrea y pérdida de vitaminas liposolubles, como A y E, o calcio y potasio. Fármacos que contienen sorbitol como teofilina pueden provocar diarrea osmótica y acortar el tiempo de tránsito. El uso crónico de inhibidores

de la bomba de protones puede impedir la absorción intestinal de vitamina B12, calcio, zinc y magnesio, originando los déficits correspondientes (14).

Diferentes fármacos pueden provocar un aumento de peso al aumentar el apetito entre otros: anticonvulsivantes (p. e. carbamacepina y ácido valpróico), corticoides y antipsicóticos. Un estudio realizado por Boullata et al., 2010 mostró una ganancia de peso significativa más probable en pacientes tratados con quetiapina, risperidona y olanzapina, comparado con antipsicóticos de primera generación, como clozapina. También el acetato de medroxiprogesterona puede dar estos efectos en algunos casos. Asimismo, algunos fármacos diseñados para producir cambios en el apetito, pueden afectarlo como efecto secundario

En cuanto IMA a nivel de la excreción destaca el papel ya comentado de diferentes diuréticos, como furosemida o tiazidas, que afecta a la reabsorción de electrolitos (Na^+ , K^+) y minerales (Mg^{2+} , Ca^{2+}) e incrementan su excreción renal. La depleción de Mg^{2+} se ha asociado a tratamientos con quimioterápicos como cisplatino, por lo que es recomendable la suplementación de magnesio en estos pacientes.

Finalmente, una interacción ampliamente descrita en la literatura es la de los fármacos inhibidores del sistema de la monoamino-oxidasa (IMAO; traniłcipromida, fenelzina, moclobemida) que bloquean la desaminación oxidativa de aminas biógenas, tales como adrenalina, noradrenalina, serotonina y dopamina. Sin embargo, también inhiben la metabolización de las aminas ingeridas con diversos alimentos como son la tiramina y la histamina. Como resultado, aumenta la concentración de estas aminas y puede precipitar crisis hipertensivas graves (6). Dichas crisis hipertensivas se deben a la liberación de grandes cantidades de noradrenalina desde la médula adrenal en respuesta a la tiramina. En estos casos, la interacción no se evita al tomar los alimentos separados de la medicación. Algunos ejemplos de alimentos ricos en tiramina e histamina son: quesos viejos, vino tinto, chucrut, chocolate, higos, pescado ahumado o en vinagre y carnes procesadas, entre otros. El contenido de los alimentos en estas aminas es inconsistente y difícil de predecir, se ha sugerido que los pacientes que en tratamiento con IMAO-A no deberían consumir más de 100g de tiramina diarios, puesto que 6 mg ya tienen un efecto vasopresor (7).

La interacción de fármacos IMAO-B (p. e. rasagilina y selegilina) con la tiramina no es tan severa como los IMAO-A por lo que no se recomiendan restricciones dietéticas. Aunque sigue existiendo el potencial de la interacción y se debería revisar en pacientes que consuman grandes cantidades de alimentos ricos en tiramina o histamina (7). Estos alimentos también pueden interaccionar con otros medicamentos, por ejemplo, en pacientes tratados con isoniacida, pueden condicionar la aparición de efectos adversos como enrojecimiento facial, cefalea, escalofríos, dificultad de respiración, náuseas o taquicardia (6,8).

