

# Interacciones alimento/medicamento

**San Miguel Samano MT.** Jefe de Servicio. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid.

**Sánchez Méndez JL.** Médico Jefe de Sección. Servicio de farmacología Clínica Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

## 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.

Estas 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.

## ABSTRACT

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.

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

**KEY WORDS:** pharmacologic interactions, interactions drugs – foods

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 3-12*

## Introducción

La medicina actual ha alcanzado niveles muy avanzados, tanto en el diagnóstico como en la terapéutica; sin embargo, tan importante como desarrollar fármacos cada vez más seguros y eficaces, es la correcta utilización de las posibilidades terapéuticas ya existentes.

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<sup>(1)</sup>.

Las interacciones entre medicamentos y alimentos no se detectan con tanta facilidad como las interacciones entre unos medicamentos y otros, sin embargo, su frecuencia potencial es mucho mayor, ya que los alimentos son, con gran diferencia, la sustancia que más se asocia con la administración de medicamentos. Sin embargo, en la práctica, las interacciones entre fármacos y alimentos son pasadas por alto con frecuencia y, en algunos casos, no son detectadas hasta que ocurren efectos adversos graves. Se han señalado como factores que potencialmen-

te contribuyen a esta falta de atención a la ausencia de una definición y clasificación de las interacciones entre medicamentos y alimentos universalmente aceptada, las dificultades de los médicos para interpretar la abundante información publicada y la falta de aplicación práctica de los conocimientos sobre interacciones en los pacientes<sup>(2)</sup>. Como consecuencia, para evitar estas interacciones, se ha reconocido la importancia de que los profesionales sanitarios dispongan de una información suficiente sobre interacciones entre medicamentos y alimentos para facilitar que el paciente conozca como debe tomar los medicamentos en relación con las comidas.

El objetivo de este trabajo es describir las interacciones entre alimentos y medicamentos con la finalidad de que su uso simultáneo sea correcto y ambos cumplan sus objetivos.

Una interacción entre un nutriente y un alimento puede definirse como:

- La modificación de los efectos de los nutrientes 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 nutriente cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.

Las eventuales interacciones que puedan ocurrir entre alimentos y medicamentos se pueden traducir en la aparición de efectos inesperados y, aunque en ocasiones pueda haber algún beneficio, el término “interacción” generalmente se asocia a un efecto con potencial relevancia clínica negativa.

Los efectos producidos por este tipo de interacciones pueden ser muy diversos en su tipo e intensidad y van, desde aparentes infradosificaciones debidas a la presencia de alimentos que retardan o inhiben la absorción o la acción de fármacos, hasta, por el contrario, interacciones causadas por fármacos que afectan a la biodisponibilidad o a la utilización de nutrientes<sup>(3)</sup>. Una interacción se considera clínicamente relevante cuando la actividad terapéutica y/o toxicidad de un fármaco se modifica de tal manera que se necesite un reajuste en la posología del medicamento u otra intervención médica al provocar reacciones adversas o una falta de eficacia importante.

La importancia de una interacción depende de varios factores, unos relativos a los fármacos en cuestión y otros a la propia enfermedad en tratamiento. Los medicamentos que con mayor frecuencia pueden ser objeto de interacciones con alimentos con posibles manifestaciones clínicas importantes son:

- Fármacos con un margen terapéutico estrecho, es decir, cuya dosis terapéutica es próxima a la dosis tóxica, ya que existiría el riesgo de posibles efectos tóxicos, tales como warfarina, fenitoína, hipoglucemiantes orales, antihipertensivos, digoxina, contraceptivos orales, litio.
- Aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto, lo cual es particularmente importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco.
- 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 durante el tratamiento no se mantienen unos niveles plasmáticos por encima de una concentración mínima inhibitoria.

