



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**Detección de interacciones fármaco-nutriente desde
la Atención Farmacéutica**

Autor: Sara Marañón Pujana

Fecha: 30/06/2020

Tutor: Miguel Vázquez Velasco

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	5
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
1. Principales nutrientes y alimentos causantes de interacciones	5
1.1 Zumos de frutas	5
1.2 Alcohol.....	6
1.3 Cafeína	9
1.4 Calcio	10
1.5 Sodio y potasio.....	10
1.6 Vitamina C	11
1.7 Fibra	11
2. Interacciones debidas al pH.....	12
3. Interacciones de medicamentos específicos	13
4. Medicamentos en presencia o ausencia de alimentos.....	14
5. Déficit de nutrientes debido a medicamentos	15
6. Cómo abordar estas interacciones desde la oficina de farmacia.....	15
6.1 Prevención	15
6.2 Detección y actuación.....	16
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Los fármacos y nutrientes pueden interactuar entre sí generando como consecuencia cambios en el efecto de ambos en el organismo. En algunos casos estas interacciones pueden tener repercusiones importantes en el estado del paciente, suponiendo, en ocasiones, un peligro para su salud, mientras que en otras ocasiones pueden ser beneficiosas. Los principales alimentos que han demostrado interacciones con fármacos son algunos zumos de frutas como el de pomelo y naranja, bebidas alcohólicas y ricas en cafeína, alimentos ricos en calcio como los lácteos, fuentes de vitamina C como la naranja y de vitamina K como el brocoli y alimentos que contienen tiramina. La fibra, grasa y proteínas presentes en los alimentos y la sal común empleada en las comidas también han demostrado interacciones con fármacos. Ciertos factores de los alimentos como su acidez o basicidad también puede causar cambios en los fármacos administrados, y a su vez los fármacos pueden causar deficiencias nutricionales que pueden ser relevantes en algunos tipos de pacientes. En ocasiones estas interacciones no son muy conocidas y tenidas en cuenta por los profesionales sanitarios, y es deber del farmacéutico conocerlas y ser capaz de prevenir y detectar efectos adversos en los pacientes debidos a ellas desde la práctica en la oficina de farmacia. Para ello se ha realizado esta investigación sobre el tema y se han recogido las principales interacciones relevantes en un folleto explicativo que podría ayudar a la prevención y detección de estos eventos con el fin de mejorar la salud de los pacientes.

PALABRAS CLAVE

Interacciones, fármacos, nutrientes, alimentos, atención farmacéutica

INTRODUCCIÓN

Una interacción farmacológica significa una modificación en la acción y/o efecto de un fármaco, ya sea en magnitud, duración o ambas, como consecuencia del uso previo, concomitante o posterior de otro fármaco, producto natural o alimento. En caso de alimentos con medicamentos, el consumo de un determinado nutriente puede generar una alteración en los efectos que tiene este fármaco sobre el organismo, lo que generalmente se traduce en una reducción de la eficacia del tratamiento, o la aparición de efectos adversos, resultando negativo para el paciente, aunque, en ocasiones, esta asociación puede ser beneficiosa, como se explicará más adelante. De igual forma puede ocurrir que un fármaco produzca una alteración en la biodisponibilidad de algún nutriente presente en los alimentos, siendo este último caso, en condiciones generales, menos relevante, pero muy a tener en cuenta en determinadas situaciones como malnutrición, tratamientos de larga duración o determinadas patologías.¹³

Interacciones farmacocinéticas

Afectan a la serie LADME: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción del nutriente o del fármaco. En la **Figura 1** se explican los principales tipos de interacciones farmacocinéticas y algún ejemplo de cada caso.

Interacciones farmacodinámicas

En este caso, el nutriente interactúa a nivel de la acción farmacológica del fármaco, pudiendo producirse efecto aditivo (los efectos del fármaco y nutriente se suman), sinergismo (el efecto resultante de la combinación es mayor que la suma de ambos efectos por separado) o antagonismo (el efecto final es menor que la suma de cada efecto por separado). En los primeros casos el efecto del fármaco podría ser excesivo e incluso producir efectos adversos, como ocurre con la alcohol y los fármacos depresores del SNC, y en el último caso se podría producir una

falta de efecto terapéutico, como en el caso de combinación de cafeína con benzodiacepinas. Estas interacciones suelen ser menos comunes, sin embargo, tienen especial importancia cuando derivan del consumo de alimentos funcionales o de nutracéuticos, pues estos contienen mayor cantidad de ingredientes bioactivos.

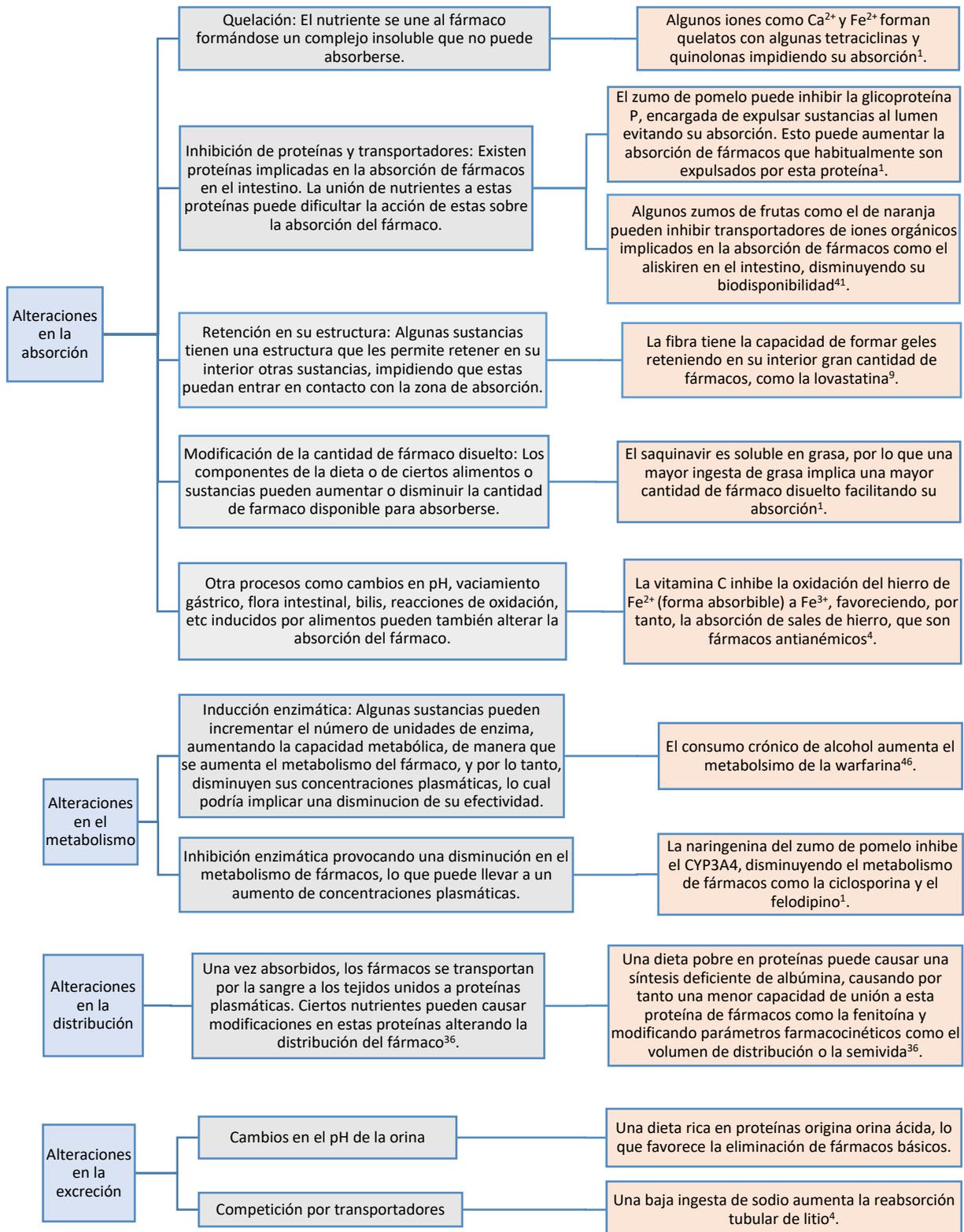


Figura 1. Interacciones farmacocinéticas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las interacciones fármaco-nutriente pueden ser relevantes y pueden prevenirse y detectarse desde la oficina de farmacia. Para ello nos planteamos los siguientes objetivos:

- 1.- Investigar y recopilar las interacciones fármaco-alimento más comunes y significativas, averiguar su impacto y las recomendaciones para prevenirlas, y describir el papel del farmacéutico en este proceso.
- 2.- Elaborar un folleto informativo recopilando las interacciones más comunes e importantes, como material de consulta útil para profesionales de salud, con el objetivo de facilitar este proceso de prevención y detección y mejorar la atención sanitaria a los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando plataformas como PubMed, Medline, Researchgate, AEMPS, OMS y artículos de distintos colegios oficiales de farmacéuticos. También se han empleado revistas científicas como “Lancet” o “British Journal of Clinical Pharmacology”, así como fichas técnicas de distintos medicamentos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. PRINCIPALES NUTRIENTES Y ALIMENTOS CAUSANTES DE INTERACCIONES

