

Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales

M.^a TERESA SAN MIGUEL SÁMANO¹, EMILIO VARGAS
CASTRILLÓN² Y ALFREDO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ³

RESUMEN

Las interacciones entre medicamentos y alimentos pueden producir efectos negativos en la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico y en el estado nutricional del paciente.

Las interacciones pueden clasificarse en dos tipos, en función de cual de los dos sustratos (medicamento o alimento) se ve afectado por la presencia del otro. Asimismo, de acuerdo con el mecanismo por el que se producen, pueden ser físico-químicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Las interacciones pueden prevenirse mediante una actuación conjunta por parte del equipo de profesionales sanitarios.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas.— Interacciones medicamento – alimento

SUMMARY:

Drug – food interactions: an update

Drug - food interactions can produce negative effects in the safety and efficacy of drug therapy, as well as in the nutritional status of the patient.

They can be classified in two types, depending on the substrate (drug or nutrient) that exerts its effect on the other. Regarding the mechanism of the interplay, they can be categorised as physico-chemical, pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction.

¹ Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

² Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos.

³ Departamento de Nutrición. Universidad de Navarra.

These interactions can be prevented by a coordinated action of the health care team.

Key words: Drug interaction.— Drug – food interaction.— Drug – nutrient interaction

Extensive summary

Adverse drug reactions and iatrogenic diseases have been identified as relevant events leading to patients' morbidity and mortality. In this context, drug - food interactions can produce negative effects in the safety and efficacy of drug therapy as well as in the nutritional status of the patient. The proportion of adverse reactions due to drug – food interactions is unknown and, often, only in case that a serious adverse reaction is observed, this type of event receives the adequate attention.

Drug – food interactions have been investigated since decades. The first reports describe potential changes in drug absorption during concomitant food intake, as it is the case for tetracycline and isoniazide. Subsequently, relevant interactions were identified, such as the deficiency of vitamin B₆ induced by isoniazide and the interaction between monoamine-oxidase inhibitors and the amine tiramine contained in fermented food, which leads to hypertensive events. However, it has been during the last decade when the number of publications about drug – food interactions has raised significantly.

An update of drug - food interactions with potential clinical consequences was carried out. They can be classified in two types, depending on the substrate (drug or nutrient) that exerts its effect on the other. However, in some cases, both substrates can be affected.

Occasionally, an interaction can have a beneficial effect, affecting the drug absorption when it is taken with a meal, which reduces its side effects leading to a correct drug intake; but the increase in drug concentration observed with other drugs can produce serious toxicity so that, the term «interaction» is usually associated with a potentially clinically negative effect.

The main factors that influence the appearance of a drug – food interaction are considered:

- The physico – chemical and enantiomorph composition of the drug.
- The time between the meal and the drug intake.
- The amount and composition of the meal (mainly fat, protein and fiber).
- The dose of the drug.

The magnitude and the incidence of a certain drug – food interaction shows a high inter and intra- patient variability and, in a real situation, it is difficult to predict accurately the outcome when a patient receives simultaneously a drug and a meal. Significant factors seem to be the characteristics of the exposed subject, including age, nutritional status and associated pathology. In this regard, particular attention should be given to the elderly population. Regarding the mechanism of the interaction, it can be physical-chemical, pharmacokinetic or pharmacodynamic.

At present, there is a consensus on the importance that health professionals receive information about drug – food interactions with the objective of optimising the therapeutics and provide an adequate nutritional status of the patient. As a consequence, they can instruct patients to avoid the concomitant intake of certain drugs and some nutrients in order to prevent these interactions as, the failure in avoiding or minimising them can increase the risk of therapeutic failure.

I. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Afirma Hipócrates en sus escritos que es imprescindible para el médico conocer, por poco que quiera cumplir con su deber, lo que es el ser humano en relación con lo que come y bebe y con el resto de su género de vida, y las consecuencias que tiene cada una de estas facetas en cada persona. Este criterio, esencial para abordar con globalidad los problemas de salud, sigue vigente en la actualidad, siendo extensivo a todos los profesionales sanitarios. Dentro del concepto «el resto de su género de vida» cabe situar a los medicamentos, dado el consumo, correcto en muchos casos y no muy razonable en otros, que se hace de ellos. Dicho consumo se inserta en un medio biológico en el que influyen los alimentos ingeridos más o menos recientemente por los pacientes, así como el estado nutricional del individuo (Mariné y col., 1993).

Las reacciones adversas a medicamentos y las enfermedades iatrogénicas han sido identificadas como factores significativos responsables de morbilidad y mortalidad de los pacientes. La proporción de reacciones adversas debidas a interacciones entre medicamentos y alimentos no se conoce exactamente y, en muchas ocasiones, solamente cuando se produce una reacción adversa grave, este tema recibe la atención debida (Turton-Weeks y col., 2001).

Las interacciones entre medicamentos y nutrientes han sido investigadas durante décadas. Los primeros estudios trataban principalmente de los cambios potenciales en la absorción de fármacos debido a la ingesta simultánea con alimentos o comidas. Así, en 1927, Borrows y Farr describen que los aceites minerales pueden disminuir o incluso impedir la absorción de vitaminas liposolubles (Montoro y Salgado, 1999). Posteriormente, se observó que la biodisponibilidad oral de algunos antimicrobianos, tales como tetraciclina, isoniazida y rifampicina, resulta disminuida por los alimentos. En

definitiva, se comprobaba que existen nutrientes que pueden disminuir la absorción de medicamentos debido a fenómenos fisicoquímicos que tienen lugar en el tracto gastrointestinal (Esparza y Martínez, 1994).

La primera interacción entre un medicamento y un nutriente con consecuencias graves fue la deficiencia de vitamina B₆ inducida por isoniazida, debida a una interacción producida en el ámbito de la metabolización, que se observó a principios de los años cincuenta. Sin embargo, la interacción descrita en los años sesenta entre medicamentos inhibidores de la monoamino-oxidasa y aminos tales como tiramina, que se encuentra en diversos alimentos y bebidas sometidos a procesos de fermentación y que produce consecuencias de crisis hipertensivas graves e incluso muerte, contribuyó decisivamente a llamar la atención sobre las interacciones entre alimentos y medicamentos por su gravedad (Cardona, 1999).

De modo parecido, el inicio de un nuevo tratamiento farmacológico en ocasiones ha dado lugar a efectos adversos de tipo nutricional clínicamente significativos. En 1970, Faloon precisó que determinados fármacos pueden ocasionar malabsorción de nutrientes, no solo mediante interacciones fisicoquímicas en el tracto gastrointestinal, sino también por producir lesiones en la mucosa, cambios en la disponibilidad de sales biliares o dificultades en la función del páncreas exocrino (Mariné y col., 1993).

Hasta comienzos de la década de los noventa, las interacciones entre los medicamentos y alimentos eran consideradas, en general, anecdóticas y, con frecuencia, de escaso interés clínico. Esta situación ha propiciado que las mismas hayan permanecido escondidas al conocimiento científico y, en particular, a los profesionales de la salud y a los pacientes (Jiménez y col., 1999).

El número de estudios publicados sobre interacciones entre medicamentos y alimentos ha aumentado enormemente a lo largo de los años noventa y muchas de estas investigaciones han obtenido resultados graves e impredecibles (Welling, 1996). El descubrimiento reciente de que el zumo de pomelo puede aumentar en un grado elevado la biodisponibilidad oral de determinados medicamentos, se produjo por una observación inesperada durante un estudio en el que se investigaba la interacción entre felodipino y etanol, en el cual

se empleó zumo de pomelo para enmascarar el sabor del etanol. Los resultados del estudio mostraron que el zumo de pomelo actúa reduciendo el metabolismo presistémico de felodipino. Posteriormente, se ha conocido que es probable la aparición de interacciones clínicamente relevantes mediante este mecanismo con gran cantidad de medicamentos (Bailey y col., 1998).

En la actualidad, se dispone de abundante información sobre interacciones entre alimentos y medicamentos de entidad e importancia diversas, en muchos casos procedente de observaciones aisladas no siempre verificadas, y en otros fruto de estudios más completos y con mecanismos de acción conocidos. A veces la repercusión clínica es clara pudiendo llegar a afectar de modo negativo al pronóstico del paciente, contribuir a la morbilidad e incluso prolongar el tiempo de tratamiento o de hospitalización, mientras que en otras ocasiones los cambios debidos a una interacción de este tipo no revisten importancia práctica para el paciente (Schmidt y Dalhoff, 2002).