Del mismo modo que en las interacciones entre medicamentos, el uso de varios medicamentos aumenta el potencial de interacciones entre medicamentos y

nutrientes. La interacción con alimentos no siempre es igual dentro del mismo grupo terapéutico, ya que pueden tener unas características químicas totalmente diferentes, lo que es un factor importante en el potencial para interactuar. Además, un medicamento puede interactuar con distintos sustratos, incluso por mecanismos diferentes, dando lugar a múltiples interacciones, este es el caso de isoniazida, que inhibe el metabolismo de varios medicamentos y nutrientes. También la formulación del medicamento puede ejercer una influencia clínicamente relevante, este es el caso de formulaciones de liberación modificada que pueden tener un perfil de interacciones distinto a las de liberación normal con el mismo principio activo.

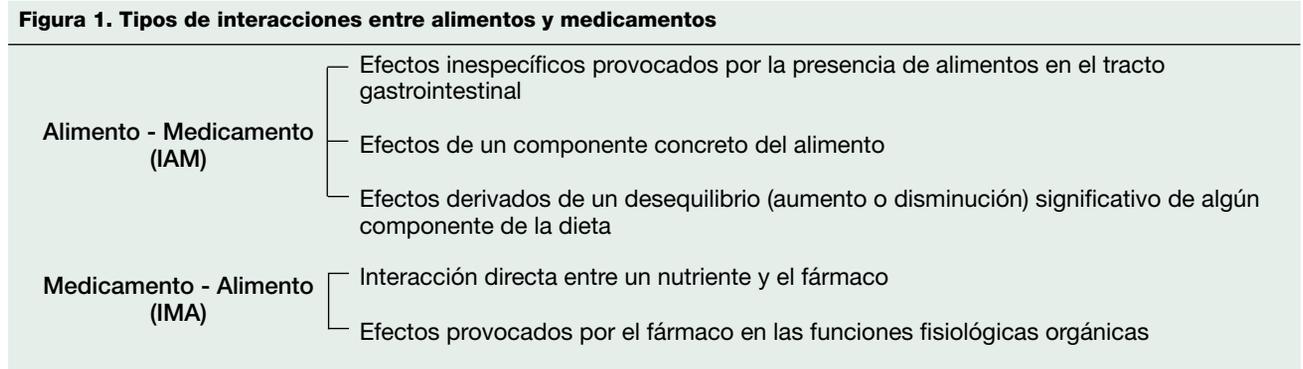
Los alimentos en su cantidad y composición, así como el momento en el que se ingieren con respecto a la toma de los medicamentos, también puede influir en la aparición de interacciones. A menos que se especifique de otro modo, el término ayuno se considera como la ausencia de ingesta de alimentos durante al menos 1 hora antes y 2 horas después de la toma del medicamento<sup>(4)</sup>.

En cuanto a la enfermedad, si esta es grave, mayor significación tendrá una interacción que reduzca la acción del fármaco.

Además, la incidencia y la magnitud de una determinada interacción entre un nutriente y un alimento presentan 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<sup>(5)</sup> y de diferencias interindividuales tales como la cantidad de enzimas metabólicas, por ejemplo CYP 3A4 en los tejidos<sup>(6)</sup>.

## Tipos de interacciones

Existen diversos criterios para clasificar las interacciones entre alimentos y medicamentos. Una primera clasificación se puede establecer en función de cuál de ambos sustratos es el que ve modificado su comportamiento por la presencia de otro (figura 1)



Al respecto caben dos posibilidades:

- Interacciones de los alimentos sobre los medicamentos (IAM)
- Interacciones de los medicamentos sobre los alimentos (IMA)

## Interacciones de los alimentos sobre los medicamentos (IAM)

Los alimentos, debido a su ingestión conjunta con medicamentos o a un estado de desnutrición o malnutrición por parte del paciente (factor que influye en la respuesta de los medicamentos que toma), pueden alterar el comportamiento del medicamento, es decir, alterar su actividad terapéutica, que puede verse aumentada, disminuida, retardada o incluso cualitativamente alterada.

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.

## Interacciones de los medicamentos sobre los alimentos (IMA)

Cuando los medicamentos pueden modificar la utilización normal de los nutrientes y, por tanto, las consecuencias serían de tipo nutricional debido 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<sup>(3)</sup>. Un ejemplo muy conocido de este tipo de interacciones es la deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>, que se puede producir con un tratamiento prolongado con el tuberculostático isoniazida.