1.1 Zumos de frutas

Los flavonoides y los derivados cumarínicos son los componentes de los zumos de frutas que han provocado más interacciones documentadas, ya que inhiben la enzima CYP3A4, encargada del metabolismo de un gran número de fármacos y sustancias, y que se encuentra presente en los enterocitos, y en el hígado³, aunque diferentes estudios^{5,7} apuntan a que la enzima que inhiben estas sustancias es específicamente la del intestino. El resultado de la inhibición del citocromo es un aumento de las concentraciones plasmáticas de determinados fármacos que se metabolizan por esta vía. Kim y cols., analizaron distintos zumos y encontraron que los que poseen mayor capacidad de inhibir el CYP3A son, en este orden, los siguientes: pomelo > mora > uvas salvajes > granada > frambuesa⁴⁰. El zumo de pomelo ha sido el más ampliamente estudiado. Aunque existen zumos más o menos concentrados y se han estudiado interacciones con diversos volúmenes de zumo, los autores indican que un vaso de 200-250 ml de un zumo de pomelo de concentración media puede ser suficiente para provocar un cambio de biodisponibilidad significativo^{7,39,41}.

La administración de fármacos en pacientes que consumen zumo de pomelo requeriría una estricta monitorización, pues existe una amplia variabilidad interindividual, y sería importante controlarlo, ya que podrían surgir efectos adversos graves. Por tanto, en general se recomienda evitar esta fruta y su zumo en pacientes tratados con fármacos metabolizados por el citocromo³. El efecto del zumo de pomelo persiste por 72 horas, por lo que espaciar las tomas no es una medida de prevención, es preferible evitar incluirlo en la dieta⁵.

También se ha observado interacción de estos componentes bioactivos de zumos con varios subtipos del polipéptido transportador de aniones orgánicos presente en los enterocitos, se ha observado principalmente este mecanismo en el zumo de naranja y en el zumo de pomelo, atribuyéndose este efecto a la naringenina presente en el pomelo y la hisperidina presente en la naranja. También se observó este efecto en el zumo de manzana^{39,41}. El resultado de este mecanismo es una disminución en la biodisponibilidad de fármacos sustratos de esta proteína

transportadora. En estos estudios se hayaron resultados trabajando con volúmenes de 300, 600 y 1200 ml de zumo, por lo que esta interacción puede ser relevante especialmente en el caso del zumo de naranja, que es frecuentemente consumido en cantidades que podrían causar esta interacción en gran parte del mundo. Los autores recomiendan evitar la toma conjunta de zumos de frutas^{7,39,41} junto con los fármacos incluidos en la **tabla 1**, donde se muestran las interacciones más relevantes estudiadas entre fármacos y zumos de pomelo, naranja y manzana. El zumo de pomelo demostró actividad sobre CYP3A4 y sobre transportadores intestinales, mientras que la naranja y la manzana sólo mostraron actividad en transportadores intestinales. Los fármacos que se estudiaron en ambos zumos mostraron resultados similares en ambos casos, por ejemplo el celiprolol en pomelo y naranja, o el aliskiren en manzana y naranja, lo que nos lleva a pensar que el mecanismo de acción es el mismo.⁴¹

Tabla 1. Interacciones de fármacos con zumos de frutas		
Mecanismo	Fármacos	Observación
Zumo de pomelo		
Inhibición de CYP3A4	Antagonistas de calcio: felodipino, amlodipino, verapamilo, diltiazem	Se ha demostrado que el aumento de concentración plasmática de estos fármacos generada en esta interacción puede producir hipotensión severa ¹ .
	Ciclosporina	Ya que este fármaco tiene un margen terapéutico estrecho, el resultado de esta interacción puede dar lugar a un aumento de concentración del fármaco superior a este margen por lo que existe riesgo de toxicidad ³⁹ .
	Terfenadina	La administración conjunta produce un aumento del intervalo QT, siendo susceptible de arritmia ventricular ^{3,7} .
	Benzodiazepinas: midazolam y triazolam	Varios estudios demuestran que la administración conjunta produce un relevante aumento de la biodisponibilidad y, a su vez, un aumento del efecto farmacológico produciendo mayor somnolencia ³ .
	Saquinavir	Se ha observado un importante aumento de biodisponibilidad (entre 50 y 220%). Es un fármaco con una biodisponibilidad muy baja (4%), por lo que en este caso podría ser ventajosa esta interacción ³ .
	Atorvastatina, lovastatina, simvastatina	Se ha demostrado un aumento significativo de sus concentraciones séricas ³⁶ , y los dolores musculares pueden aparecer o aumentar como consecuencia de la interacción con zumo de pomelo ¹ .
Inhibición de OATP1A2	Acebutolol, celiprolol, talinolol	Disminución de la biodisponibilidad con respecto al placebo (agua) al 56% para el talinolol con 300 ml de zumo, y al 13% para el celiprolol con 600 ml de zumo ⁴¹ .
	Fexofenadina	Disminución de la biodisponibilidad hasta un 50% con respecto al placebo empleando 300 ml de zumo ⁴¹ .
Zumo de naranja		
Inhibición de OATP2B1/OATP1A2	Aliskiren Celiprolol Alendronato Atenolol Ciprofloxacino Fexofenadina	Se observó disminución de la biodisponibilidad hasta el 60% para el atenolol y 17% para el celiprolol con 600 ml de zumo, hasta el 28% para la fexofenadina con 1200 ml de zumo y hasta el 78% para el ciprofloxacino con 355 ml de zumo. Se observó una disminución significativa de la C _{max} y la AUC del aliskiren en un 80%, y en un 60% la del alendronato ⁴¹ .
Zumo de manzana		
Inhibición de OATP2B1/OATP1A2	Aliskiren Atenolol Fexofenadina	Se observó una disminución de la biodisponibilidad del aliskiren del 84% al consumirse junto con zumo de manzana y una disminución significativa de la AUC del atenolol y la fexofenadina ³⁹ .

1.2. Alcohol

El consumo de alcohol está muy normalizado en las sociedades occidentales, de forma que es frecuente que los pacientes no sean conscientes de las posibles interacciones que pueden darse debido a su consumo junto con medicamentos. Se realizó un estudio de prevalencia empleando historias clínicas de 581 pacientes en un hospital de Huelva. Los resultados indicaron que un

10% de los pacientes consumían alcohol junto con fármacos susceptibles de interactuar con él y se hallaban en riesgo de sufrir una interacción fármaco-alcohol. También se observó que el consejo médico a estos pacientes sobre el alcohol era poco frecuente⁴⁵.

Las interacciones entre fármacos y alcohol son de diversos tipos. Algunos fármacos como el ácido acetilsalicílico, ranitidina, metoclopramida, cisaprida y eritromicina pueden inhibir el metabolismo del etanol, o aumentar su absorción intestinal incrementando notablemente los efectos de esta sustancia⁴⁶. Además el alcohol puede potenciar los efectos adversos de ciertos medicamentos mediante diferentes mecanismos, esto depende, en gran medida, de si se trata de un consumo agudo o crónico. En la **tabla 2** se muestran las interacciones más frecuentes que pueden generar efectos adversos negativos.

El consumo agudo de etanol produce depresión del sistema nervioso central, hipotensión e hipoglucemia. Esto da lugar a un efecto aditivo con fármacos que producen estos efectos, en caso de un uso concomitante de ambos. Se pueden potenciar los efectos depresores en las benzodiazepinas, los opioides, los antihistamínicos y todos los psicodélicos. Un consumo agudo de alcohol en combinación con la administración de estos fármacos puede producir sedación excesiva, problemas de coordinación motora, mareos, dificultad respiratoria, etc⁴⁶. Los nuevos antihistamínicos (loratadina, cetirizina) no producen sedación, pero se asocian a un riesgo de hipotensión generando mareos, lo cual aumenta la probabilidad de desmayos y caídas, efecto que también se ve potenciado por el alcohol¹⁸.

También se puede potenciar el efecto hipotensor de fármacos antihipertensivos como los nitratos, en los que se ha visto que puede disminuirse la presión arterial hasta niveles peligrosos^{6,18}. Además el consumo agudo de alcohol tiene un efecto inhibitorio de la gluconeogénesis. Por ello, su consumo junto con tratamiento de insulinas o antidiabéticos orales puede potenciar la aparición de hipoglucemias, que son un efecto adverso común en estos medicamentos^{5,18}. Los pacientes diabéticos controlados no tienen que abstenerse del alcohol, pero se recomienda consumirlo con moderación y en presencia de alimentos⁴².