En definitiva, se vuelve a una perspectiva que es muy antigua: los alimentos y los medicamentos comparten aspectos metabólicos comunes y como consecuencia está el hecho de que pueden interactuar entre ellos. Los efectos de los alimentos sobre los medicamentos y de los medicamentos sobre los alimentos son un aspecto de la terapéutica que necesita más estudio e investigación. Algunos autores han afirmado que la antigua frase *uno es aquello que come* puede tener mayor significación clínica que lo que se pensó inicialmente e incluso podría llegar un día en que se pueda decir *deja que los alimentos sean tu medicina* (Brown, 1999).

En este momento, existe un amplio consenso sobre la importancia de que los profesionales sanitarios estén familiarizados con las interacciones entre fármacos y nutrientes, y que además reciban una educación continuada con el objetivo de optimizar la terapéutica y mantener un estado nutricional adecuado del paciente (Maka y Murphy, 2000; Couris y col., 2000; Au Yeung y Ensom, 2000; Yamreudeewong y col., 1995; Lasswell y col., 1995; Schmidt y Dalhoff, 2002; Williams y col., 1993; Wolfgang y Johnson, 2002). Los profesionales sanitarios, por tanto, deben informar a los pacientes sobre la conveniencia de no tomar determinados medicamentos junto con algunos alimentos para evitar las interacciones, ya que el fallo

en evitar o minimizar estas interacciones puede aumentar el riesgo de fracaso terapéutico (Anderson y Greenblatt, 2002; Kirk, 1995).

II. INTERACCIONES ENTRE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS

Una interacción farmacológica se define como «*una alteración, en la farmacodinamia y/o en la farmacocinética de un medicamento, producida por un tratamiento farmacológico concomitante, factores dietéticos o hábitos sociales tales como tabaco o alcohol. Otros factores que pueden interaccionar dando lugar a una alteración de la disposición de los fármacos son la edad, el género, la actividad física, el origen étnico y el tiempo de administración*» (Guía Europea para la investigación de interacciones medicamentosas (CPMP/EWP/560/95), 1997). Según Lourenço (2001), una interacción entre un nutriente y un medicamento puede definirse como:

- La modificación de los efectos de un nutriente por la administración anterior o simultánea de un medicamento
- La modificación de los efectos de un medicamento por la administración anterior o simultánea de un nutriente

En toda interacción hay, pues, un fármaco o un nutriente cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como causantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.

En ocasiones, una interacción puede producir algún efecto beneficioso; así, la absorción de nifedipino se retrasa cuando éste se toma con alimentos, lo que disminuye el enrojecimiento facial que produce el medicamento y da lugar a un aumento del cumplimiento terapéutico. Sin embargo, aunque un aumento de concentración del medicamento generalmente es deseable, también puede dar lugar a toxicidad grave, tal como ocurre con halofantrina (Schmidt y Dalhoff, 2002), de modo que el término «interacción» generalmente se asocia a un efecto con potencial relevancia clínica negativa (Lourenço, 2001).

Los efectos producidos por este tipo de interacciones pueden ser muy diversos en su tipo e intensidad, y van desde aparentes infrado-

sificaciones debidas a la presencia de alimentos que retardan o inhiben la absorción o la acción de fármacos hasta, por el contrario, interacciones debidas a fármacos que afectan a la biodisponibilidad o a la utilización de nutrientes (Lasheras, 2003).

La relevancia clínica de una determinada interacción entre un medicamento y un alimento solamente puede ser evaluada si se cuantifica el efecto producido por la ingesta de alimentos sobre el efecto farmacológico del medicamento. Los parámetros relevantes del efecto dependerán del tipo de medicamento (por ejemplo antibacteriano, antihipertensivo, hipolipemiente o anticoagulante) además, para muchos medicamentos el efecto farmacológico no es cuantificable directamente (Schmidt y Dalhoff, 2002). Por tanto, aunque se puede definir con cierta precisión el riesgo potencial de una interacción, no es posible una evaluación reproducible de la relevancia clínica de las interacciones farmacológicas (Fuhr, 2000). Así, Singh (1999) considera que las principales variables que influyen en la aparición de una interacción son:

- Las características físico-químicas y la composición enantiomérica del medicamento.
- El intervalo de tiempo entre la comida y la administración de medicamentos.
- La cantidad y composición de las comidas (principalmente grasa, proteína y fibra).
- La dosis del medicamento.

Los medicamentos que con mayor frecuencia pueden ser objeto de interacciones con alimentos con posibles manifestaciones clínicas importantes son (Mariné y col., 1993):

- Fármacos con un margen terapéutico estrecho.
- Aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto.
- Fármacos que para ser eficaces deben mantener una concentración plasmática sostenida. Este es el caso, por ejemplo, de los antibióticos, cuya eficacia puede comprometerse si duran-

te el tratamiento no se mantienen unos niveles plasmáticos por encima de una concentración mínima inhibitoria.

La interacción con alimentos no siempre es igual dentro del mismo grupo terapéutico, ya que puede tener unas características químicas totalmente distintas, lo que es un factor importante en el potencial para interactuar. Por tanto, actualmente no se dispone de una base científica para predecir el efecto de los alimentos sobre un determinado medicamento o un grupo terapéutico (Singh, 1999; Schmidt y Dalhoff, 2002).

Además, un medicamento puede interactuar con distintos sustratos diferentes, incluso por mecanismos diversos, dando lugar a múltiples interacciones. Este es el caso de isoniazida, que inhibe el metabolismo de varios medicamentos dando lugar a interacciones clínicamente significativas en algunos pacientes. La inhibición de la monoaminoxidasa e histaminasa por isoniazida también puede producir interacciones con alimentos clínicamente significativas. Por otro lado, los alimentos reducen grandemente la biodisponibilidad de isoniazida. Además de estos efectos conocidos, se espera que si se prosigue con las investigaciones probablemente aparezcan nuevas interacciones con isoniazida (Self y col., 1999).

Del mismo modo que en las interacciones entre medicamentos, el uso de varios medicamentos aumenta el potencial de interacciones entre medicamentos y nutrientes (Mariscal y col., 1999). También la formulación del medicamento puede ejercer una influencia intensa en la interacción con alimentos. Así, en un estudio comparativo de formulaciones de liberación modificada de nifedipino se encontró una diferencia entre ellas en el área bajo la curva de nivel plasmático superior al 200% (Schug y col., 2002). Por tanto, hay que distinguir entre la posibilidad de que aparezcan interacciones con un principio activo y con una determinada formulación, ya que puede ocurrir que una especialidad farmacéutica sea bioequivalente a otra especialidad que contenga el mismo principio activo en una situación de ayunas y sin embargo, ambas especialidades no sean bioequivalentes entre sí tras la ingesta de alimentos debido al efecto farmacocinético producido por estos sobre dichas formulaciones (Drabant y col., 1998).

Los alimentos en su cantidad y composición, así como el momento en el que se ingieren con respecto a la toma de los medicamentos,

también puede influir en la aparición de interacciones. A menos que se especifique de otro modo, el término ayuno se considera como la ausencia de ingesta de alimentos durante al menos 1 hora antes y 2 horas después de la toma del medicamento (Schmidt y Dalhoff, 2002).

La magnitud y la incidencia de una determinada interacción entre un nutriente y un alimento presenta una gran variabilidad inter- e intra-paciente, y en la situación real es difícil predecir con precisión lo que puede ocurrir cuando un paciente concreto recibe simultáneamente alimentos y medicamentos. El riesgo de aparición de una interacción depende principalmente de las características de la persona expuesta incluyendo edad, estado nutricional, patología (Lourengo, 2001) y de diferencias interindividuales tales como la cantidad de enzimas metabólicos, por ejemplo CYP 3A4 en los tejidos (Dresser y col., 2000).