Desde otra perspectiva, y por analogía con las interacciones entre medicamentos (medicamento-medicamento), las interacciones entre alimentos y medicamentos se pueden subdividir de acuerdo con su mecanismo en tres tipos: interacciones fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

### 1. Interacciones físico-químicas

Se deben a fenómenos de tipo físico-químico exclusivamente y, por tanto, se producen sin necesidad de que intervengan 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 que se absorbe. Pueden producirse por distintos mecanismos, que se describen a continuación:

#### 1.a) *Complexación o formación de precipitados insolubles con algún componente del alimento (cationes, proteínas, fosfatos, fitatos, taninos, fibra,...):*

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.

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 encuentran 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<sup>(7)</sup>. Por ejemplo, una interacción de este tipo se ha observado durante la administración conjunta de ciprofloxacino con zumo de naranja enriquecido con calcio y también se reduce la absorción de norfloxacino.

#### 1.b) *Adsorción del medicamento a un componente de la dieta o viceversa.*

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.

#### 1.c) *Aumento de la solubilidad del fármaco 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 gastrointestinales como son las sales biliares, las cuales pueden facilitar la disolución de medicamentos liposolubles y su absorción posterior<sup>(3)</sup>, como es el caso de griseofulvina y halofantrina.

#### 1.c) *Interacciones causadas por modificaciones del pH gastrointestinal.*

Los problemas pueden derivarse de alteraciones en la estabilidad de los fármacos a pH ácido o de posibles variaciones en el grado de disociación que afectarán a fármacos o nutrientes que puedan absorberse en el estómago.

Así, 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.

1.d) *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<sup>3+</sup> en Fe<sup>2+</sup> favoreciendo, por tanto, su absorción.

**2. Interacciones farmacocinéticas**

En este tipo de interacciones, el alimento modifica la farmacocinética normal del medicamento, de forma que provoca una modificación en la concentración del fármaco en el organismo y, como consecuencia, en sus lugares de acción, que puede afectar a su actividad terapéutica, aumentándola o disminuyéndola, o simplemente retrasándola según los casos, ya que la biodisponibilidad y el efecto muestran buena correlación en muchos medicamentos.

La biodisponibilidad depende de la absorción 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<sup>(4)</sup>. 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.

2.a) *Liberación*

La velocidad de disgregación de un fármaco depende de condiciones fisiológicas tales como pH, motilidad y secreciones gastrointestinales, las cuales pueden afectarse por la presencia de alimentos.

2.b) *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. Los alimentos pueden actuar a diferentes niveles:

- Retrasando el vaciado gástrico
- Aumentando la motilidad intestinal
- Estimulando las secreciones gastrointestinales
- Modificando el aclaramiento presistémico de los fármacos a nivel hepático.

Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, o en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. En el primer caso cambiará la concentración máxima (C<sub>max</sub>), 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.

La absorción es indudablemente el aspecto más estudiado y más frecuente en las interacciones farmacocinéticas. Sin embargo, la importancia clínica es en conjunto escasa, salvo algunas excepciones. 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%<sup>(8)</sup> y efectos similares se producen para otros bifosfonatos. 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.

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<sup>(5)</sup>.

2.c) *Distribución*

Una vez que el fármaco se encuentra en la circulación general, éste debe llegar a sus lugares de acción, metabolización y excreción. Los mecanismos de interacción pueden ser de dos tipos:

- a) desplazamiento del fármaco por un nutriente en su unión a proteínas plasmáticas
- b) déficit de proteínas plasmáticas por una alimentación inadecuada

En ambos casos, el resultado de la interacción es un aumento de la actividad del fármaco, pues habrá mayor cantidad de fármaco libre, que es el que puede ejercer el efecto.

2.d) *Metabolismo*

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

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

Aunque el hígado es el principal órgano en el que tiene lugar el metabolismo, estas 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, 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.

Las interacciones entre fármacos y alimentos a nivel de metabolización de los primeros puede explicarse porque:

- Los alimentos aportan sustratos necesarios para las reacciones de conjugación
- Los alimentos pueden provocar inducción o inhibición de los sistemas enzimáticos
- Los alimentos producen cambios en el flujo de sangre esplénico-hepático.