Otro aspecto a tener en cuenta es que muchas bebidas alcohólicas contienen altos niveles de azúcar, lo que favorece un aumento de la glucemia. Si es elevado de forma aguda o leve de forma crónica puede tener consecuencias negativas para la salud, especialmente en diabéticos.

Existe otra reacción importante que puede darse en consumos agudos de alcohol junto con ciertos fármacos, en este caso, relacionada con su metabolismo. El alcohol se metaboliza generando acetaldehído, que es una sustancia tóxica. Algunos fármacos inhiben la aldehído deshidrogenasa, enzima encargada de metabolizar esta sustancia, de forma que se produce una acumulación de acetaldehído provocando náuseas, enrojecimiento, dolor de cabeza, aumento de la presión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca, entre otras. Esta reacción puede desencadenarse con pequeñas cantidades de alcohol y puede suponer un riesgo importante, especialmente en pacientes con ciertas patologías como enfermedad arterial coronaria, pudiendo llegar a ser letal. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con estos fármacos sobre este efecto e indicarles evitar el consumo de alcohol. El disulfiram es un fármaco que produce estos efectos por lo que se utiliza para la deshabitación alcohólica, pero hay otros fármacos como el metronidazol que también producen esta interacción^{5,18,46}.

Hay otras enzimas implicadas en el metabolismo del alcohol que también pueden dar lugar a interacciones con fármacos. Cuando se consume alcohol de forma ocasional, el citocromo P450 metaboliza una parte de él, de manera que existe una competición entre el alcohol y el fármaco

por esta enzima, aumentando mucho la concentración plasmática de estos fármacos, pudiendo alcanzar niveles tóxicos. Dos o tres bebidas, el equivalente a 25-50 mL de etanol ingerido dependiendo de la bebida son suficientes para desencadenar esta interacción⁴⁶. Sin embargo, cuando se consume de forma crónica, se produce un proceso de inducción enzimática de modo que se generan más copias de la enzima, aumentando de esta forma el metabolismo de los fármacos, lo que resulta en una menor concentración plasmática, y por tanto, un menor efecto. La actividad de esta enzima varía según el individuo, por ello existe una variabilidad interindividual en la repercusión de esta interacción. Esto ocurre, por ejemplo, con la warfarina⁴⁶.

Puede incrementarse el riesgo de reacciones adversas a medicamentos como consecuencia de la combinación con alcohol en caso de tratamientos crónicos. Se ha demostrado que el alcohol aumenta el riesgo de daño hepático al generar radicales libres de oxígeno. Algunos fármacos dan lugar a metabolitos que son causantes de este mismo efecto, de manera que un uso combinado puede dar lugar al agotamiento de las reservas de glutatión, lo que aumenta la susceptibilidad de las células hepáticas al daño oxidativo. Algunos fármacos que producen este efecto son paracetamol e isoniazida¹⁸. Otro caso es el de las reacciones adversas gastrointestinales: El alcohol aumenta la producción de ácido en el estómago, por lo que al combinarse con fármacos que reducen la producción de mucosa gástrica, la cual ejerce un efecto protector contra el ácido, incrementa el riesgo de molestias gástricas, así como de úlceras gastrointestinales. Los fármacos que producen esta interacción son principalmente la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos, siendo este efecto más relevante en personas de edad avanzada o en tratamiento crónico con estos fármacos^{5,18,46}.

Dado que el consumo de cantidades moderadas de alcohol es algo normalizado dentro de nuestra sociedad, es importante recordar a los pacientes con tratamientos susceptibles de generar las interacciones citadas en este capítulo los peligros que suponen y desaconsejar el consumo de alcohol mientras dure el tratamiento³.

Tabla 2. Interacciones fármacos-alcohol	
Fármacos	Interacción
Ranitidina, metoclopramida, ácido acetilsalicílico, eritromicina	Pueden aumentar los efectos del alcohol al inhibir su metabolismo, o aumentar su absorción acelerando el vaciamiento gástrico ⁴⁶ .
Analgésicos AINEs: ácido acetilsalicílico, celecoxib, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno	Se incrementa el riesgo de daño gástrico y úlcera ^{5,18} . El efecto no se observa con bebidas de baja graduación (vino, cerveza) ⁹ .
Paracetamol, isoniazida, metotrexato	La inducción del citocromo producida por el consumo crónico de alcohol incrementa los niveles de metabolitos tóxicos de estos fármacos, aumentando el riesgo de toxicidad hepática ¹⁸ .
Warfarina, fenitoína, benzodiazepinas, propranolol	Competición por el CYP450 en caso de consumo agudo de alcohol resultando en niveles tóxicos del fármaco en sangre. Incremento del metabolismo de estos fármacos resultando en una disminución del efecto en caso de consumo crónico ^{46,18} .
Benzodiazepinas, antihistamínicos, opioides, barbitúricos ⁴⁶	Se produce sinergia al producir efectos depresivos del SNC: sedación, mareos, falta de coordinación ¹⁸ .
Nitroglicerina, isosorbida	Cambios en presión arterial, mareos y desmayos ⁴⁷ .
disulfiram, metronidazol, griseofulvina, isoniazida, nitrofurantoina, sulfametoxazol, nitroglicerina, clorpropamida, fenilbutazona ^{5,18} .	Reacción tipo disulfiram: mareos, vómitos, hipertensión, aumento de la frecuencia cardíaca.
clorpropamida, glipizida, glibencamida	Aumento del riesgo de hipoglucemia ¹⁸ .

1.3. Cafeína

La cafeína es un alcaloide del grupo de las xantinas que está presente en el té, café, cacao, cola y chocolate, principalmente, en cantidades suficientes para producir efectos farmacológicos significativos con un consumo normal de estos productos. Su mecanismo de acción se basa en la interacción con receptores adenosínicos como antagonista. Su principal efecto es la estimulación del sistema nervioso central, aunque también tiene acción diurética, ya que provoca un incremento en la eliminación de agua y solutos como sodio, calcio, magnesio, fosfato y cloro al aumentar la tasa de filtración glomerular y reducir la reabsorción tubular⁴⁸. También aumenta la liberación de ácido en el estómago, reduce la absorción de calcio y aumenta la presión arterial. Estos efectos pueden producir adición, sinergia o antagonismo con los efectos de otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, por ello se debe recomendar la moderación de ingesta de cafeína o, en caso de que aparezcan efectos adversos, desaconsejarla, en pacientes tratados con estos fármacos.

Tabla 3. Interacciones de alimentos con cafeína	
Interacciones farmacodinámicas	
Fármacos	Interacción
Benzodiazepinas: alprazolam, lorazepam, diazepam, zolpidem	La cafeína puede antagonizar sus efectos hipnóticos.
Estimulantes: metilfenidato, anfetaminas	Aumentan los episodios de nerviosismo, incremento de la frecuencia cardíaca y excitabilidad ^{5,6} .
Teofilina	Potenciación de los efectos adversos de la teofilina, ya que ambas pertenecen al grupo de las xantinas, y producen efectos similares ⁵ .
Paroxetina, amoxapina	se ha observado que la combinación puede provocar el síndrome serotoninérgico ⁵⁰ .
Interacciones debidas al CYP12A	
Clozapina, olanzapina, quetiapina	Aumentan las concentraciones plasmáticas del fármaco significativamente ²⁰ .
ISRS: fluoxetina, paroxetina y fluvocamina	Se ha observado que la fluvoxamina inhibe el metabolismo de la cafeína, y para dosis de 100-200 mg de cafeína aumenta su vida media en un 500%. Es decir, de 5 horas a 30 horas ²² .
Anticonceptivos orales	Estos fármacos retrasan la eliminación de cafeína en un 40%, por lo que las mujeres en tratamiento con ellos deben saber que los efectos serán mucho más prolongados, pudiendo causar ansiedad e insomnio ²³ .
Quinolonas: ciprofloxacino, norfloxacino, enoxacino.	Duplican las concentraciones séricas de cafeína generando taquicardia, insomnio, temblor e irritabilidad ⁴⁰ .
Otros: metoxaleno, ketoconazol, fluconazol, diltiazem.	Disminuyen considerablemente el metabolismo de la cafeína ^{23,50} .

En otros casos, incrementan las concentraciones plasmáticas de determinados fármacos y de la propia cafeína aumentando la probabilidad de la aparición de efectos adversos. Esto es debido a que esta molécula se metaboliza por la enzima CYP12A, que es también responsable del metabolismo de algunos fármacos, de manera que se produce una competición por la enzima, quedando menos cantidad de enzima disponible. Esto ocurre con fármacos psicodélicos como clozapina, olanzapina y quetiapina. El consumo de café está muy extendido en la población, por lo que es importante advertir de esta interacción a los pacientes que emplean psicodélicos²⁰. El aumento de la concentración plasmática de cafeína, además de generar efectos adversos, puede resultar importante en deportistas profesionales, en los que determinados niveles de cafeína en sangre podrían constituir dopaje. Si están en tratamiento con fármacos que producen estos efectos, debemos advertirlos²⁴.