Las interacciones farmacológicas y fármaco-nutricionales en el anciano, en sus aspectos básicos, no poseen un carácter diferente a las del resto de la población (Mariscal y col., 1999). Sin embargo, se trata de personas en las que pueden aparecer efectos clínicos de interacciones que no tienen importancia o trascendencia en personas más jóvenes, debido a que:

- Frecuentemente, ya sea por prescripción facultativa o por automedicación, consumen un mayor número de fármacos que los jóvenes y adultos. Otro factor adicional es el frecuente incumplimiento terapéutico de los tratamientos (Cook y Taren, 1990).
- El anciano desarrolla unos cambios fisiológicos que condicionan alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia: pueden tener su capacidad metabólica disminuida o retardada y a menudo existe disminución de la función renal, o bien pueden tener alterados los mecanismos de absorción tanto de fármacos como de nutrientes (San Miguel y Vargas, 2002).
- El estado nutricional de los ancianos puede no ser el óptimo ya que pueden consumir dietas pobres o restringidas, debido a una prescripción médica o a circunstancias personales.

Los pacientes crónicos consumidores de múltiples medicamentos también tienen un alto riesgo de sufrir interacciones entre medica-

mentos y alimentos clínicamente relevantes. Este es el caso de los pacientes receptores de trasplantes, con hipertensión, insuficiencia cardiaca o diabetes (Chan, 2001; Turton-Weeks y col., 2001).

II.1. TIPOS DE INTERACCIONES

Existen diversos criterios para clasificar las interacciones entre alimentos y medicamentos. Tal como se ha descrito, una primera clasificación de estas interacciones se puede establecer en función del sustrato (medicamento o alimento) que ve modificado su comportamiento por la presencia del otro (Montoro y Salgado, 1999).

ESQUEMA 1. *Efectos de los alimentos en la actividad de fármacos (IAM)*

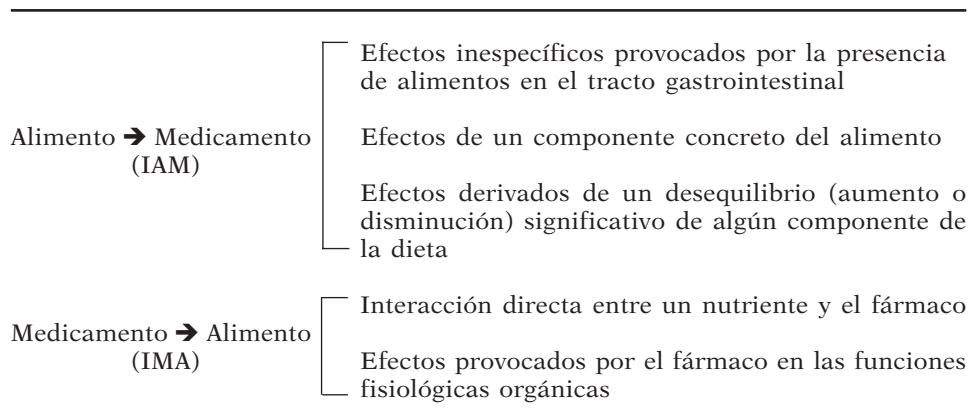
Cuantitativos	[Potenciación de la actividad farmacológica	Riesgo de toxicidad
		Disminución de la actividad farmacológica	Riesgo de ineficacia
Cualitativos	[Retraso en la aparición de los efectos farmacológicos	
		Respuesta farmacológica distinta a la del medicamento	

Se han clasificado también las interacciones entre alimentos y medicamentos en función de otros criterios diversos (Mariné y col., 1993), como pueden ser:

- Según el lugar en el que se produce la interacción (estómago, intestino, hígado,...),
- Según el tiempo durante el cual se observan los efectos de la interacción, esta puede ser inmediata (ej. hiperkaliemia) o retardada (ej. osteoporosis).
- En función de si el efecto final es beneficioso o contraproducente, etc.
- Desde otra perspectiva, y por analogía con las interacciones entre medicamentos, las interacciones entre alimentos y medicamentos se pueden subdividir de acuerdo con su mecanis-

mo en tres tipos: interacciones fisicoquímicas, farmacodinámicas y farmacocinéticas.

ESQUEMA 2. *Tipos de interacciones entre alimentos y medicamentos*



II.1.1. Interacciones alimento – medicamento (IAM)

Las posibilidades de interacción de los alimentos sobre los medicamentos (IAM) producen una modificación de la respuesta farmacológica debido a:

- La ingestión conjunta de alimentos y medicamentos.
- Un estado de desnutrición o malnutrición por parte del paciente, factor que influye en la respuesta de los medicamentos que toma.

Este tipo de interacciones es de gran importancia, puesto que actúan sobre la respuesta farmacológica como medio para restaurar la normalidad en el organismo ante una situación patológica y, por tanto, el medicamento no cumpliría con la misión para la que fue prescrito.

Dentro de las interacciones de los alimentos sobre los medicamentos, cabe considerar tanto los efectos inespecíficos debidos a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, como los efectos específicos debidos a componentes concretos de los alimentos.

II.1.2. Interacciones medicamento – alimento (IMA)

En este tipo de interacciones se produce una modificación de la utilización normal de los nutrientes y del estado nutricional del paciente debida a la administración de fármacos. La importancia de las IMA está claramente relacionada con la duración del tratamiento y, en general, sólo cabe esperar efectos negativos en casos de tratamientos crónicos o muy prolongados y en poblaciones malnutridas (Lasheras, 2003). Un ejemplo muy conocido de este tipo de interacciones es la deficiencia de vitamina B₆, que se puede producir con un tratamiento prolongado con el tuberculostático isoniazida.

II.2. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES POR SU MECANISMO

II.2.1. Interacciones físico-químicas

Estas interacciones se deben a fenómenos de tipo físico-químico exclusivamente y, por tanto, se producen sin necesidad de que interengan procesos fisiológicos del organismo. Por esta razón se denominan también interacciones *in vitro*. El resultado de este tipo de interacciones es casi siempre una disminución en la cantidad de fármaco o de nutriente posteriormente absorbible, lo que supone una pérdida en su biodisponibilidad (Montoro y Salgado, 1999). Estas interacciones han sido descritas como de tipo físico-químico y también como farmacocinéticas.

A continuación se describen los mecanismos de producción de las interacciones fisicoquímicas:

— *Complexación o formación de precipitados insolubles con algún componente del alimento.*

Los minerales contenidos en la dieta –cationes divalentes o trivalentes, tales como: calcio, magnesio, hierro, zinc, aluminio, cobalto, cobre, níquel, etc.– forman complejos insolubles con medicamentos tales como tetraciclinas, quinolonas y antiácidos. La interacción entre las tetraciclinas y la leche y los derivados lácteos es probablemente una de las más conocidas con la formación de un precipitado

insoluble y, por tanto, no absorbible entre el calcio y el fármaco. Esta interacción es importante pues puede comprometer la actividad terapéutica del fármaco debido a una infradosificación, ya que la leche reduce aproximadamente en un 50-60% la concentración sérica de tetraciclina y oxitetraciclina. La doxiciclina no se ve tan influenciada por esta interacción (Mariscal y col., 1999).

En éste ámbito, es de destacar la creciente presencia en el mercado de alimentos enriquecidos o fortalecidos con calcio, hierro y otros minerales y vitaminas como consecuencia del interés de los consumidores en el cuidado de la salud. Estos alimentos pueden producir interacciones con medicamentos que son considerados adecuados para su ingesta con una dieta normal. Entre estas interacciones se encuentra una disminución de la absorción producida por quelación o adsorción, disminución de absorción o aumento de la excreción por cambios en el pH gástrico o urinario que pueden dar lugar a efectos clínicamente significativos, por lo que es importante tener en cuenta el mayor potencial de interacciones con este tipo de alimentos (Wallace y Amsden, 2002; Murray y Healy, 1991). Una interacción de este tipo se ha observado durante la administración conjunta de ciprofloxacino con zumo de naranja enriquecido con calcio (Neuhofel y col., 2002).

— *Adsorción*

La adsorción es un proceso físico en el que el medicamento se une a un componente de la dieta o, en el caso de nutrición enteral a la sonda. Como consecuencia, se producen dificultades de acceso del fármaco a la superficie de la mucosa gastrointestinal, dando lugar a una disminución de la biodisponibilidad. Parece depender principalmente del contenido en fibra y pectina de la dieta (Montoro y Salgado, 1999).