Las interacciones por alteraciones en el metabolismo son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica.

El efecto de los inductores enzimáticos es que disminuyen la semivida plasmática de los fármacos que se metabolizan por este sistema, lo que puede conducir a un menor efecto terapéutico del fármaco o a una menor duración del mismo (figura 2). El zumo de pomelo representa uno de los ejemplos más significativos de las interacciones alimento-medicamento. Inhibe la actividad metabólica del isoenzima 3A4 del citocromo P450 en la pared intestinal y activa la glicoproteína P (P-gp), que está localizada en el borde en cepillo de la pared intestinal y también transporta sustratos de CYP3A4 dando 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.

Esta interacción puede ser clínicamente relevante, sobre todo en fármacos de índice terapéutico estrecho, pacientes ancianos o con insuficiencia hepática<sup>(9)</sup>. Así, al administrar pomelo con estatinas (cerivastatina), aumenta el riesgo de rabdomiolisis que está descrito para estos medicamentos.

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<sup>(10)</sup>.

### 2.e) Excreción

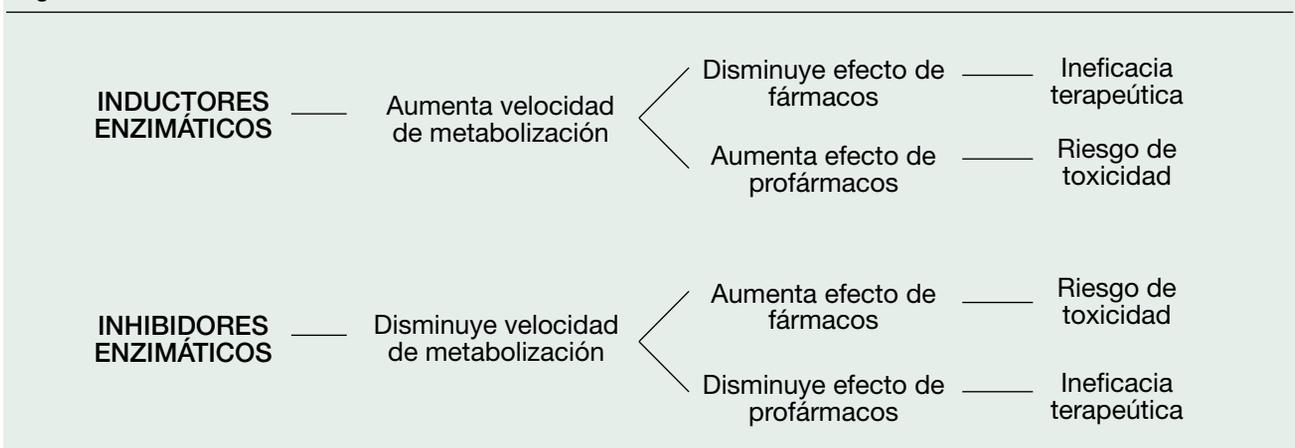
Para que los medicamentos puedan ser eliminados por vía renal deben encontrarse en forma ionizada al pH de la orina. Los alimentos pueden influir también a este nivel modificando el pH de la orina y provocar alteraciones en la eliminación de fármacos por esta vía. Existen alimentos y medicamentos acidificantes 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<sup>(5)</sup>.

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<sup>(10)</sup>.

### 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.

**Figura 2. Posibles consecuencias de los alimentos en la metabolización de fármacos**



Por su mecanismo, 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).

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<sup>(11)</sup>.

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 (espironolactona) y digitálicos. Un principio activo del regaliz, el ácido glicirretínico, es estructural y químicamente similar a la aldosterona y a la desoxicortisona.
- Vitamina K y anticoagulantes cumarínicos como acenocumarol y warfarina. Los alimentos ricos en vitamina K, como verduras de hoja ancha (grellos, espinacas, coliflor, brécol, col, lechuga, nabos...) lentejas, aceite de girasol, judías, hígado de vaca, etc., pueden provocar una disminución de los efectos terapéuticos.
- 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.

- 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<sup>(12)</sup>.