La cafeína potencia el efecto analgésico de determinados fármacos como, por ejemplo, el paracetamol o la aspirina²³. Por ello muchos medicamentos contienen la combinación de

ambos, pero ello no implica que un mayor consumo sea siempre beneficioso y no se debe recomendar la ingesta de café pues contiene otras sustancias además de cafeína, no sabemos la dosis exacta de la misma, y además suele ir acompañado de azúcar o edulcorantes. Por lo tanto, este efecto debe aprovecharse siempre en las dosis formuladas y prescritas de cafeína.

La cafeína potencia el efecto hipertensor, por lo que se recomienda especial precaución cuando se trata de personas hipertensas y en el caso de combinación con fármacos que tengan este mismo efecto. Un buen ejemplo sería el descongestionante fenilpropanolamina. En personas hipertensas, existe el riesgo de crisis hipertensivas y hemorragias intracraneales. Hay que tener precaución en estos pacientes con fármacos antigripales EFP (especialidad farmacéutica publicitaria) que puedan contener principios activos con potencial efecto hipertensor, y evitar en este caso la cafeína^{3,6,40}.

1.4. Calcio

El calcio es un ion divalente presente en casi todos los alimentos, mayoritariamente en productos lácteos. Este ion tiene la capacidad de interactuar con algunas sustancias formando quelatos, complejos poco solubles, lo que impide la absorción de esa sustancia. Esto ocurre con algunos fármacos, y es muy frecuente en antibióticos, disminuyendo enormemente su absorción y, por tanto, su biodisponibilidad. Los principales medicamentos cuya absorción se ve reducida por la formación de quelatos con el calcio son:

- Tetraciclinas: Se ha demostrado que incluso una pequeña cantidad de calcio reduce significativamente la absorción de la tetraciclina¹¹. En el caso de doxiciclina y minociclina, más actuales, la interacción con el calcio es menor (solo se reduce 25-30% la biodisponibilidad). Estas son de acción prolongada y suelen ser de elección.
- Quinolonas (Ciprofloxacino y norfloxacino): Forman quelatos con el calcio, de forma que se reduce la absorción aproximadamente en un 50%¹⁹. Se recomienda no ingerir calcio hasta 2 horas después de administración, y preferiblemente evitar administrar el fármaco junto con las comidas.
- Otros: Bifosfonatos, penicilamina⁴⁰ y bismuto subcitrato⁵¹.

Para evitar este tipo de interacciones con los fármacos citados en este capítulo, los productos lácteos deben consumirse 6 horas antes o dos después del empleo de estos fármacos^{5,6}. Cabe mencionar que el hierro, presente en cacao, legumbres, hígado, mejillones y kiwi, presenta el mismo tipo de interacción que el calcio por lo que se deben de tomar las mismas precauciones con fármacos como, por ejemplo, las tetraciclinas.

1.5 Sodio y potasio

La sal común de mesa, consistente en cloruro de sodio, incrementa la presión arterial produciendo un aumento de la osmolalidad plasmática, lo cual aumenta la ingesta de líquido por el paciente y la volemia total⁵². Por ello es contraproducente ingerirla junto con medicamentos antihipertensivos, pues realizan el efecto contrario. Algunos de estos medicamentos son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, captopril, fosinopril y benazepril) y los betabloqueantes (carvediol y metoprolol). En pacientes tratados con estos medicamentos se debe llevar una dieta hiposódica.

En otras ocasiones, una dieta con bajo contenido en sal tiene un efecto negativo en combinación con ciertos tratamientos, como ocurre con el litio. El litio se reabsorbe a nivel renal junto con el sodio. Si hay poco sodio, se facilitará la reabsorción de mayores cantidades de litio pudiendo alcanzar niveles tóxicos⁵. Por ello se debe indicar a los pacientes en tratamiento con litio que

tomen las comidas sazonadas, nunca sosas o sin sal, siempre y cuando no sean hipertensos. Los pacientes sometidos a dietas hiposódicas deben ser monitorizados²⁵.

En el caso del potasio, este ion tiene importantes funciones en el organismo como regular el equilibrio electrolítico, el funcionamiento de los nervios y las contracciones musculares.

Algunos medicamentos favorecen los elevados niveles de potasio en sangre, si se consumen grandes cantidades de potasio en combinación con estos, pueden producirse efectos secundarios como taquicardias o arritmias. Estos fármacos son principalmente los antihipertensivos IECA (enalapril, captopril, fosinopril y banazepril) y los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, esplerona y amilorida). Algunos alimentos que contienen altos niveles de potasio son plátano, mango, kiwi, pasas y naranja.

1.6 Vitamina C

La vitamina C mejora la tolerancia gástrica al ácido acetilsalicílico al neutralizar los radicales libres de oxígeno. Es por ello que frecuentemente se asocian ambos. También aumenta la biodisponibilidad de preparados con hierro. El hierro en estado 2+ es la forma absorbible. Sin embargo, parte de él se oxida a Fe³⁺ en el estómago. La vitamina C impide esta oxidación, de manera que la proporción de Fe²⁺ aumenta, y por tanto aumenta la absorción. Por ello es recomendable tomar los suplementos de hierro junto con zumo de naranja⁴.

1.7 Fibra

La fibra, tanto la soluble como la insoluble, retiene diversas sustancias en su estructura, disminuyendo la absorción intestinal de las mismas, y, por tanto, su biodisponibilidad^{5,9,54}.

Diversos estudios han indicado la evidencia de esta interacción con los siguientes fármacos:

- Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, doxepina, desipramina, imipramina^{5,28} : Se han reportado fracasos terapéuticos debido a esa interacción⁵³.
- Lovastatina⁹ : El salvado de avena y la pectina disminuyen su absorción reduciendo su efecto hipocolesteromiantes en un 40-60%, aunque también se ha visto que aumenta su biodisponibilidad al ser tomada después de las comidas. No se recomienda tomar en ayunas pero sí evitar tomar estos tipos de fibra junto con el fármaco^{36,53}.
- Trimetoprim: La goma guar reduce el pico plasmático en un 15-47% y el AUC en un 38%. Se recomienda separar su toma con el fármaco el mayor tiempo posible⁵³.
- Glibencamida: El glucomanano reduce un 50% los niveles plasmáticos del fármaco, pudiendo afectar al control de la glucemia⁵³.
- Otros fármacos: litio^{26,27}, carbamacepina³⁰, etinilestradiol³⁰, paracetamol³⁰.
- La amoxicilina, digoxina, metformina y levotiroxina han demostrado sufrir esta interacción pero no se ha considerado clínicamente relevante^{19,30,53}.

Es importante tener en cuenta tanto la dosis de fármaco como la de fibra. Por ejemplo en caso de la carbamacepina, un estudio en el que se administraron 200mg de fármaco con 3,5g de fibra se vio disminuída la absorción, sin embargo en otro estudio se administraron 1000 mg con 6,8g de fibra y no se apreció este efecto³⁰. Podemos concluir que este efecto debe tenerse más en cuenta cuando se trata de fármacos de mayor potencia y/o margen terapéutico estrecho, en los que pequeñas variaciones en su absorción pueden tener repercusiones clínicas más relevantes. Estas interacciones con la fibra serán importantes especialmente en pacientes que tomen dietas ricas en fibra como algunas dietas de adelgazamiento, o que consuman alimentos enriquecidos o complementos alimenticios a base de fibra.

En otras ocasiones se ha demostrado que la combinación de fibra con determinados fármacos puede ser beneficioso. En varios estudios se observó que la administración de fibra estabilizaba

las concentraciones plasmáticas de levodopa en pacientes con parkinson disminuyendo los picos de absorción y por tanto el riesgo de efectos adversos, y prolongando el efecto del fármaco al actuar como reservorio³⁰. Esto se comprobó administrando semillas de *Plantago Ovata* en estos pacientes. Además el estreñimiento crónico es una complicación común en el parkinson, y la fibra ayuda a contrarrestarlo, por lo que esta asociación puede resultar muy interesante³⁰.

2. INTERACCIONES DEBIDAS AL PH

Distintos alimentos pueden inducir cambios en el pH gastrointestinal, lo cual puede causar diversos efectos en los medicamentos consumidos junto con ese alimento, o en el pH de la orina, lo cual puede afectar a la eliminación de fármacos ya que sólo se reabsorben las formas no ionizadas y el pH influye en este equilibrio. La alcalinización de la orina favorece la eliminación de fármacos ácidos como la aspirina, sulfonamidas y barbitúricos, mientras que la acidificación favorece la eliminación de bases débiles como la morfina o la quinidina. En general, son acidificantes de la orina los alimentos de origen animal (carne, pescado, huevos), los cereales y sus derivados, y otros alimentos como café, té, alcohol, azúcar, manzana, plátano, champiñones, etc. Son alcalinizantes los productos vegetales como frutas, verduras, frutos secos, legumbres, y también la leche y derivados^{9,36}.