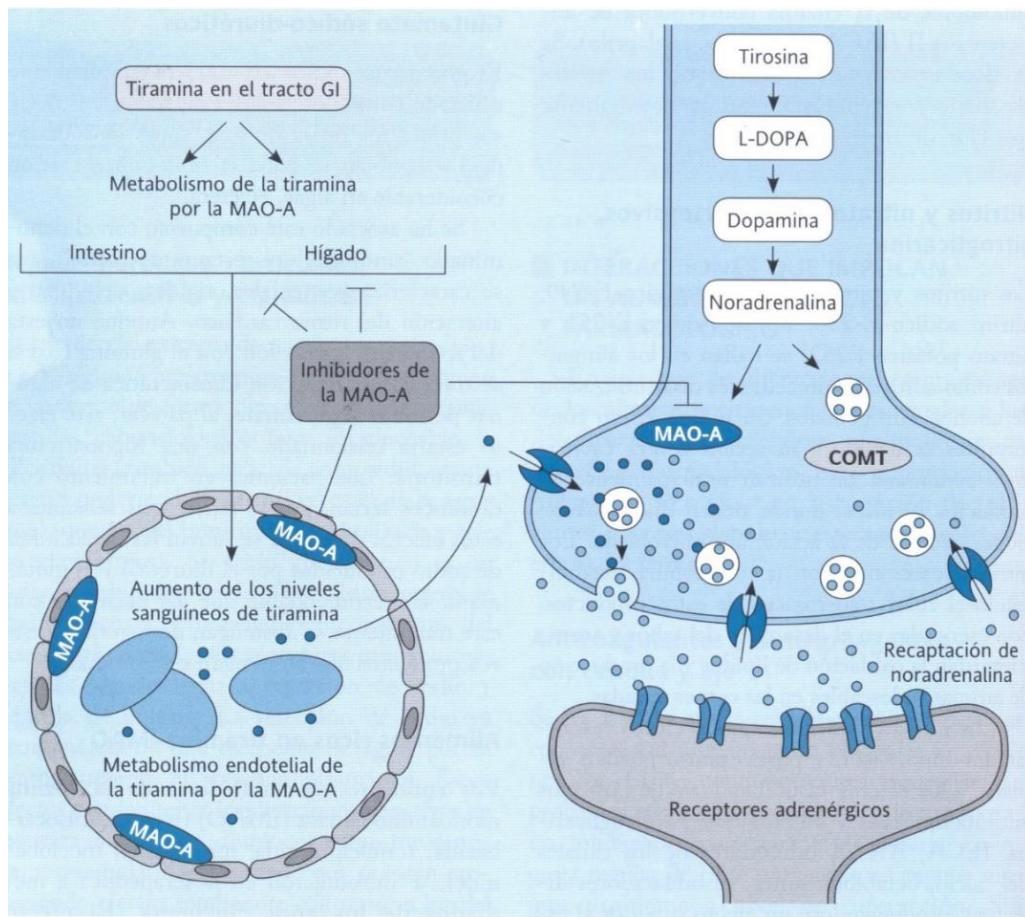


Figura 3. Mecanismo de acción de los IMAO (51).

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Esta revisión bibliográfica, dada su extensión, no puede abarcar todas las interacciones propuestas entre fármacos y alimentos. Se presentado una aproximación a las IAM e IMA descritas actualmente y según el concepto de interacción definido en la introducción. En consecuencia, no se ha considerado objeto de esta revisión las interacciones entre plantas medicinales, fitoterapéuticos, xenobióticos y fármacos, pese a que autores como Mouly et al., 2015 sí los incluyen en IMA (9). Por otro lado, tampoco se ha incluido las interacciones de fármacos y alcohol, ya que generalmente se describen en un capítulo distinto de las IAM e IMA.

El fundamento de esta revisión son las IAM e IMA in vivo, no obstante, también se presenta algún ejemplo in vitro y etapas del LADME para la que todavía no hay documentadas interacciones, pero autores como Won et al., 2012 postulan la existencia de interacciones a ese nivel (17). Los hechos que se presentan están limitados por el nivel de conocimiento actual y por las limitaciones de los estudios revisados, una de ellas es la dificultad de correlación in vitro/in vivo, ya que algunos nutrientes se comportan de una forma distinta en ambas situaciones.

6. CONCLUSIONES

1. Las IAM farmacéuticas debidas a procesos de incompatibilidad o inestabilidad pueden alterar la farmacocinética de absorción o excreción, y se pueden evitar tomando los fármacos en ayunas.
2. La biodisponibilidad del fármaco se puede ver afectada en IAM producidas a nivel de los procesos de absorción y metabolismo, en los que destacan estudios sobre transportadores de membrana, inducción y fundamentalmente de inhibición enzimática.
3. Las IAM en el metabolismo son más frecuentes a nivel intestinal; tomar los fármacos en ayunas no siempre permite evitarlas ya que su efecto puede durar días.
4. Las IAM farmacodinámicas aunque menos frecuentes, se han descrito casos relevantes como el antagonismo de la vitamina K sobre el acenocumarol.
5. Las IMA presentan gran variabilidad interindividual, en ocasiones, se pueden prevenir anticipando y corrigiendo las carencias nutricionales del paciente o bien ciertas asociaciones fármaco-nutriente como IMAO y tiramina.
6. La identificación de las clases o componentes químicos individuales responsables de la interacción IAM e IMA es de gran importancia para su evaluación y determinación.
7. Un mejor conocimiento de los mecanismos susceptibles de generar IAM e IMA in vitro y su correlación in vivo puede permitir anticipar la posibilidad de interacción.