### 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 antidepressivos de tipo IMAO (inhibidores del sistema enzimático de la monoaminoxidasa) y las aminas contenidas en ciertos alimentos en el ámbito del metabolismo.

Los medicamentos IMAO (ej. tranilcipromina, moclobemida) tienen en común su capacidad de bloquear la desaminación oxidativa de aminas biógenas tales como adrenalina y noradrenalina (catecolaminas), serotonina y dopamina, pero 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. Otros medicamentos incluyen a orlistat (con indicación en pérdida de peso), que por su actividad inhi-

**Tabla I. Interacciones entre medicamentos y alimentos clínicamente relevantes**

Medicamento	Alimento	Efecto de la interacción
Didanosina	Alimentos	Disminución absorción didanosina
Alendronato	Alimentos	Disminución absorción alendronato
Orlistat	Grasas	Disminución absorción grasas, vitaminas
Cerivastatina	Pomelo	Disminución metabolismo cerivastatina
Estrógenos	Pomelo	Disminución metabolismo estrógenos
Tranilcipromina	Tiramina (alimentos fermentados)	Aumento de aminas presoras
Diazepam	Alcohol	Aumento efecto sedante
Metronidazol	Alcohol	Reacción tipo disulfiram
Olanzapina	Alcohol	Aumento efecto sedante
Isoniazida	Vitamina B6	Deficiencia de vitamina K
Warfarina	Vitamina K	Disminución efecto de vitamina K
Antihipertensivos	Sodio, regaliz	Disminución efecto antihipertensivo
Ciclosporina	<i>Hypericum perforatum</i>	Aumento metabolismo de ciclosporina
Indinavir	<i>Hypericum perforatum</i>	Aumento metabolismo de indinavir

bidora de la lipasa intestinal puede interferir en la absorción de las vitaminas liposolubles.

### 1. 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 <sup>(13)</sup>

- Folatos: Pirimetamina, triamtereno, trimetoprim, vincristina, fenobarbital, primidona, sulfasalazina y metotrexate.
- Tiamina (B<sub>1</sub>): isoniazida, hidralazina, cicloserina, levodopa.
- Vitamina K: anticoagulantes orales.
- Piridoxina (B<sub>6</sub>): 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. 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. 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.

### 2. Interacciones con el alcohol

Aunque no puede considerarse, obviamente, al alcohol como un nutriente, las interacciones que se pueden derivar de la administración de medicamentos y el consumo de alcohol tienen en muchos casos unas consecuencias especialmente graves.

Las interacciones alcohol-fármacos que pueden presentarse podrían englobarse en dos grandes grupos:

- El alcohol actúa modificando el efecto del fármaco (IAM)
- El fármaco modifica la metabolización o el efecto tóxico del alcohol (IMA)

A su vez, las primeras pueden ser de tipo farmacodinámico, que comprenden básicamente las que afectan a fármacos que actúan sobre el SNC, o de tipo farmacocinético, que tienen como principal consecuencia la modificación de los procesos de absorción y metabolización de fármacos, con potenciación o disminución de sus efectos terapéuticos y/o secundarios.

Otro tipo de interacción alcohol-fármaco se produce como consecuencia del bloqueo de la metabolización del alcohol etílico por el enzima aldehído deshidrogenasa, con potenciación de sus efectos tóxicos, conocida como reacción tipo antabús o disulfiram. Es también una interacción especialmente grave, pues este bloqueo metabólico provoca sudoración, rubor en cara y cuello, náuseas, vómitos, dolor abdominal y cefalea. En casos graves, se puede llegar a una importante caída de la presión arterial y a alteraciones del ritmo cardíaco que pueden llevar a la muerte. No obstante, la citada interacción la presentan muchos otros fármacos, empleados en muy diversos tipos de tratamiento terapéutico ej. metronidazol e isoniazida.

### Situaciones especiales

Un caso particular de interacciones entre alimentos y medicamentos es el de la nutrición enteral. La nutrición enteral mediante sonda es la alimentación de elección para los pacientes que requieren nutrición artificial. La mayoría de estos pacientes, además necesita recibir tratamiento farmacológico concomitante, con el riesgo potencial de interacciones entre nutrientes y alimentos que pueden ser clínicamente relevantes. De hecho, durante la nutrición enteral, estas interacciones son más frecuentes que en los pacientes alimentados por vía oral, por lo que deberían ser reconocidas y prevenidas para optimizar los objetivos nutricionales y terapéuticos de eficacia y seguridad<sup>(14)</sup>.