— *Aumento de la solubilidad* de algunos fármacos debido a algún componente de los alimentos, como la grasa.

Esta interacción físico-química se encuentra muy relacionada con el efecto estimulante de los alimentos sobre las secreciones gastro-

intestinales como son las sales biliares, ya que pueden facilitar la disolución de medicamentos liposolubles y su absorción posterior (Lasheras, 2003).

— *Interacciones causadas por modificaciones del pH gastrointestinal*

Algunos medicamentos, tales como eritromicina base y penicilina G, pueden sufrir una degradación durante su paso por el estómago debido a alteraciones en el pH producidas por los alimentos. La interacción puede producirse a dos niveles (Mariné y col., 1993):

— *Interacción debida al efecto general de la presencia de alimentos en el estómago*

La presencia de alimentos en el estómago provoca una modificación del pH del contenido gástrico. En el estómago vacío el pH es del orden de 1, mientras que con alimentos el pH puede estar entre 2,5 y 3,5. Además, la ingesta de alimentos conlleva un retraso en el vaciado gástrico y por tanto una prolongación en la permanencia del medicamento en el estómago. Si el fármaco es lábil en medio ácido, es lógico que se degrade en mayor proporción si se ingiere conjuntamente con alimentos que en ayunas o con un vaso de agua.

— Interacción con bebidas refrescantes (no alcohólicas) y zumos, cuyos valores de pH son del orden de 2-4. La interacción sólo se produce si hay una disgregación del fármaco en una de estas bebidas, para facilitar su ingestión o incluso para enmascarar su sabor. Además, los cambios en el pH pueden producir variaciones en el grado de disociación que afectarán a la biodisponibilidad de fármacos o nutrientes que puedan absorberse en el estómago:

— La presencia de alimentos en el estómago produce un aumento del pH gástrico, que puede afectar a fármacos de carácter ácido, como aspirina y sulfamidas dando lugar a una mayor proporción de la forma ionizada, pudiendo ver disminuida su absorción.

- Fármacos de naturaleza básica débil, como el meprobamato, pueden ser mejor absorbidos en el ámbito estomacal cuando se administran con alimentos, pues, al aumentar el pH del estómago, aumenta la proporción de forma no ionizada, respecto a los niveles que se encontrarían en ayunas.
- También la absorción de nutrientes como tiamina, cianocobalamina y hierro se ven comprometidas por la administración simultánea de medicamentos que aumentan el pH gástrico (antiácidos, antagonistas H_2 de histamina e inhibidores de la bomba de protones).

— *Interacciones basadas en un mecanismo Redox*

Cabe destacar dentro de este grupo el efecto que pueden ejercer los alimentos ricos en vitamina C en la absorción del hierro, ya que este mineral sólo se absorbe si se encuentra en estado de oxidación II. El ácido ascórbico, por su carácter reductor, puede facilitar la transformación del Fe^{3+} en Fe^{2+} favoreciendo, por tanto, su absorción.

II.2.2. Interacciones farmacocinéticas

En este tipo de interacciones, los alimentos pueden actuar modificando la farmacocinética normal del medicamento, es decir, su liberación, absorción, distribución, metabolización y excreción, de forma que provocan una modificación en la concentración del fármaco en el organismo y del número de moléculas que han de actuar en el órgano efector. Aumentará la presencia de un fármaco en su lugar de acción si se favorece la absorción, disminuye la unión a proteínas, disminuyen los mecanismos de eliminación o aumenta la formación de metabolitos activos, mientras que disminuirá dicha presencia si ocurren los mecanismos contrarios (De Cos, 1997). Este cambio en la concentración puede afectar a su actividad terapéutica, aumentándola o disminuyéndola, o simplemente retrasándola dependiendo de la relación concentración-efecto.

La biodisponibilidad y el efecto muestran buena correlación en muchos medicamentos. La biodisponibilidad depende de la absor-

ción y del metabolismo del primer paso por tanto, se considera que las interacciones entre medicamentos y alimentos más importantes son las que se producen en estos procesos (Schmidt y Dalhoff, 2002; Singh, 1999). Como norma general, se considera que un aumento del 100% en la concentración del medicamento puede producir una respuesta farmacológica aumentada. Sin embargo, incluso un pequeño cambio de concentración puede ser importante para medicamentos con un índice terapéutico estrecho.

II.2.2.1. *Liberación*

La velocidad de disgregación de un fármaco depende de la forma farmacéutica y de condiciones fisiológicas tales como pH, motilidad y secreciones gastrointestinales, las cuales pueden afectarse por la presencia de alimentos, pues pueden formarse, por ejemplo, precipitados o complejos de adsorción insolubles o difíciles de disolver entre medicamento y alimento (Mariné y col., 1993).

II.2.2.2. *Absorción*

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede afectar a la absorción de fármacos, debido a que puede modificar tanto los factores fisicoquímicos como los fisiológicos que condicionan dicha absorción.

La absorción es indudablemente el aspecto más estudiado y más frecuente en las interacciones farmacocinéticas (Schmidt y Dalhoff, 2002). Sin embargo, la importancia clínica es en conjunto escasa salvo algunas excepciones (De Cos, 1997). Este sería el caso del clodronato, para el que la magnitud de la absorción cuando se toma con alimentos es solamente del 10% de la cantidad óptima, mientras que cuando se administra una hora antes del desayuno su absorción relativa es del 91% (Laitinen y col., 2000). También, medicamentos de índice terapéutico estrecho pueden ser influidos de manera muy importante por la ingesta de alimentos, tal como se ha descrito para la fenitoína.

Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, o en un cambio en la cantidad total de fárma-

co absorbido, o en ambos efectos a la vez. En el primer caso cambiará la concentración máxima (C_{\max}), lo cual sólo es importante si se busca un efecto rápido del fármaco (p. Ej., analgésicos o hipnóticos) o para fármacos con semivida muy corta. En el segundo caso, se modifica la concentración estable.

Otro tipo de interacción se produce por la utilización por un medicamento del mismo sistema de transporte del nutriente. Levodopa interacciona con los aminoácidos al nivel de la absorción. Además, comparten el mismo transportador a través de la barrera hematoencefálica y cualquier intervención dietética que afecte a los aminoácidos neutros circulantes (valina, leucina, isoleucina, tirosina y triptófano) puede modificar los efectos biológicos y clínicos de levodopa (Lourenço, 2001).

Las interacciones físico-químicas descritas anteriormente en la mayoría de los casos afectan a los factores fisicoquímicos, que influyen en la absorción. A continuación, se describen otras interacciones que se producen sobre los factores fisiológicos que influyen en la absorción.

Efectos fisiológicos derivados de la presencia de alimentos en el tracto GI.

— *Consecuencias del efecto de los alimentos sobre el vaciado gástrico*

Un efecto general e inespecífico de la ingesta de alimentos es el retraso en el vaciado gástrico (Montoro y Salgado, 1999). Como consecuencia, se produce un retraso en la absorción de fármacos en el ámbito intestinal.

- Las comidas con una alta proporción de macronutrientes, principalmente aminoácidos y grasa, concentraciones altas de sal o azúcar, o una acidez elevada provocan un mayor retraso en el vaciado gástrico que las dietas ligeras o líquidas (Dakovic-Svajcer, 2002).
- Los alimentos calientes tienen un vaciado gástrico más lento que los fríos.

— *Consecuencias del efecto de los alimentos sobre la motilidad gastrointestinal*

La presencia de alimentos provoca un aumento de la motilidad gastrointestinal, que depende principalmente de la cantidad de alimentos ingeridos (Mariné y col., 1993) y puede dar lugar a:

- Absorción incompleta de fármacos en el intestino, debido a un tránsito demasiado rápido que provoca que el fármaco esté muy poco tiempo en contacto con la membrana de absorción (efecto laxante).
- Aumento de la absorción de fármacos difícilmente solubles en el estómago, ya que se favorece su mezcla con las secreciones digestivas y en definitiva su disolución.