A continuación se explican algunas interacciones frecuentes debidas al cambio de pH producido por ciertos alimentos:

- El ketoconazol es un fármaco indicado para el síndrome de Cushing por vía oral. En pacientes que pueden presentar hipoclorhidria, como aquellos que toman antiácidos, anti-H₂ o inhibidores de la bomba de protones, es recomendable tomar el medicamento junto con un alimento ácido como zumo de naranja³². Lo mismo se da con la delavirdina³³.
- Algunos fármacos se degradan fácilmente a pH ácido, por lo que, en caso de no llevar una película protectora contra el ácido, se recomiendan tomar con agua y con el estómago vacío para minimizar al máximo la presencia del fármaco en el mismo. Puede ocurrir que con objetivo de facilitar la ingesta o minimizar un sabor desagradable, se disuelva o disgregue el fármaco en un líquido con cierta acidez como podría ser un zumo o una bebida refrescante. Estas bebidas pueden presentar un pH ácido que, en el caso de medicamentos sensibles a la acidez, puede hacer que se degraden incluso antes de llegar al estómago. Esto ocurre con algunos antibióticos b-lactámicos (penicilinas), macrólidos (eritromicinas) y lincosamidas (lincomicina), dependiendo de su forma farmacéutica⁹.
- Algunos medicamentos, como por ejemplo determinadas formulaciones de bisacodilo, se comercializan con una cubierta protectora que se disgrega a pH intestinal pero no estomacal, como estrategia para que se libere el fármaco y actúe en el intestino. La leche reduce la acidez del tracto gastrointestinal, lo que produciría la degradación de la cubierta en el estómago, es decir, antes de tiempo, lo cual conduciría a la aparición de irritación gástrica. Por ello las formas orales recubiertas deben tomarse enteras, sin masticarlas ni romperlas, y con agua, nunca con leche. Se recomienda también evitar café, té y fibra⁹.
- Los suplementos de hierro utilizados en pacientes con anemia se absorben mejor a pH ácido, por lo que se deben tomar preferiblemente con zumo de naranja; si se toman con leche, el pH básico limitará su absorción³⁴.
- Un estudio mostró que la C_{max} y $AUC_{0-\alpha}$ del ibuprofeno se vio significativamente aumentada cuando se administró junto con coca-cola. Los autores explicaron que esto se debe al carácter ácido de esta bebida, favoreciendo un pH más bajo en el intestino, lo cual aumenta la proporción de fármaco ionizado en caso de fármacos ácidos como el ibuprofeno. Debemos recomendar minimizar la ingesta de refrescos ácidos durante el tratamiento con fármacos susceptibles de dar lugar a esta interacción¹².

3. INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS

En este apartado se explican interacciones comunes específicas de un medicamento o grupo de medicamentos que, por su similitud estructural con un determinado nutriente, producen una interacción que puede causar efectos adversos o disminuir la eficacia del tratamiento.

- Levodopa(L-DOPA) y aminoácidos: Se ha demostrado en estudios con pacientes con parkinson que una dieta rica en proteínas disminuye notablemente la respuesta a levodopa (Sinemet®)¹⁴. Esto se debe a una competición de ciertos aminoácidos por el transportador que utiliza este fármaco para pasar la barrera hematoencefálica. Por tanto, los pacientes en tratamiento con Sinemet deben llevar un régimen dietético bajo en proteínas para aumentar la eficacia del medicamento.
- Medicamentos Inhibidores de monoaminoxidasa (fenelzina, tranilcipromina, selegilina) y tiramina: Su mecanismo es inhibir el metabolismo de aminas endógenas como noradrenalina, adrenalina, serotonina y dopamina, y aminas procedentes de alimentación como tiramina, histamina, etc. La tiramina tiene un efecto hipertensivo que, al inhibir la enzima encargada de su metabolismo, se va a ver aumentado. Esto puede producir crisis hipertensivas graves e incluso muerte por hemorragias intracraneales^{3,5}. Las aminas biógenas pueden acumularse en alimentos en los que ha habido una proliferación microbiana: los alimentos fermentados y los que han sufrido un deterioro microbiano serían, pues, los alimentos susceptibles de contener niveles elevados de estas aminas⁸. Los IMAO clásicos inhiben MAOA y MAOB de forma irreversible, por lo que pueden continuar teniendo actividad durante dos o tres semanas después de su administración, y la posibilidad de interactuar con las aminas de los alimentos se mantiene también. Los IMAO más recientes, como la moclobenida, inhiben solo MAOA. En este caso, queda la MAOB libre para metabolizar otras aminas. Por ello, la cantidad de tiramina necesaria para producir crisis hipertensivas es 10 veces mayor que con un IMAO clásico⁹. Los alimentos que deben evitarse en combinación con estos fármacos son: bebidas alcohólicas como el vino tinto, quesos curados, conservas de pescado, caviar, embutidos, hígado y paté, caviar, aguacates y plátanos maduros, chocolate y derivados y carnes fermentadas.
- Anticoagulantes orales (Warfarina y acenocumarol) y vitamina K: El mecanismo de este tipo de anticoagulantes es inhibir la conversión de vitamina K a su forma activa, que presenta efectos inductores de coagulación⁵. Una ingesta elevada de vitamina K en la dieta en pacientes tratados con estos anticoagulantes puede disminuir la eficacia de los mismos, aumentando el riesgo de trombosis. En un estudio se observó que el riesgo de interacción en pacientes tratados con warfarina sería relevante a partir de un consumo aproximado de 300 µg al día¹⁵. Es un valor alto, pero podría alcanzarse con una ingesta frecuente de alimentos ricos en esta vitamina como las verduras de hoja verde. También se ha estimado que dietas con cantidades de 300-600 gramos de verduras pueden revertir el efecto de estos fármacos³. Los alimentos con mayor contenido en vitamina K son principalmente vegetales de hoja verde, destacando acelgas, remolacha, brocoli, coles, espárragos y espinacas, también los piñones y el kiwi. Estos alimentos son saludables y no deben eliminarse de la dieta, la recomendación sería evitar una ingesta excesiva, moderando su consumo a solo 2-3 veces por semana y máximo una taza al día, y tratar de priorizar otros alimentos dentro del mismo grupo, por ejemplo, verduras como la zanahoria, pimientos o berenjenas. En cuanto a frutas, consumir tres piezas al día, evitando el kiwi en altas cantidades¹⁶.
- Tamoxifeno y soja: La soja contiene fitoestrógenos, moléculas con estructura similar a los estrógeno y que han demostrado cierto efecto sobre los receptores de estrógenos de nuestro organismo. Se cree que antagonizan el efecto antiestrogénico de fármacos como el tamoxifeno y se recomienda evitar la ingestión conjunta¹⁹. Sin embargo, revisando otros

estudios más recientes se ha observado que las isoflavonas de soja no tienen un efecto negativo sobre el tratamiento con tamoxifeno ni empeoran la clínica del cáncer de mama, incluso se han sugerido posibles efectos positivos y sinergia con el tamoxifeno³¹. Esto nos lleva a un dilema sobre si realmente se debe recomendar evitar el consumo de soja en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.

- **Griseofulvina y grasa:** Este fármaco, al ser liposoluble, se absorbe mejor en un medio rico en lípidos. Se recomienda su administración junto con alimentos que contengan grasas³⁴.

4. MEDICAMENTOS EN PRESENCIA O AUSENCIA DE ALIMENTOS

En la **tabla 4** se exponen ciertos medicamentos comunes en los que debe indicarse al paciente su administración junto con comidas o separada de ellas.

Tabla 4. Alimentos en presencia o ausencia de comidas			
Deben tomarse con alimentos		Deben tomarse sin alimentos	
Fármacos	Interacción	Fármacos	Interacción
AAS, AINEs	La comida disminuye irritación gastrointestinal	Paracetamol ¹⁹	Se absorbe más rápido con el estomago vacío debido a un vaciamiento gástrico más rápido. Es preferible tomarlo sin alimentos si se tolera.
Corticosteroides (prednisona e hidrocortisona)	Se recomiendan tomar después de las comidas para aminorar molestias estomacales ³⁴ .	Azitromicina ³ Penicilina G ⁴⁰	Se inactivan por acidez gástrica, pudiendo disminuir la biodisponibilidad en casi un 50%. Se recomienda administrar en ayunas ^{3,40} .
Fenitoína	Se absorbe mejor con alimentos, tomar con comidas o un vaso de leche ³⁴ .	Neomicina ⁴⁰	Las sales biliares promueven la formación de precipitados no absorbibles.
Litio, ketoconazol itraconazol (en cápsulas, no en solución), danazol nitrofurantoina.	Los alimentos retrasan el vaciamiento gástrico aumentando el grado de absorción ⁴⁰ .	Alendronato ³	Su absorción disminuye un 60% cuando se ingiere con café o zumo. No se absorbe cuando se toma durante una comida. Se aconseja administrar en ayunas ³ .
Carbamacepina Espironolactona	El aumento de secreción biliar inducido por alimentos incrementa la absorción ⁴⁰ .	Levotiroxina ³⁴	Se recomienda tomar en ayunas por la mañana, media hora antes del desayuno.
Lovastatina	Su biodisponibilidad aumenta al ser tomada después de las comidas en comparación con su administración en ayunas. Sin embargo, está demostrado que un alto contenido en fibra disminuye su absorción ³⁶ .	Fluvastatina Pravastatina	Su biodisponibilidad se reduce en un 35% en presencia de alimentos, se recomienda espaciar la toma del fármaco con los alimentos ³⁶ .
Valganciclovir Cefuroxima Riboflavina Claritromicina Succinato/estolato de eritromicina Danazol	Los alimentos mejoran la absorción ^{34,40} .	Bifosfonatos Quinolonas zidovudina indinavir didanosina Levotiroxina Captopril Estearato de eritromicina Furosemida Rifampicina Sucralfato	Los alimentos reducen la absorción ^{34,40,43} .