8. Los profesionales sanitarios deben estar preparados para prevenir, detectar y dar recomendaciones clínicas sobre IAM o IMA.
9. Son necesarios más trabajos de revisión bibliográfica que faciliten esa labor, clasificando la información disponible en función de su relevancia clínica.
10. Los sistemas informáticos para la predicción de interacciones parecen ser una herramienta muy útil para apoyar el avance científico en este campo. En el futuro, es posible que también incluyan datos genéticos determinantes de susceptibilidad a IAM e IMA.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Terleira A, Calvo A, Moreno A. 63. Interacciones de los fármacos con otros fármacos, con alimentos y con pruebas de laboratorio. En: Farmacología básica y clínica. 18.^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2009. p. 1087-95.
2. de Cos MA. 10. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Farmacología Humana. 6^a ed. Elsevier Masson; 2014. p. 178-92.
3. Baxter K dir, Stockley IH. Interacciones farmacológicas: fuente bibliográfica sobre interacciones, sus mecanismos, importancia clínica y orientación terapéutica. 3^a ed. Barcelona; Madrid: Pharma Editores; 2009.
4. Mouly S, Morgand M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann JF. Interactions médicaments-aliments en médecine interne : Quels messages pour le clinicien ? Rev Med Interne. Elsevier Masson SAS; 2015;36(8):530-9.
5. Boullata JI, Hudson LM. Drug-Nutrient Interactions: A Broad View with Implications for Practice. J Acad Nutr Diet. Elsevier; 2012;112(4):506-17.
6. San Miguel Sámano MT SMJ. Interacciones alimento / medicamento. Inf Ter del Sist Nac Salud. 2011;35(1):3-12.
7. Nicoteri J. Food-drug interactions : Putting evidence into practice. Nurse Pract. 2016;41(2):1-7.
8. Gil Hernández Á dir. 15. Interacciones entre fármacos y nutrientes. En: Tratado de Nutrición Tomo IV Nutrición clínica. 2^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 345-66.
9. Chan L-N. Drug-Nutrient Interactions. J Parenter Enter Nutr. 2013;37(4):450-9.
10. Astiasarán Anchia I. Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria. Madrid: Díaz de Santos; 2003.
11. Fármacos y nutrición [Internet]. Pfizer, S.L.U. Avalado por clínica universitaria. Universidad de Navarra; 7 de septiembre de 2007 [citado 20 de abril de 2016] Recuperado a partir de: https://www.pfizer.es/salud/prevencion_habitos_saludables/dietas_nutricion/farmacos_nutricion.html
12. PubMed.gov[Internet]: US National Library of Medicine. National institutes of health c1996 - [citado 22 de febrero de 2016] Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
13. Boullata JI, Armenti VT. Handbook of Drug-Nutrient interactions. Springer Science & Business Media, 2004.
14. Otles S, Senturk A. Food and Drug Interactions: A General Review. Dep Food Eng Ege Univ Izmir. 2014;137(1-2):47-51.
15. Andrés S De, Juana a LP De. Interacciones entre los alimentos y las estatinas. Nutr Hosp. 2004;XIX(4):195-201.
16. Serrano Arévalo J. Guía para la administración de medicamentos con o sin alimentos.

- [Internet]. Alcázar de San Juan (Ciudad Real): Servicio de Farmacia Hospital General la Mancha Centro; julio de 2010 [citado 15 de mayo de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/docin>
17. Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther*. Elsevier Inc.; 2012;136(2):186-201.
 18. Mestres Miralles C, Duran Hortolà M. 18. Interacciones farmacéuticas. En: Farmacología en nutrición. 1.^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 211-6.
 19. Cristofolletti R, Patel N, Dressman JB. Differences in Food Effects for 2 Weak Bases With Similar BCS Drug-Related Properties: What Is Happening in the Intestinal Lumen? *J Pharm Sci* [Internet]. 23 de febrero de 2016 [citado 4 de mayo de 2016]; Recuperado a partir de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354915001483>
 20. 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.
 21. Anexo 1. FICHA TÉCNICA. Xarelto 2,5 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Agencia Europea de Medicamentos; 2015. p. 4-7. [citado 4 de mayo de 2016] Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
 22. Yin OQP, Rudoltz M, Galetic I, Filian J, Krishna A, Zhou W, et al. Effects of yogurt and applesauce on the oral bioavailability of nilotinib in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(11):1580-6.
 23. Nokhodchi A, Asare-Addo K. Drug release from matrix tablets: physiological parameters and the effect of food. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014;11(9):1401-18.
 24. Mestres Miralles C, Duran Hortolà M. 19. Interacciones fármaco alimento de tipo farmacocinético. En: Farmacología en nutrición. 1.^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 217-23.
 25. FICHA TÉCNICA. Itraconazol ALTER 100 mg cápsulas duras EFG [Internet]. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 2003. [citado 10 de mayo de 2016] Recuperado a partir de: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65762/FT_65762.pdf
 26. Florez J. Farmacología Humana. 6.^a ed. Elsevier Masson; 2014.
 27. Bae SK, Park S-J, Shim E-J, Mun J-H, Kim E-Y, Shin J-G, et al. Increased oral bioavailability of itraconazole and its active metabolite, 7-hydroxyitraconazole, when coadministered with a vitamin C beverage in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(3):444-51.
 28. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid*. 2006;16(3):249-58.
 29. Prospecto: información para el usuario. Levotiroxina Sanofi 25 microgramos comprimidos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014. [citado 17 de mayo de 2016] p. 4. Recuperado a partir de:

- http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/p/77799/Prospecto_77799.html
30. Prospecto: información para el usuario. Eutirox 200 microgramos comprimidos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2015. [citado 17 de mayo de 2016] p. 3-4. Recuperado a partir de:
http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/p/64018/Prospecto_64018.html
31. Prospecto: información para el paciente. Eltroxin 200 microgramos comprimidos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014. [citado 17 de mayo de 2016] Recuperado a partir de:
http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/p/79521/Prospecto_79521.html
32. de Paz R, Canales M, Hernández F. Anemia ferropénica. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Elsevier; junio de 2006 [citado 3 de mayo de 2016];127(3):100-3. Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775306721674>
33. Mwebaza N, Jerling M, Gustafsson L, Obua C, Waako P, Mahindi M, et al. Comparable lumefantrine oral bioavailability when co-administered with oil-fortified maize porridge or milk in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2013 [citado 3 de mayo de 2016];113(1):66-72. Recuperado a partir de:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.12065/full>
34. Jeon H, Jang IJ, 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.
35. Taneja I, Raju KSR, Wahajuddin. Dietary Isoflavones as Modulators of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Effect on Prescription Medicines. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. Taylor & Francis; 11 de noviembre de 2015 [citado 3 de mayo de 2016]. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2015.1045968>
36. Morimoto K, Kishimura K, Nagami T, Kodama N, Ogama Y, Yokoyama M, et al. Effect of milk on the pharmacokinetics of oseltamivir in healthy volunteers. *J Pharm Sci*. 2011;100(9):3854-61.
37. Tanaka S, Uchida S, Miyakawa S, Inui N, Takeuchi K, Watanabe H, et al. Comparison of inhibitory duration of grapefruit juice on organic anion-transporting polypeptide and cytochrome P450 3A4. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(12):1936-41.
38. 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.
39. Andrade C. Fruit juice, organic anion transporting polypeptides, and drug interactions in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(11):e1323-5.
40. Misaka S, Yatabe J, Müller 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.
41. Won CS, Lan T, VanderMolen KM, Dawson PA, Oberlies NH, Widmer WW, et al. A Modified Grapefruit Juice Eliminates Two Compound Classes as Major Mediators of the Grapefruit Juice-Fexofenadine Interaction: an In Vitro-In Vivo 'Connect'. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(9):982-90.
42. 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(23):5927-37.
43. Sinués B, Sáenz MA, Lanuza J, Bernal ML, Fanlo A, Juste JL, et al. Five caffeine metabolite ratios to measure tobacco-induced CYP1A2 activity and their relationships with urinary mutagenicity and urine flow. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(2):159-66.
 44. A Ainslie GR, Wolf KK, Li Y, Connolly EA, Scarlett Y V, Hull JH, et al. Assessment of a candidate marker constituent predictive of a dietary substance-drug interaction: case study with grapefruit juice and CYP3A4 drug substrates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;351(3):576-84.
 45. Bailey DG, Spence JD, Edgar B, Bayliff CD, Arnold JM. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Investig Med Médecine Clin Exp*. 1989;12(6):357-62.
 46. Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D. Grapefruit-drug interactions. *Drugs*. 2010 Dec 24;70(18):2373-407.
 47. Rodríguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J. Fruit/Vegetable-Drug Interactions : Effects on Drug Metabolizing Enzymes and Drug Transporters [Internet]. 2013;1-34. [citado 22 de mayo de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.intechopen.com/books/drug-discovery/fruit-vegetable-drug-interactions-effects-on-drug-metabolizing-enzymes-and-drug-transporters>
 48. Hanley MJ, Masse G, Harmatz JS, Cancalon PF, Dolnikowski GG, Court MH, et al. Effect of blueberry juice on clearance of buspirone and flurbiprofen in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):1041-52.
 49. Andrade C. Potentially significant versus clinically significant drug interactions: pomegranate juice as a case in point. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):e292-3.
 50. Sureda Batlle FX. 17. Principales mecanismos responsables de las interacciones farmacológicas. En: Farmacología en nutrición. 2011. p. 201-9.
 51. Mestres Miralles C, Duran Hortolà M. 20. Interacciones fármaco alimento de tipo farmacodinámico. En: Farmacología en nutrición. 1^a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 225-31.
 52. Saito R, Takeda K, Yamamoto K, Nakagawa A, Aoki H, Fujibayashi K, et al. Nutri-pharmacogenomics of warfarin anticoagulation therapy: VKORC1 genotype-dependent influence of dietary vitamin K intake. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(1):105-14.