— *Consecuencias del efecto de los alimentos sobre las secreciones gastrointestinales*

La presencia de alimentos en el tracto digestivo, especialmente una elevada cantidad de grasa, estimula las secreciones GI de origen pancreático y biliar necesarias para la digestión de los alimentos.

— *Consecuencias del efecto de los alimentos sobre el aclaramiento presistémico (efecto de primer paso)*

Antes de que el medicamento llegue a la circulación sistémica puede sufrir una metabolización en el hígado y en las células intestinales que puede estar afectada por la ingesta de alimentos (Mariné y col., 1993). La interacción se explica debido a que el metabolismo se produce por procesos enzimáticos saturables. Tras la ingesta de alimentos se produce un aumento en la circulación portal y, por tanto, la velocidad de paso de los fármacos por los puntos de biotransformación será más rápida que en ayunas. La consecuencia será una disminución del aclaramiento presistémico y un aumento en la biodisponibilidad de fármacos. La metabolización presistémica afecta sobre todo a los fármacos que tienen carácter de bases débiles de naturaleza lipofílica, tales como propranolol, metoprolol, lidocaína y amitriptilina (Mariné y col., 1993).

— *Flora gastrointestinal*

La administración de determinadas dietas o de antibióticos de amplio espectro puede disminuir o alterar la flora bacteriana del intestino delgado y del colon, provocando así diarrea y reducción de la síntesis bacteriana (Lourenço, 2001).

— *Morfología y función de la mucosa intestinal*

Algunos medicamentos también pueden afectar a la integridad de la mucosa. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden incluso producir sangrado del tracto gastrointestinal, mientras que neomicina y colchicina pueden inducir enteropatía que interfiere con mecanismos de transporte activo para nutrientes (Lourenço, 2001).

II.2.2.3. *Distribución*

Los fármacos circulan en la sangre ligados a las células sanguíneas y a proteínas plasmáticas. Se establecen uniones reversibles poco específicas, y por ello puede haber desplazamientos de unas sustancias por otras con mayor afinidad por las proteínas. Los mecanismos de interacción a este nivel pueden ser de dos tipos (Mariné y col., 1993):

- Desplazamiento del fármaco por un nutriente en su unión a proteínas
- Déficit de proteínas plasmáticas por una alimentación inadecuada

En ambos casos, el resultado de la interacción es un aumento de la fracción libre del fármaco desplazado, lo cual puede acompañarse de un aumento en sus acciones. (De Cos, 1997).

Este efecto podría observarse tras una ingesta proteica elevada, siendo los aminoácidos libres los responsables del desplazamiento. En teoría, una ingestión abundante de grasas también puede provocar un desplazamiento similar por parte de los ácidos grasos libres, provocando un posible aumento del efecto farmacológico del medi-

camento (Lourenço, 2001). Por otra parte, una alimentación pobre en proteínas puede acentuar este problema y modificar la actividad terapéutica.

II.2.2.4. *Metabolismo*

La metabolización de los fármacos tiene como objetivo convertirlos en sustancias polares hidrosolubles y, por tanto, eliminables por vía urinaria. Para lograr este fin, tienen lugar una serie de reacciones enzimáticas:

- No sintéticas: oxidación y reducción
- Sintéticas: conjugación con moléculas endógenas.

Una determinada sustancia, en función de su naturaleza fisicoquímica, puede ser metabolizada por una de estas dos vías o por ambas.

Entre las interacciones farmacológicas entre medicamentos, aquellas que se producen por alteraciones en el metabolismo, son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica (De Cos, 1997), y en las interacciones con alimentos se incluyen también casos con consecuencias muy importantes (Dresser y col., 2000).

El sistema enzimático citocromo P450 es uno de los sistemas metabólicos que permite a los seres vivos eliminar sustancias liposolubles endógenas y exógenas mediante oxidación o reducción. Los citocromos de mayor importancia clínica son CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1 (Martin, 2001). Aunque el hígado es el principal órgano en el que tiene lugar el metabolismo, estos isoenzimas están presentes en muchos tejidos y CYP3A4, que es la más abundante del citocromo P450, siendo responsable de la biotransformación de más del 50% de los fármacos, también se encuentra en concentración elevada en la mucosa del intestino delgado. Por tanto, los medicamentos administrados por vía oral tienen más probabilidad de sufrir este tipo de interacciones (Martin, 2001).

ESQUEMA 3. *Actividad metabólica del isoenzima CYP3A4*

<i>Isoenzima</i>	<i>Sustratos</i>	<i>Inductores</i>	<i>Inhibidores</i>
CYP3A4	Alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, astemizol, terfenadina, cisaprida, carbamazepina, corticoides, ciclosporina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, nifedipino, felodipino, lidocaína, quinidina, lovastatina, simvastatina e imatinib	Carbamazepina, corticoides, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e <i>Hypericum perforatum</i>	Cimetidina, omeprazol, claritromicina, eritromicina, diltiazem, quinidina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluoxetina, imatinib, zumo de pomelo y narigenina

Las interacciones entre fármacos y alimentos en el ámbito de metabolización de los primeros pueden explicarse (Anderson y Greenblatt, 2002) porque:

- Los alimentos aportan los sustratos necesarios para la síntesis y actividad de los enzimas metabolizadores.
- Los alimentos producen cambios en el flujo de sangre esplénico-hepático.
- Los alimentos pueden provocar inducción o inhibición de algunos sistemas enzimáticos.

Las *dietas desequilibradas*, por su deficiencia en algunos nutrientes, o bien por exceso de ellos, pueden provocar una modificación de los sistemas enzimáticos responsables de la metabolización (Esparza y Martínez, 1994). Está comprobado que con dietas hipocalóricas se produce un aumento del catabolismo de proteínas en los tejidos para obtener energía. Ello, y especialmente, una baja ingesta de proteínas, puede llevar a una disminución de la cantidad y de la actividad de enzimas disponibles para la metabolización de fármacos, así como la cantidad disponible de sustratos para las reacciones de conjugación (aminoácidos, péptidos...). La consecuencia es una disminución de los procesos de biotransformación, y por tanto cabe esperar una potenciación de los efectos del fármaco, e incluso que se produjeran efectos tóxicos (Montoro y Salgado, 1999).

También existen *componentes específicos de los alimentos* que actúan como inductores o inhibidores de la metabolización de fármacos. El efecto de los alimentos que actúan como inductores enzimáticos es la estimulación del metabolismo de los fármacos y, en consecuencia, disminuyendo su concentración, lo que puede conducir a un menor efecto terapéutico del fármaco o a una menor duración del mismo. El efecto de los inhibidores enzimáticos sería el opuesto.

ESQUEMA 4. Posibles consecuencias de los alimentos en la metabolización de fármacos

INDUCTORES ENZIMATICOS	Aumenta velocidad de metabolización	}	Disminuye efecto de fármacos	Ineficacia terapéutica
			Aumenta efecto de profármacos	Riesgo de toxicidad
INHIBIDORES ENZIMATICOS	Disminuye velocidad de metabolización	}	Aumenta efecto de fármacos	Riesgo de toxicidad
			Disminuye efecto de profármacos	Ineficacia terapéutica

Como componentes propios de los alimentos cabría destacar a las vitaminas pues, debido a su condición de cofactores de numerosas reacciones enzimáticas, intervienen en la metabolización de numerosos fármacos. Sin embargo, con dietas variadas y equilibradas, difícilmente se alcanzan los niveles de vitaminas requeridos para que se produzca la interacción, que sí se puede presentar cuando se toman suplementos nutricionales o dietéticos, siendo esta práctica bastante frecuente en nuestros días y no siempre de forma controlada (Mariné y col., 1993).

De modo contrario, algunos medicamentos alteran el metabolismo de macro y micronutrientes. El metabolismo de proteínas y glucosa está influenciado por corticosteroides, mientras que la ciclosporina afecta al metabolismo lipídico. En este ámbito, destacan por sus efectos sobre el metabolismo lipídico (lipodistrofia) los medicamentos inhibidores de la proteasa indicados en el tratamiento de pacientes con SIDA.