Fármacos	Tipo de malabsorción
Orlistat, aceite mineral	Carotenos, vitaminas A, D, K
Antiácidos con aluminio	Fósforo, calcio, hierro, cobre, folatos
Cimetidina	Vitamina B12
Cloruro potásico	Vitamina B12
Colchicina	Global
Heparina	Vitamina D
Colestiramina, colestipol	Grasas, vitaminas A, D, K, B12, hierro y folatos
Diuréticos	Calcio, potasio, magnesio, zinc
Fenobarbital, difenilhidantoína, primidona	Calcio, folatos
Fenolftaleína	Vitamina D, calcio
Isoniazida	Vitamina B6
Metildopa	Vitamina B12, folatos
Metotrexato, trimetoprim/sulfametoxazol	Folato, grasa, calcio
Neomicina	Global
PAS	Grasa, vitamina B12, folatos
Penicilamina	Vitamina B6, zinc, cobre
Prednisona	Calcio
Tetraciclinas	Hierro

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. Sin embargo, la incidencia de interacciones entre fármacos y alimentos con significación clínica es mayor en la población anciana, debido a su elevado consumo de medicamentos, la mayor incidencia de incumplimiento y errores de medicación, los cambios fisiológicos que condicionan alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia y a que el estado nutricional de los ancianos con frecuencia no es óptimo<sup>(15)</sup>.

Los pacientes crónicos consumidores de múltiples medicamentos también tienen un alto riesgo de sufrir interacciones entre medicamentos y alimentos clínicamente relevantes. Este es el caso de los pacientes receptores de trasplantes, con hipertensión, insuficiencia cardíaca o diabetes<sup>(1)</sup>.

El potencial de inducir interacciones medicamentosas ha sido menos investigado para las plantas medicinales que para otros medicamentos. Sin embargo, una parte muy importante de la población consume plantas medicinales (En Estados Unidos se estima 30-40%) y, en la mayoría de los casos, sin prescripción médica<sup>(16)</sup>.

La planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que es empleada con gran frecuencia por pacientes con depresión, a pesar de que no ha demostrado eficacia en la depresión mayor, tiene actividad como inductor enzimático del metabolismo a través del citocromo P450 3A4, y ha dado lugar a interacciones con repercusiones graves con medicamentos tales como ciclosporina, indinavir y otros. La soja es otra planta que interacciona con determinados medicamentos como tamoxifeno (con actividad antiestrogénica en el tratamiento del cáncer de mama) o toremifeno, ya que contiene fitoestrógenos de estructura química flavonoide, principalmente la ipriflavona, que actúa como antagonista inhibidor de los isoenzimas CYP1A2 y CYP2C9. Otras plantas medicinales que han producido interacciones con medicamentos son suplementos de ajo, ginseng, efedra y ginkgo.

## Medidas de prevención

A lo largo de esta revisión, hemos comprobado que la administración concomitante de medicamentos y alimentos puede dar lugar a interacciones que modifiquen los efectos de estos con una intensidad que puede llegar a ser grave o, incluso, tener un desenlace mortal. 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 en los pacientes, tal como han resaltado diferentes autores<sup>(4,17,18)</sup>.

Para la diferenciación y diagnóstico de una interacción de este tipo, se manejan criterios análogos a los de identificación de reacciones adversas a medicamentos; es decir, se trata de responder a las siguientes cuestiones<sup>(19)</sup>:

- Existe una asociación consistente entre la administración del medicamento, o de la combinación nutriente/medicamento y el resultado adverso o no deseado, observado.
- Existe una razonable relación temporal entre la administración de la combinación nutriente/medicamento y el efecto adverso.
- La asociación es verosímil.