5. DEFICIT DE NUTRIENTES DEBIDO A FÁRMACOS

Existen determinados medicamentos que pueden antagonizar los efectos de ciertos nutrientes o dificultar su absorción. Esto en tratamientos prolongados puede ocasionar un déficit nutricional y efectos adversos asociados al mismo, en cuyo caso puede ser conveniente la suplementación con estos nutrientes, así como la recomendación al paciente sobre una dieta rica en el nutriente deficitario. Algunos casos de este tipo de interacción que deben tenerse en cuenta son:

- Orlistat y aceite de parafina: Disminuyen la absorción de grasa produciendo una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles y carotenos³⁴.
- Warfarina y acenocumarol: Antagonizan el efecto de la vitamina K⁴³.
- Isoniazida: Causa una disminución de la función de la vitamina B6 en el organismo, ya que es necesaria su implicación en el metabolismo de este fármaco¹³. Se recomienda una dieta equilibrada, incluyendo fuentes de vitamina B6⁸.
- Ranitidina, metformina e inhibidores de la bomba de protones: Pueden originar un déficit de vitamina B12. Esta deficiencia en pacientes tratados con metformina no es muy común pero ocurre y se revierte al interrumpir el tratamiento. Algunos artículos revisados indican que los suplementos no tienen un claro beneficio en estas situaciones y sugieren un posible cambio a otro antidiabético en pacientes con este déficit³⁵.
- Fenitoína, fenobarbital y pirimidona: Interfieren con el metabolismo de la vitamina D, la absorción de calcio y de ácido fólico. Se debe consultar al médico sobre suplementos de vitamina D y calcio en tratamientos a largo plazo especialmente en niños, y no se deben tomar suplementos de ácido fólico, pues en altas concentraciones pueden disminuir el efecto de estos medicamentos³⁴.
- Corticoides: El cortisol, desoxicorticosterona, y aldosterona provocan retención de sodio y agua. Prednisona e hidrocortisona pueden aumentar la excreción de potasio y calcio³⁴.
- Anticonceptivos orales: Inhiben la absorción de folato, y pueden causar una disminución de triptófano por inducción metabólica, posible causa de la depresión como efecto secundario³⁴.
- Inhibidores de la bomba de protones: Pueden causar deficiencias de vitamina B12, vitamina C, hierro, calcio y magnesio³⁴.
- Diuréticos y laxantes: Pueden agotar el potasio³⁴.

6. COMO ABORDAR ESTAS INTERACCIONES DESDE LA OFICINA DE FARMACIA

Como hemos visto en los apartados anteriores, las interacciones fármaco alimento pueden tener importancia clínica y es conveniente que los profesionales de la salud las conozcan para mejorar la efectividad de los tratamientos y evitar efectos adversos⁴.

6.1 Prevención

La investigación y la divulgación son cruciales para una correcta prevención. Con los conocimientos siempre presentes, les será más fácil a todos los profesionales sanitarios implicados conciliar los tratamientos y la nutrición adecuada.

El farmacéutico debe informar correctamente al paciente sobre la forma de administración de los medicamentos y los posibles riesgos derivados de un incumplimiento de la misma. En aquellos medicamentos que presentan interacciones con alimentos, es importante informar al paciente o su cuidador, familiar, etc de los horarios de dosificación y de si deben tomar el medicamento en ayunas o con las comidas, o si conviene administrarlo con un tipo de alimento en concreto, así como qué alimentos debe evitar tomar conjuntamente con el fármaco, o qué

alimentos debe evitar durante todo el tratamiento. En el caso de fármacos que deben tomarse separados de alimentos en general, se recomienda tomarlos con agua, y separándolos una o dos horas de las comidas. En el caso de que causen molestias gastrointestinales, se deben tomar con una pequeña cantidad de alimento. En los medicamentos que disminuyen la absorción de vitaminas, en algunos casos se recomienda administrar con suplementos los nutrientes que puedan verse deficientes.

Para llevar esto a cabo, debemos conocer bien las características de los medicamentos que con más frecuencia producen interacción, sobre todo aquellos que son más usados, y con qué alimentos interaccionan. Como profesionales sanitarios, debemos obtener la información de fuentes científicas sólidas. Podemos encontrar este tipo de información en las fichas técnicas de los productos, monografías aprobadas por instituciones de prestigio como la Food and Drug Administration americana, la Agencia Europea del Medicamento, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, y revistas científicas especializadas. Estas fuentes contienen información completa sobre el medicamento, incluyendo sus interacciones y recomendaciones sobre el modo de administrarlo según la ingesta de alimentos⁴.

6.2 Detección y actuación desde oficina de farmacia

Podemos considerar la posibilidad de una interacción cuando la respuesta del paciente al medicamento no sea la esperada, o cuando aparezcan ciertos síntomas o efectos adversos propios de una de estas interacciones. A veces el paciente nos referirá estos problemas, y en otras ocasiones el farmacéutico puede detectarlos siendo atento, observador y empático, estando atento a las manifestaciones de las interacciones y a los tratamientos de cada paciente y conociendo bien todas las interacciones. Si sospechamos de una interacción, podemos hacerle preguntas como: “¿Es la primera vez que toma este medicamento?” y “¿Ha notado algún cambio inesperado a raíz de su administración?”. También debemos preguntarle cómo se ha estado tomando el medicamento, si ha sido en ayunas o en las comidas, y en presencia de qué tipo de alimentos, así como cambios que haya realizado en la dieta recientemente, teniendo en cuenta no solo los alimentos que consume como tal, sino alimentos que puedan estar enriquecidos con un determinado micronutriente, suplementos alimenticios y plantas medicinales.

Tras la entrevista con el paciente, Jimenez, Merino *et al.* proponen las siguientes preguntas que debemos hacernos para identificar una interacción⁴:

- 1.- ¿Existe una asociación significativa entre la combinación entre un alimento y un medicamento, y el resultado adverso o no deseado que presentó el paciente?
- 2.- ¿Existe una relación temporal que es racional, entre la administración de la combinación alimento-medicamento y el efecto adverso observado en el paciente?
- 3.- ¿La asociación es aleatoria y no tiene fundamentos para tratarse de una reacción entre un medicamento y un alimento?

Además, debemos tener en cuenta cuáles son los pacientes de riesgo³:

- Pacientes tratados con fármacos de estrecho margen terapéutico: Por ejemplo digoxina, warfarina, fenitoína, teofilina, vancomicina y ciclosporina. En ellos un pequeño cambio en las concentraciones plasmáticas puede dar lugar a efectos relevantes.
- Pacientes tratados con fármacos que requieren mantener una concentración plasmática sostenida: Por ejemplo los antibióticos. Las tetraciclinas, como se ha explicado anteriormente, interaccionan con minerales de la dieta dando lugar a una disminución en

su biodisponibilidad. Esto puede afectar tanto a la efectividad del tratamiento como a la posible aparición de resistencias.