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo representa uno de los ejemplos más significativos de las interacciones alimento-medicamento que se producen en el metabolismo. Se ha observado que inhibe la actividad metabólica del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 en la pared intestinal sin ejercer casi efecto sobre el CYP3A4 hepático, y da lugar a un aumento en la concentración de varios medicamentos. La magnitud de la interacción, en ocasiones, es tan grande que puede alcanzarse un aumento de cinco veces en la absorción oral de un fármaco (Bailey y col., 1998).

El mecanismo de esta interacción parece incluso más complicado, ya que en el intestino delgado humano, CYP3A4 y la glicoproteína P (GP) forman un sistema acoplado para reducir la exposición a xenotóxicos. Las moléculas de fármaco que «escapan» de la primera extracción por los enzimas CYP3A4 intestinales y son absorbidas por las células epiteliales pueden ser excretadas nuevamente a la luz intestinal por GP, que está localizada en el borde en cepillo de la pared intestinal y también transporta sustratos de CYP3A4, re-exponiéndolas al metabolismo de la pared intestinal varias veces (Kane y Lipsky, 2000).

Esta interacción puede ser clínicamente relevante sobre todo en fármacos de índice terapéutico estrecho, pacientes ancianos o con insuficiencia hepática (Bailey y col., 1998) y existe la posibilidad de que aparezcan interacciones graves que afectan a múltiples sistemas. Así, cisapride, terfenadina, astemizol o pimozide pueden producir una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y *torsade de pointes*, pero si se administra con un inhibidor de CYP3A4 como es el zumo de pomelo, este efecto puede producirse con mucha mayor probabilidad (Dresser y col., 2000). Otras interacciones graves pueden producirse al administrar pomelo con estatinas ya que aumenta el riesgo de rabdomiolisis que está descrito para estos medicamentos (Lilja y col., 1998).

Contaminantes

Los contaminantes, considerados en un sentido amplio, serían todas aquellas sustancias que pueden encontrarse en alimentos de

forma involuntaria o accidental, sin proporcionarles ventaja alguna (siendo en ocasiones perjudiciales para el organismo que los ingiere).

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos, como los benzopirenos, son compuestos que se producen como consecuencia de una combustión incompleta y por tanto, se pueden encontrar en la superficie de alimentos cocinados a la brasa, productos ahumados e, incluso, en el humo del tabaco. Estos compuestos, al ingerirse, inducen las reacciones de oxidación y glucuronidación, acelerando el metabolismo de ciertos fármacos (Mariné y col., 1993).

II.2.2.5. *Excreción*

La gran mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles y para que puedan ser eliminados deben encontrarse en forma ionizada al pH de la orina. Por tanto, variaciones en el pH de la orina pueden provocar modificaciones en la eliminación de fármacos por esta vía.

Los alimentos pueden influir también a este nivel, modificando el pH de la orina. Existen alimentos y medicamentos acidificantes y alcalinizantes de la orina, dependiendo de la acidez o de la basicidad de las cenizas del alimento (es decir, de su composición en materia mineral). Una dieta rica en proteínas produce una orina ácida, que aumenta la velocidad de excreción de fármacos catiónicos tales como amitriptilina. Una dieta rica en proteínas también aumenta el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular mediada por la liberación de glucagón (Lourenço, 2001).

Otro tipo de interacción a este nivel consiste en un efecto competitivo en la reabsorción tubular. En concreto, son importantes las interacciones que se pueden producir entre la sal (NaCl) y las sales de litio. El consumo de alimentos con abundante sal puede dar lugar a una disminución del efecto farmacológico, ya que el sodio facilita la eliminación urinaria de las sales de litio porque se establece una inhibición competitiva para la reabsorción. Por ello, deben evitarse las oscilaciones bruscas en la ingesta de sal, una vez establecida la

dosis de fármaco eficaz, durante un tratamiento con sales de litio (Mariné y col., 1993).

II.2.3. Interacciones farmacodinámicas

Estas interacciones producen cambios en la respuesta del paciente a una combinación fármaco-nutriente, sin modificación en la farmacocinética del medicamento o la biodisponibilidad del nutriente (Lourenço, 2001). La interacción puede producirse en receptores farmacológicos o por sinergias funcionales y por alteración en los sistemas de transporte celulares. Pueden ser agonistas (cuando se potencia la acción) o antagonistas (cuando se disminuye o inhibe la acción). También, el estado nutricional ejerce una función significativa en la farmacodinamia de los medicamentos (Thomas, 1995).

Este tipo de interacciones es poco frecuente, ya que por su propia naturaleza los medicamentos y los alimentos tienen destinos y finalidades diferentes en el organismo. Sin embargo, existen algunas interacciones relevantes muy frecuentes como es el caso de la sal con los antihipertensivos, cuya ingesta conjunta produce un aumento en la presión arterial sistólica y diastólica (Chrysant y col., 2000).

Dentro del grupo de las interacciones fármaco-alimento de tipo farmacodinámico, sin duda una de las más importantes es la que se produce entre el alcohol (bebidas alcohólicas) y los fármacos que actúan a nivel de estimulación o depresión del sistema nervioso central (SNC). A continuación se describen algunas otras interacciones de este tipo:

- Regaliz y fármacos antihipertensivos y digitálicos. Un principio activo del regaliz, el ácido glicirretínico, es estructural y químicamente similar a la aldosterona y a la desoxicortisona.
- Vitaminas K y anticoagulantes cumarínicos.
- La vitamina E en dosis elevadas (mayores de 400 UI) y los ácidos grasos omega-3 contenidos en los aceites de pescado pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, aumentando el riesgo de sangrado. (Lourenço, 2001).

- Potasio y diuréticos natriuréticos (ahorradores de potasio), pueden provocar hiperpotasemia y riesgo de sufrir arritmias cardíacas.

Desde una perspectiva amplia, podrían incluirse también como interacciones farmacodinámicas los efectos de la asociación de arroz y tratamientos con fármacos astringentes, de alimentos ricos en fibra con laxantes, o de la ingestión de productos que contienen cafeína con ciertos analgésicos (San Miguel, 2003).

II.3. ACCIONES DE LOS FÁRMACOS SOBRE LOS NUTRIENTES (IMA)

Algunos fármacos pueden influir en la absorción y utilización de nutrientes. Como ejemplo representativo de este tipo de interacciones cabe citarse la que se produce entre los medicamentos antidepresivos de tipo IMAO (inhibidores del sistema enzimático de la monoamino-oxidasa) y las aminas contenidas en ciertos alimentos en el ámbito del metabolismo (Velasco y col., 1995).

Los medicamentos IMAO tienen en común su capacidad de bloquear la desaminación oxidativa de aminas biógenas tales como adrenalina y noradrenalina (catecolaminas), serotonina y dopamina. También inhiben la metabolización de aminas ingeridas con diversos alimentos sometidos a procesos de fermentación, como son tiramina e histamina. Como consecuencia de la interacción, aumenta la concentración de aminas presoras de acción directa produciendo crisis hipertensivas que pueden ser graves.

También se ha descrito una reacción en pacientes tratados con isoniazida que ingieren alimentos ricos en histamina con aparición de enrojecimiento facial y cefalea severa (Mariscal y col., 1999).

Antagonismo de vitaminas

Existen determinados medicamentos, independientemente de su efecto terapéutico, con efecto antagónico de las vitaminas que inducen hipovitaminosis como efecto adverso por diferentes mecanismos (Mariscal y col., 1999, Sandstrom, 2002)

- Folatos: Pirimetamina, triamtereno, trimetoprim, vincristina, fenobarbital, primidona, sulfasalazina y metotrexate.
- Tiamina (B₁): isoniazida, hidralazina, cicloserina, levodopa.
- Vitamina K: anticoagulantes orales.
- Piridoxina (B₆): isoniazida, alcohol, anticonceptivos orales, fenitoína, fenobarbital.
- Acido nicotínico: isoniazida.

Otros efectos diferentes sobre el estado nutricional pueden producirse durante la ingesta crónica de ciertos fármacos que puede derivar en una reducción de la ingesta de nutrientes y situación de anorexia. Por ejemplo, los antidepresivos, por efecto anticolinérgico, ocasionan sequedad de boca o sabor metálico, provocando una disminución de la ingesta alimentaria (Velasco y col., 1995). También, algunos antibióticos y fármacos de acción cardiovascular, en ocasiones, originan una pérdida de electrolitos, que se explica por efectos nefrotóxicos que interfieren con la reabsorción y secreción tubular (Mariscal y col., 1999). Otros procesos en los que también se altera la ingestión de alimentos son consecuencia de cambios en gusto y olfato, inducidos por algunos fármacos o la radioterapia (Esparza y Martínez, 1994).

III. DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE LAS INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y ALIMENTOS

La administración concomitante de medicamentos y alimentos puede dar lugar a interacciones que modifiquen los efectos de estos con una intensidad que puede ser leve o nula y en otros casos puede llegar a ser grave o incluso mortal (Chan, 2002). De esta información se deduce la gran importancia de que los profesionales sanitarios estén familiarizados con las interacciones entre medicamentos y alimentos con el objetivo de optimizar la efectividad y minimizar la toxicidad de los medicamentos, tal como han resaltado diferentes autores (Maka y Murphy, 2000; High, 2001; Schmidt y Dalhoff, 2002; Kirk, 1995). Para la diferenciación y diagnóstico de una interacción de este tipo, se manejan criterios análogos a los de identificación de reacciones adversas a medicamentos (Jiménez y col., 1999):

- Existe una asociación consistente entre la administración del medicamento, o de la combinación nutriente/medicamento y el resultado observado.
- Existe una razonable relación temporal.
- La asociación es mecanísticamente verosímil.

El conocimiento, cada vez mayor sobre los aspectos fisiológicos, nutricionales y farmacológicos hace cada vez más factible predecir y prevenir los efectos adversos que puede derivarse de las interacciones que se producen entre nutrientes y medicamentos (Esparza y Martínez, 1994). Sin embargo, es necesario tener en cuenta que las interacciones se producen en una situación real y no deben inducir al profesional sanitario a tratarlas sistemáticamente como contraindicaciones estrictas, sino a considerar la necesidad de su valoración individual en el paciente en relación tanto a la farmacoterapia como a la ingesta de alimentos. En este sentido, Fuhr en 2000 recomendó abandonar las combinaciones de medicamentos razonables desde un punto de vista terapéutico que produzcan un riesgo de interacción solamente cuando existan otras opciones que sean equivalentes terapéuticamente.

En primer lugar, es necesario realizar una cuidadosa historia clínica que incluya toda la información sobre la ingesta de alimentos, alcohol y plantas medicinales (Evans, 2000; Richardson, 2001; Rogers y col., 2001). Otro factor a considerar son los alimentos enriquecidos en micronutrientes, sobre cuyos problemas han llamado la atención recientemente algunos autores (Sandstrom, 2001).

Los grupos de población con un riesgo de interacciones especialmente elevado deben recibir especial atención, tal como sucede en los ancianos, mujeres embarazadas, etc. También los pacientes de unidades de larga estancia, que suelen ser principalmente ancianos y pacientes con enfermedades crónicas, deben ser monitorizados por profesionales adecuados (Lewis, 1995).

Uno de los aspectos más importantes que debe investigarse en este campo, consiste en establecer, a lo largo del día, los tiempos más convenientes de ingestión de medicamentos y alimentos, de manera que se eviten las interacciones perjudiciales y se potencien los efectos terapéuticos buscados.

Para evitar una interferencia en la absorción de medicamentos y minerales, se ha recomendado que los medicamentos orales sean administrados con el estómago vacío, una hora antes ó dos horas después de la ingesta. En el caso de medicamentos que produzcan molestias gástricas con el estómago vacío podría ingerirse una pequeña cantidad de hidratos de carbono refinados con una baja densidad de nutrientes (Murray y Healy, 1991). Además, en situaciones en las que se produce una interacción, tal como se ha observado en la administración simultánea de medicamentos y vitaminas, se ha recomendado realizar una suplementación adecuada de los nutrientes y un ajuste en la dosificación del medicamento (Schumann, 1999).

En la medida de lo posible, no es conveniente cambiar brusca-mente el tipo de dieta consumida habitualmente por las personas tratadas con medicamentos; por ejemplo, en el caso de administrar teofilina, pasar de dietas hiperproteicas a dietas hipoproteicas, o viceversa. Si se cambia la dieta, es conveniente determinar las concentraciones plasmáticas del medicamento cuando sea factible para apreciar posibles fluctuaciones. También puede afectar a la aparición de interacciones el cambio de una especialidad farmacéutica de liberación modificada por otra especialidad con el mismo principio activo (Schug y col., 2002).

Se han realizado investigaciones sobre los métodos de prevención de las interacciones entre medicamentos y alimentos (Garabedian-Ruffalo y col., 1988; Greenlaw, 1981; Couris y col., 2000; Driver y Helton, 1986; Magnus, 1994; Gauthier y col., 1997). Se ha señalado que el programa más adecuado combinaría un programa de información al paciente y un sistema de etiquetado para ayudar a que los profesionales sanitarios seleccionen los tiempos de administración más adecuados y aumente su atención sobre las interacciones potenciales (Gauthier y Malone, 1998).

Como indica Roe (1994), las interacciones pueden prevenirse, pero para ello es necesario un ejercicio de responsabilidad conjunta por parte del equipo de salud:

1. Médico. Debe conocer el riesgo y predecir los efectos adversos del fármaco y de sus combinaciones con alimentos. Igualmente, debe realizar la evaluación del estado nutricional y monitorizar el empleo de fármacos.

2. Enfermero/a. Debe conocer cuándo han de administrarse los fármacos con relación a la ingesta de alimentos.

3. Dietista. Tiene la responsabilidad específica de suministrar al resto del equipo sanitario las pautas dietéticas recomendables.

4. Farmacéutico. Su misión es instruir al paciente, asesorar al médico y elaborar las pautas de administración de fármacos, en relación con la pauta dietética, incluyendo suplementos de nutrientes.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ANDERSON KE, GREENBLATT DJ. (2002) Assessing and managing drug-nutrient interactions. *J Am Pharm Assoc (Wash)*; 42 (Suppl1):S28-9.
- (2) AU YEUNG SC, ENSOM MH. (2000) Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction?. *Ann Pharmacother*; 34: 896-905.
- (3) BAILEY DG, MALCOLM J, ARNOLD O, SPENCE JD. (1998) Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*; 46:101-10.
- (4) BROWN RO. (1999) Drug-Nutrient interactions. American Society of Consultant Pharmacists Annual Meeting Conference summary. (<http://www.medscape.com/medscape/CNO/1999/ASCP/ASCP-02.html>) (10/01/00)
- (5) CARDONA D. (1999) Interacción fármacos-alimentos. *Nutr Hosp* 14 (Suppl 2:129-40).
- (6) CHAN LN.(2002) Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 5:327-32.
- (7) CHAN LN. (2001) Drug-nutrient interactions in transplant recipients. *J Par Enter Nutr*; 25:132-41.
- (8) COOK MC, TAREN DL. (1990) Nutritional implications of medication use and misuse in elderly. *J Fla Med Assoc*; 77:606-13.
- (9) COURIS RR, TATARONIS GR, BOOTH SL, DALLAL GE, BLUMBERG JB, DWYER JT. (2000). Development of a self-assessment instrument to determine daily intake and variability of dietary vitamin K. *J Am Coll Nutr*; 19:801-7.
- (10) COURIS RR, TATARONIS GR, DALLAL GE, BLUMBERG JB Y DWYER JT. (2000) Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin K drug nutrient interactions. *J Am Coll Nutr*; 19:439-45.
- (11) CHRYSANT SG, WEDER AB, McCARRON, ET AL. (2000) Effects of isradipine or enalapril on blood pressure in salt-sensitive hypertensives during low and high dietary salt intake. *Am J Hypertens*; 13:1180-8.
- (12) DAKOVIC-SVAJICER K. (2002) Food and drugs. *Med Pregl*; 55:5-12.
- (13) DE COS MA. (1997) Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez J. Farmacología Humana. Ed. Masson 3ª edición. Barcelona: 165-76.
- (14) DRABANT S, KLEBOVICH I, GACHALYI B, RENCZES G, FARSANG C. (1998) Role of food interaction pharmacokinetic studies in drug development. Food inte-