En primer lugar, es necesario realizar una cuidadosa historia clínica que incluya toda la información sobre la ingesta de medicamentos sin receta, alimentos, alcohol y plantas medicinales (dietas de pomelo, regaliz, adelgazantes...), ya que como han recordado algunos autores, la historia sobre las plantas medicinales generalmente no está incluida en la práctica clínica y los pacientes, habitualmente, no informan sobre este tema de manera espontánea<sup>(20)</sup>. Otro factor a considerar son los alimentos enriquecidos en micronutrientes, sobre cuyos problemas han llamado la atención recientemente algunos autores<sup>(13)</sup>.

Los grupos de población con un riesgo de interacciones especialmente elevado deben recibir especial atención, tal como sucede en los ancianos, bajo peso corporal, insuficiencia renal, mujeres embarazadas, etc. También los pacientes de unidades de larga estancia, que suelen ser principalmente ancianos y pacientes con enfermedades crónicas como cáncer, Sida o tratamiento con anti-coagulantes, deben ser monitorizados.

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar, en la medida de lo posible, las situaciones en las que este riesgo es mayor. Para ello, puede ser útil seguir las siguientes reglas prácticas<sup>(21)</sup>: Conocer bien las características de los fármacos que con más frecuencia producen interacción, en especial aquellos fármacos que más se utilizan.

- Considerar siempre la situación de aquellos órganos cuya enfermedad puede facilitar una interacción (insuficiencia renal e insuficiencia hepática).
- Reducir siempre al mínimo el número de medicamentos que deben administrarse
- Evitar las asociaciones que estén contraindicadas. Sustituir el fármaco desencadenante por otro del mismo grupo, pero con menos potencial interactivo (p. ej., cimetidina por ranitidina, famotidina o nizatidina).
- Observar cuidadosamente la acción terapéutica y tóxica cuando en un tratamiento se adicionen o se supriman fármacos. Considerar la posibilidad de una interacción cuando la respuesta del paciente no es la esperada (efecto tóxico y falta de respuesta).
- Medir los niveles de fármaco cuando se sospeche interacción y la concentración del fármaco objeto se pueda determinar (antiepilépticos, antiarítmicos e inmunodepresores).

Es necesario tener en cuenta que las interacciones entre medicamentos y alimentos se producen en una si-

tuación real y no deben inducir al profesional sanitario a tratarlas sistemáticamente como contraindicaciones estrictas, sino a su valoración individual en cada paciente en relación, tanto a la farmacoterapia, como a la ingesta de alimentos; pues, aunque la interacción se produzca, sólo en un porcentaje de casos, a priori no siempre identificables, se va a acompañar de consecuencias clínicamente relevantes, merecedoras de una intervención que, además, deberá ser temprana<sup>(21)</sup>. En este sentido, es recomendable 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.

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<sup>(18)</sup>. Uno de los aspectos más importantes para el propio interés y seguridad del enfermo, es aconsejarle bien sobre los tiempos más convenientes de ingestión de medicamentos en relación con las comidas, de manera que el horario y el tipo de alimentación favorezca al máximo la consecución del efecto terapéutico que se persigue con el tratamiento farmacológico prescrito. Además, cuando toma varios medicamentos, debe conocer cuales puede tomar juntos y cuales debe tomar solos.

Para evitar una interferencia en la absorción de medicamentos y minerales, se ha recomendado que los medicamentos orales implicados sean administrados junto con un vaso de agua 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<sup>(22)</sup>. 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<sup>(23)</sup>.

En la medida de lo posible, no es conveniente cambiar bruscamente 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.

Asimismo, en relación con la dieta puede ser necesario:

- Revisar la dieta del paciente, orientándole si fuese necesario sobre los alimentos que debe evitar.

- Implicar a los profesionales de la salud en el consejo dietético mediante la elaboración de hojas informativas sobre interacciones dietético-farmacológicas.
- Informar sobre la interferencia de la ingesta de alcohol con la toma de medicamentos.
- Vigilar el estado nutricional del paciente, teniendo en cuenta la posible depleción vitamínica (folatos, vitamina D, etc.)