- Población sensible: Las mujeres embarazadas, lactantes, y pacientes con malnutrición tienen un requerimiento nutricional más estricto en el que la deficiencia de algún nutriente puede tener repercusiones importantes. También en pacientes de edad avanzada, en los que la incidencia de interacciones es mayor debido a varios factores. Su estado fisiológico implica una reducción de la barrera intestinal y de la funcionalidad hepática y renal, lo que se traduce en un cambio en la absorción, metabolismo y excreción de fármacos, así como un mayor riesgo de déficit nutricional y en muchos casos la presencia de una o varias enfermedades crónicas. Además son frecuentemente pacientes polimedcados, y la frecuente reducción de la capacidad motora y/o cognitiva, especialmente en los de mayor edad, se ve relacionada con un mayor grado de incumplimiento terapéutico, lo que puede dar lugar a que las pautas de administración sean incorrectas en cuanto al horario de toma del medicamento en relación con las comidas. Todo ello implica un mayor riesgo de interacciones y también una mayor relevancia clínica de las mismas^{3,8}. Los pacientes con patologías específicas o con situaciones de disfuncionalidad hepática o renal también son más sensibles a estas interacciones. Un ejemplo es el caso de pacientes con Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad que suele verse acompañada de cuadros de malnutrición. Como curiosidad, el ganciclovir es utilizado en estos pacientes para tratar rinitis por citomegalovirus. En este caso los alimentos aumentan la biodisponibilidad del mismo por lo que deben administrarse juntos para aumentar la eficacia del fármaco⁸.
- Pacientes con regímenes especiales: Algunos fármacos necesitan la presencia de grasa para su absorción, lo cual puede ser un problema en pacientes que siguen dietas de adelgazamiento bajas en grasa o en tratamiento con Orlistat. Algo similar ocurre en pacientes con dieta baja en sal que deben tratarse con litio, pues esto deriva en un aumento del efecto del mismo. Otro ejemplo claro son los pacientes musulmanes durante el ramadán, en los cuales la toma de medicamentos sin comida han dado problemas gastrointestinales, o el cambio de la pauta posológica al ser necesaria acumular la dosis a una sola toma diaria ha modificado el efecto del fármaco⁸.

Es importante tener en cuenta que las interacciones entre fármacos y alimentos no deben tratarse sistemáticamente como una contraindicación. En muchas ocasiones estas no llegan a producir cambios fisiológica o clínicamente relevantes, depende de las características de cada paciente, por tanto deben abordarse de una forma individualizada.

Como resulta evidente, cambios en la farmacocinética debidos a vías de administración, formas farmacéuticas o empleo de tecnología de liberación modificada pueden dar lugar a variaciones sobre las interacciones expuestas en este trabajo.

El papel del farmacéutico es resolver el problema en caso de identificar alguna interacción entre un alimento y un medicamento que haya encontrado durante su revisión diaria de los pacientes, con consejos sobre correcta administración o recomendación de hábitos de vida saludable. En los casos que se considere necesario un cambio en el medicamento o su dosificación, se debe informar al médico. Para entender mejor este proceso, mostramos a continuación un ejemplo de un caso publicado por el SEFAC. Se trata de un ejemplo de la importancia de la detección de interacciones por parte del farmacéutico comunitario.

Una paciente acudió a la oficina de farmacia refiriendo arritmias, mareos y cansancio. Se encontraba en tratamiento crónico con omeprazol e hidroclorotiazida, muy común en pacientes de edad avanzada. En la oficina de farmacia sospecharon la presencia de una hipomagnesemia inducida por el tratamiento, y solicitaron al médico una analítica para detectar los niveles de magnesio. Efectivamente, estaban bajos. El médico cambió omeprazol por ranitidina e introdujo un suplemento de magnesio. Unas semanas después la paciente dejó de presentar síntomas y recuperó sus niveles de magnesio, mostrándose muy agradecida en la oficina de farmacia³⁷.

Con el fin de facilitar esta tarea, se ha realizado un folleto (**ANEXO I**) que recoge las principales interacciones como estrategia de prevención y detección desde la oficina de farmacia, basándonos en otras estrategias realizadas anteriormente cuya eficacia ha sido demostrada, como las infografías elaboradas por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid con diversas temáticas como la atención a pacientes celíacos, manejo de la hipertensión, glaucoma, etc⁵⁵ y las publicadas por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición y el Sistema Nacional de Salud, como por ejemplo la estrategia NAOS contra la obesidad⁵⁶.

CONCLUSIONES

Se ha encontrado un gran número de interacciones entre fármacos y alimentos o fármacos y nutrientes, cuya relevancia se ha demostrado científicamente, en las que están implicados medicamentos de común dispensación en oficina de farmacia. Estas interacciones pueden prevenirse fácilmente limitando o eliminando el consumo de determinados alimentos durante el tratamiento, o espaciando su toma con respecto a la toma del medicamento. En otros casos, los medicamentos deben tomarse en ayunas para evitar interacciones, o tomarse acompañados de alimentos para beneficiarse de una interacción positiva. Así como algunas interacciones pueden provocar efectos adversos o falta de eficacia terapéutica del tratamiento, otras pueden aumentar esta eficacia o evitar efectos adversos. Es importante conocerlas y dar al paciente las indicaciones adecuadas en cada caso con el objetivo de brindarle la mayor garantía posible de seguridad y eficacia de su tratamiento. El folleto realizado (**ANEXO I**) puede servir como una herramienta de consulta rápida y eficaz para ayudar a los profesionales de salud a conocer y detectar fácilmente estas interacciones.

Es importante la investigación en este campo y la comunicación de éstos resultados para que los profesionales sanitarios estén debidamente informados y actualizados con datos suficientes y de calidad para mejorar su práctica clínica, siempre teniendo en cuenta diferencias individuales y diferentes dietas y estilos de vida⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choi, Jong Hwan, and Chang Mann Ko. «Food and Drug Interactions». *Journal of Lifestyle Medicine* 7, n.º 1 (31 de enero de 2017): 1-9. <https://tinyurl.com/ydy9ym4e>
2. Sánchez Martín, M^a. Almudena. «Zumo de pomelo y medicamentos ¿cómo combinarlos con seguridad?» Colegio oficial de farmacéuticos de Valladolid. <https://tinyurl.com/y7cxnd54>
3. Vilaplana, Montserrat. «Interacciones alimentos-medicamentos. Consejos desde la farmacia comunitaria». *Offarm* 21, n.º 2 (1 de febrero de 2002): 84-89. <https://tinyurl.com/yc65pok4>
4. Murillo-Cubero, J; Villalobos, A. «Interacciones alimento-medicamento» *Crónicas Científicas*. Vol. 4. No. 4. Pág.8-17. <https://tinyurl.com/y86gl7eo>
5. Alasadi, Tareq. «food-drug interactions», 12 de abril de 2019. <https://tinyurl.com/ycxn63e6>
6. Valencia, MICOF-Muy Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos de. «Las interacciones de alimentos con altos contenidos en grasas, fibra, proteína y tiramina pueden alterar tu medicación». <https://tinyurl.com/yccqrlyt>
7. Bailey, David G., J. Malcolm, O. Arnold, y J. David Spence. «Grapefruit Juice–Drug Interactions». *British Journal of Clinical Pharmacology* 46, n.º 2 (1998): 101-10. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00764.x>.
8. Mariné Font Abel, Vidal Carou M^a Carmen. «Conceptos básicos de interacciones entre alimentos y medicamentos» -Fundació IL3-UB, 2009. <https://tinyurl.com/ybmvklmy>
9. Vidal Carou, M.^a Carmen, Fusté Bosch, Joan. «Manual práctico de nutrición y salud» (2012): 153-182
10. Bushra, Rabia et al. «Food-drug interactions. » *Oman medical journal* vol. 26,2 (2011): 77-83. doi:10.5001/omj.2011.21
11. Jung H, Peregrina AA, Rodriguez JM. «The influence of coffee with milk and tea with milk on the bioavailability of tetracycline. » *Biopharm Drug Dispos* 1997. Jul
12. Kondal A, Garg SK. «Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits» *Indian J Exp Biol* 2003. Nov;41(11):1322-1324
13. San Miguel Samano MT. Sánchez Méndez JL. Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, N^o 1/2011
14. Pincus, J. H., y K. M. Barry. «Dietary method for reducing fluctuations in Parkinson's disease.» *The Yale Journal of Biology and Medicine* 60, n.º 2 (1987): 133-37.
15. Sato, Yoko, Miyuki Murata, Tsuyoshi Chiba, y Keizo Umegaki. «A Systematic Review of the Acceptable Intake Level of Vitamin K among Warfarin Users». *Shokuhin Eiseigaku Zasshi. Journal of the Food Hygienic Society of Japan* 56, n.º 4 (2015): 157-65. <https://doi.org/10.3358/shokueishi.56.157>.
16. Oliveira Fuster, Gabriel, Vallejo Lima, Rosario. «Consejos nutricionales sobre la Vitamina K para pacientes anticoagulados (Sintrom y Alducomar)» *Mejorar la vida del Paciente Anticoagulado*. 18 de febrero de 2014. <https://tinyurl.com/yamzulz9>
17. Koziolk, Mirko, , et al. «The Mechanisms of Pharmacokinetic Food-Drug Interactions – A Perspective from the UNGAP Group». *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 134 (15 de junio de 2019): 31-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003>.
18. Weathermon, Ron, y David W. Crabb. «Alcohol and Medication Interactions». *Alcohol Research & Health* 23, n.º 1 (1999): 40-54.
19. Furelos Toral, Dolores. «Problemática derivada de la interacción alimento-medicamento» Colegio oficial de farmacéuticos de A Coruña.
20. «Drug and Food Interactions with Caffeine», *World of Caffeine*. 15 de diciembre de 2011. <http://worldofcaffeine.com/drug-and-food-interactions-with-caffeine/>.
21. Fred F. Kadlubar, Ph.D. «CYP1a2 is the major enzyme responsible for the metabolism of many drugs and estrogens.» FDA white paper “Molecular Epidemiology”