- reaction studies of theophylline and nifedipine retard and buspirone tablets. *Acta Pharm Hung*; 68:294-306.
- (15) DRESSER GK, BAILEY DG, CARRUTHERS SG.(2000) Grapefruit juice-felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*; 68:28-34.
 - (16) DRESSER GK, SPENCE JD, BAILEY DG (2000). Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*; 38:41-57.
 - (17) DRIVER PS, HELTON C. (1986) Drug-food interaction information: a file card for patient education. *Hosp Pharm*; 21:876-8.
 - (18) ESPARZA ML, MARTÍNEZ A. (1994) Interacciones entre fármacos y nutrición. En: Medicamentos y nutrición en terapéutica. Ed. Universidad de Navarra. Pamplona.
 - (19) EVANS AM. (2000) Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs. *Ther Drug Monit*; 22:131-6
 - (20) EVANS V. (2000) Herbs and the brain: friend or foe? The effects of ginkgo and garlic on warfarine use. *J Neurosci Nurs*; 32:229-32.
 - (21) FUHR U. (2000) Clinically significant new interactions. *Med Klin*; 95:18-22.
 - (22) GARABEDIAN-RUFFALO SM, SYRJA-FARBER M, LANIUS PM, PLUCINSKI A. (1988) Monitoring of drug-drug and drug-food interactions. *Am J Hosp Pharm*; 45:1530-4.
 - (23) GAUTHIER I, MALONE M. (1998) Drug-food interactions in hospitalised patients Methods of prevention. *Drug Saf*; 18:383-93.
 - (24) GAUTHIER I, MALONE M, LESAR TS, ARONOVITCH S. (1997) Comparison of programs for preventing drug-nutrient interactions in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*; 54:405-11.
 - (25) GOHO C. (2001) Oral midazolam-grapefruit juice drug interaction. *Pediatr Dent*; 23:365-6.
 - (26) GREENLAW CW. (1981) Evaluation of a computerized drug interaction screening system. *Am J Hosp Pharm*; 38:517-21.
 - (27) HIGH KP. (2001) Nutritional strategies to boost immunity and prevent infections in elderly individuals. *Clin Infect Dis*; 33:1892-900.
 - (28) Jiménez NV, Merino M, Ordovás JP, Casabó V. (1999) Interacciones entre medicamentos y alimentos: bases farmacoterapéuticas. 1.^a ed. Ed. Nutricia. Madrid.
 - (29) KANE GC, LIPSKY JJ.(2000) Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc*; 75:933-42.
 - (30) KIRK JK. (1995) Significant drug-nutrient interactions. *Am Fam Physician*; 51:1175-82.
 - (31) LAITINEN K, PATRONENE A, HARJU P, *et al.* (2000) Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone*; 27:293-6.
 - (32) LASHERAS B. (2003) Bases farmacológicas de las interacciones entre fármacos y nutrientes. En: Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria. Ed. Díaz de Santos. Madrid.
 - (33) LASSWELL AB, DEFORGE BR, SOBAL J, MUNCIE HL JR, MICHOCKI R. (1995) Family medicine residents knowledge and attitudes about nutrient interactions. *J Am Coll Nutr*; 14:137-43.

- (34) LEWIS CW, FRONGILLO EA JR, ROE DA. (1995) Drug-nutrient interactions in three long-term-care facilities. *J Am Diet Assoc*; 95:309-15.
- (35) LILJA JJ, KIVISTO KT, NEUVONEN PJ. (1998) Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-Coa reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*; 64:477-83.
- (36) LILJA JJ, KIVISTO KT, BACKMAN JT, LAMBERG TS, NEUVONEN PJ. (1998) Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin Pharmacol Ther*; 64:655-60.
- (37) LOURENÇO R. (2001) Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. *Clinical Nutrition*; 20:187-193.
- (38) MAGNUS MH. (1994) Difficulties in assessing drug/food interactions from chart audit in an elderly Barbadian sample group. *J Nutr Elder*; 14:33-43.
- (39) MAKI DA, MURPHY LK (2000). Drug-nutrient interactions: a review. *AACN Clin Issues* 2000; 11:580-9.
- (40) MARINÉ A, VIDAL MC, CODONY R. (1993) Interacciones entre fármacos y alimentos. En: Nutrición y dietética. Aspectos sanitarios. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Volumen 2):902-57.
- (41) MARISCAL O, VARGAS E, MORENO A. (1999) Nutrición y fármacos en el anciano. En: Rivera JM, Gil P. Alimentación, nutrición y salud en el anciano. Editores Médicos. Madrid.
- (42) MARTIN J. (2001) Cytochrome P450 drug interactions: are they clinically relevant?. *Aust Prescr*; 24:10-2.
- (43) MONTORO JB, SALGADO A. (1999) Interacciones fármacos-alimentos. Ed. Rubes Editorial. Barcelona.
- (44) MURRAY JJ, HEALY MD. (1991) Drug-mineral interactions: a new responsibility for the hospital dietitian. *J Am Diet Assoc*; 91:66-70.
- (45) NEUHOFEL AL, WILTON JH, VICTORY JM, HEJMANOWSK LG, AMSDEN GW.(2002) Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction. *J Clin Pharmacol*; 42:461-6.
- (46) RICHARDSON MA. (2001) Biopharmacologic and herbal therapies for cancer: research update from NCCAM. *J Nutr*; 131:3037S-40S.
- (47) ROE DA. (1994) Medications and nutrition in the elderly. *Prim Care*; 21:135-47.
- (48) ROGERS EA, GOUGH JE, BREWER KL. (2001) Are emergency department patients at risk for herb-drug interactions? *Acad Emerg Med*; 8:932-4.
- (49) SAN MIGUEL MT. (2003) Interacciones entre medicamentos y alimentos en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas en España. Tesis doctoral. Universidad de Navarra.
- (50) SAN MIGUEL MT, VARGAS E. (2002) Fármacos y nutrición. En: Manual de alimentación y nutrición en el anciano. Ed. Scm. Madrid.
- (51) SANDSTROM B. (2001) Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr*; 85:S181-5.
- (52) SCHMIDT LE, DALHOFF K. (2002) Food-drug interactions. *Drugs*; 62:1481-502.
- (53) SCHUG BS, BRENDEL E, WOLF D, WONNEMANN M, WARGENAU M, BLUME HH. (2002) Formulation-dependent food effects demonstrated for nifedipino

- modified-release preparations marketed in the European Union. *Eur J Pharm Sci*; 15:279-85.
- (54) SCHUMANN K. (1999) Interactions between drugs and vitamins at advanced age. *Int J Vitam Nutr Res*; 69:173-8.
- (55) SELF TH, CHRISMAN CR, BACIEWICZ AM, BRONZE MS.(1999) Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci*; 317:304-11.
- (56) SINGH BN. (1999) Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*; 37:213-55.
- (57) THOMAS JA. (1995) Drug-nutrient interactions. *Nutr Rev*; 53:271-82.
- (58) TURTON-WEEKS SM, BARONE GW, GURLEY BJ, KETEL BL, LIGHTFOOT ML Y ABUL-EZZ SR.(2001) St John's Wort: A hidden risk for transplant patients. *Progr Transp*; 11:116-20.
- (59) VELASCO JJ, URBISTONDO MD, CENARRUZABEITIA E, MARTÍNEZ JA.(1995) Efectos secundarios del tratamiento farmacológico sobre el estado nutricional de pacientes ingresados en un hospital psiquiátrico. *Farm Hosp*; 17:303-11.
- (60) WALLACE AW, AMSDEN GW. (2002) Is it really OK to take this with food? Old interactions with a new twist. *J Clin Pharmacol*; 42:437-43.
- (61) WELLING PG. (1996) Effects of food on drug absorption. *Ann Rev Nutr*; 16:383-415.
- (62) WILLIAMS L, DAVIS JA, LOWENTHAL DT. (1993) The influence of food on the absorption and metabolism of drugs. *Med Clin North Am*; 77:815-29.
- (63) WOLFGANG GH, JOHNSON DE. (2002) Web resources for drug toxicity. *Toxicology*; 173:67-74.
- (64) YAMREUDEEWONG W, HENANN NE, FAZIO A, LOWER DL, CASSIDY TG. (1995) Drug-food interactions in clinical practice. *J Fam Prac*; 40:376-84.