Se han realizado investigaciones sobre los métodos de prevención de las interacciones entre medicamentos y alimentos. Se ha señalado que el programa más adecuado combinaría un sistema de información para ayudar a que los profesionales sanitarios seleccionen los tiempos de administración más adecuados y aumente su atención sobre las interacciones potenciales con un programa de información al paciente con instrucciones verbales, prospectos y etiquetas<sup>(18)</sup>.

Considerando la información anterior, las interacciones pueden prevenirse, pero para ello es necesario un ejercicio de responsabilidad conjunta por parte del equipo de salud:

- 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.
- Enfermero/a. Debe conocer cuándo han de administrarse los fármacos con relación a la ingesta de alimentos.
- Dietista. Tiene la responsabilidad específica de suministrar al resto del equipo sanitario las pautas dietéticas recomendables.
- 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.

Son de gran utilidad para el uso correcto del medicamento la ficha técnica y el prospecto, ya que contienen información completa sobre el medicamento, incluyendo sus interacciones y recomendaciones sobre su modo de administración en relación con la ingesta de alimentos<sup>(24,25)</sup>.

En el caso de presentarse una reacción adversa resultante de posibles interacciones entre alimentos y medicamentos de reciente comercialización (durante los primeros 5 años), se debe notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia, mediante las tarjetas amarillas a través de los Centros Regionales, existentes en cada Comunidad Autónoma.

En conclusión, 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.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Turton-Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML y Abul-Ezz SR. St John's Wort: A hidden risk for transplant patients. *Progr Transp* 2001;11:116-20.
2. Hansten PD. Drug interaction management. *Pharm World Sci* 2003;25:94-7.
3. Lasheras B. Bases farmacológicas de las interacciones entre fármacos y nutrientes. En: *Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria*. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 2003.
4. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002;62:1481-502.
5. Lourenço R. Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. *Clinical Nutrition* 2001;20:187-193.
6. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
7. Wallace AW, Amsden GW. Is it really OK to take this with food? Old interactions with a new twist. *J Clin Pharmacol* 2002;42:437-43.
8. Laitinen K, Patronene A, Harju P, et al. Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone* 2000;27:293-6.
9. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:101-10.
10. Mariné A, Vidal MC, Codony R. Interacciones entre fármacos y alimentos. En: *Nutrición y dietética*. Aspectos sanitarios. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 1993 (Volumen 2): 902-57.
11. Chrysant SG, Weder AB, McCarron, et al. Effects of isradipine or enalapril on blood pressure in salt-sensitive hypertensives during low and high dietary salt intake. *Am J Hypertens* 2000;13:1180-8.
12. San Miguel MT, Vargas E, Martínez JA. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. *An R Acad Nac Farm* 2004;70:147-79.
13. Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001;85:S181-5.
14. Panhilinan JM. How does warfarin interact with enteral nutrition?. *Medscape Pharmacists* 2008 (<http://www.medscape.com/viewarticle/581798>)
15. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370:185-91.
16. Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. *EJHP* 2008;14:17-8.
17. Maka DA, Murphy LK. Drug-nutrient interactions: a review. *AACN Clin Issues* 2000;11:580-9.
18. McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ, eds. Handbook of food-drug interactions. CRC press. Boca Raton, Florida 2003.
19. Jiménez NV, Merino M, Ordovás JP, Casabó V. *Interacciones entre medicamentos y alimentos: bases farmacoterapéuticas*. 1º ed. Ed. Nutricia. Madrid 1999.
20. Evans V. Herbs and the brain: friend or foe? The effects of ginkgo and garlic on warfarine use. *J Neurosci Nurs* 2000;32:229-32.
21. De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. Ed. Masson 3º edición. Barcelona 1997:165-76.
22. Murray JJ, Healy MD. Drug-mineral interactions: a new responsibility for the hospital dietitian. *J Am Diet Assoc* 1991;91:66-70.
23. Schumann K. Interactions between drugs and vitamins at advanced age. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:173-8.
24. San Miguel MT, Martínez JA, Vargas E. Food-drug interactions in the summary of product characteristics of proprietary medicinal products. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:77-83.
25. Ratain MJ, Cohen EE. The value meal: how to save \$1,700 per month or more on lapatinib. *J Clin Oncol* 2007;25:3397-8.