22. Jeppesen U, et al, «A fluvoxamine-caffeine interaction study» *Pharmacogenetics* 1996 Jun;6(3)213-222.
23. Carrillo, Juan, y Javier Benítez. «Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions Between Dietary Caffeine and Medications». *Clinical pharmacokinetics* 39 (1 de septiembre de 2000): 127-53. <https://doi.org/10.2165/00003088-200039020-00004>.
24. Birkett, DJ, Iners, JO, «Caffeine renal clearance and urine caffeine concentrations during steady state dosing: implications for monitoring caffeine intake during sports events» *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31(4):405-8, 1991.
25. Fundación Hospital Jove. Información al paciente que toma litio.
26. Perlman BB. «Interaction between lithium salts and ispaghula husk.» *Lancet* 1990; 17:335.
27. Toutoungi M, Schulz P, Widmer J, Tissot R. «Probable interaction of psyllium and lithium» *Therapie* 1990; 45: 358-60.
28. Stewart DE. «High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels.» *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 438-40.
29. Etman MA. «Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man.» *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21: 1901-6.
30. Fernández Martínez, N. «Dietary Fiber and Its Interaction with Drugs». *NUTRICION HOSPITALARIA*, n.º 4 (1 de junio de 2010): 535-39. <https://doi.org/10.3305/nh.2010.25.4.4610>.
31. Caan, Bette J., Loki Natarajan, Barbara Parker, Ellen B. Gold, Cynthia Thomson, Vicky Newman, Cheryl L. Rock, Minya Pu, Wael Al-Delaimy, y John P. Pierce. «Soy Food Consumption and Breast Cancer Prognosis». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 20, n.º 5 (mayo de 2011): 854-58. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1041>.
32. Ficha técnica Ketoconazole HRA 200 mg comprimidos
33. «Delavirdina: MedlinePlus medicinas». <https://tinyurl.com/y8a8tek7>
34. Youdim Adrienne. «Interacciones entre nutrientes y fármacos - Trastornos nutricionales» Manual MSD versión para profesionales. *School of Medicine at UCLA*. Octubre 2016. <https://tinyurl.com/y83ax3tb>
34. «Interacciones de los alimentos y medicamentos». *HealthyChildren.org*. <https://tinyurl.com/yckshmdg>
35. Melgar, A. B., B. Becerril, T. Gil, y J. Olivares. «Déficit de vitamina B 12 en paciente tratado con metformina». *Medicina de Familia. SEMERGEN* 34, n.º 9 (1 de noviembre de 2008): 463-64. [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(08\)75207-9](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(08)75207-9).
36. Andrés, S. de, A. Lucena, y P. de Juana. «Interacciones entre los alimentos y las estatinas». *Nutrición Hospitalaria* 19, n.º 4 (agosto de 2004): 195-201.
37. «Hipomagnesemia asociada a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y diurético | Farmacéuticos Comunitarios». <https://tinyurl.com/yb5acrcj>
38. «Detección y prevención de las interacciones entre los fármacos y los nutrientes | Farmacéuticos Comunitarios». <https://tinyurl.com/yczymwya>
39. Chen, Meng, Shu-yi Zhou, et al. «Food-Drug Interactions Precipitated by Fruit Juices Other than Grapefruit Juice: An Update Review». *Journal of Food and Drug Analysis*, : Benefits or Risks: the Interactions of Drugs with Herbs, Foods, Dietary Supplements and Adjuvants, 26, n.º 2, Supplement (1 de abril de 2018): S61-71. <https://tinyurl.com/yb5dycxm>
40. Hernandez, Angel Gil (DRT). *Tratado de nutrición / Nutrition Treatise: Nutrición Clínica / Clinical Nutrition*. Ed. Médica Panamericana, 2010.
41. Bailey, David G. «Fruit Juice Inhibition of Uptake Transport: A New Type of Food-Drug Interaction». *British Journal of Clinical Pharmacology* 70, n.º 5 (2010): 645-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03722.x>.

42. Girona Brumós, Lourdes. «Introducción a las interacciones farmacológicas.» Sociedad española de farmacia hospitalaria. 1ª edición.
43. Madurga Sanz1, Mariano, Sánchez Muniz Francisco. «Food and drug adverse interactions: types, identification and update» Real Academia Nacional de Farmacia.
44. Briguglio Matteo. «Food Bioactive Compounds and Their Interference in Drug Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles.»
45. Robles Gómez, I, y J. L. Sánchez Ramos. «Uso inadecuado de fármacos junto con alcohol en un consultorio rural». *Atención Primaria* 25, n.º 5 (1 de enero de 2000): 320-25. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(00\)78512-X](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(00)78512-X).
46. Moore, Alison A., Elizabeth J. Whiteman, y Katherine T. Ward. «Risks of Combined Alcohol-Medication Use in Older Adults». *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 5, n.º 1 (marzo de 2007): 64-74.
47. «Reacciones Adversas», National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). 25 de abril de 2019. <https://tinyurl.com/y8mkgj56>
48. Peerapen, Paleerath, y Visith Thongboonkerd. «Caffeine in Kidney Stone Disease: Risk or Benefit?» *Advances in Nutrition* 9, n.º 4 (1 de julio de 2018): 419-24. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy016>.
49. SEFAP. «Interacciones entre medicamentos y alimentos: qué debemos tener en cuenta», 6 de julio de 2016. <https://tinyurl.com/ybpg5wqd>
50. Pardo Lozano, Ricardo, Yolanda Alvarez García, Diego Barral Tafalla, y Magí Farré Albaladejo. «Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso». *Adicciones* 19, n.º 3 (1 de septiembre de 2007): 225. <https://doi.org/10.20882/adicciones.303>.
51. «Bismuto subcitrato | Asociación Española de Pediatría». enero 2018. <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/bismuto-subcitrato>.
52. Carlos Zehnder, B. «Sodio, potasio e hipertensión arterial». *Revista Médica Clínica Las Condes* 21, n.º 4 (1 de julio de 2010):508-15 [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(10\)70566-6](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70566-6).
53. Mateur de Antonio, Xavier. «La fibra en la alimentación » *Servicio de Farmacia Hospital del Mar*. Barcelona
54. «High Fibre Diets and Drugs». <https://tinyurl.com/ydejo6kw>
55. «salud» COFM - Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid». <http://www.cofm.es/es/comunicacion/saludcofm/>.
56. «Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición». http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia_naos.htm.



PRINCIPALES INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS

Debe tenerse precaución en la administración conjunta de ciertos alimentos junto con algunos fármacos.

Pomelo



- Saquinavir
- Ciclosporina
- Terfenadina
- Benzodicepinas
- Antagonistas de calcio
- Estatinas

El pomelo inhibe el metabolismo de estos fármacos pudiendo aparecer toxicidad.

Zumo de naranja



- Aliskiren
- Alendronato
- Celiprolol
- Ciprofloxacino
- Atenolol
- Fexofenadina

Puede reducirse la biodisponibilidad y por tanto el efecto de los fármacos.

Zumo de naranja



- Hierro
- Ketoconazol
- Delavirdina

La vitamina C presente en la naranja favorece la absorción de preparados con hierro, mientras que la acidez favorece la absorción del ketoconazol y la delavirdina.

- Metilfenidato
- Anfetamina
- Teofilina
- ISRS: Parixetina, amoxapina, etc.

- Anticonceptivos orales
- Quinolonas
- Metoxaleno
- Ketoconazol, fluconazol
- Diltiazem

La asociación con cafeína puede generar taquicardia, irritabilidad, nerviosismo, insomnio, mareos.

Cafeína: café, té



- Hipertensores:
- fenilpropranolamina

Se potencia el efecto hipertensor, se debe tener precaución en hipertensos.

Vino tinto, queso curado, conservas



- IMAO (Sobre todo los no selectivos)
- Fenzilina
- Tranilcipromina
- Selegilina

Los alimentos ricos en tiramina en combinación con estos fármacos pueden generar crisis hipertensivas graves, pudiendo llegar a darse hemorragias intracraniales.

Verduras de hoja verde



- Anticoagulantes antagonistas de vitamina K
- Acenocumarol
- Warfarina

Los alimentos ricos en vitamina K pueden antagonizar los efectos de estos fármacos por lo que deben consumirse con precaución durante el tratamiento.

Lácteos



- Tetraciclinas
- Fluoroquinolonas: norfloxacino, ciprofloxacino
- Bifosfonatos

El calcio se une al fármaco dificultando su absorción y por tanto su efecto disminuye.

Sal



Antihipertensivos

Una dieta alta en sal es contraproducente ya que produce el efecto contrario.

Litio

Una dieta baja en sal aumenta la reabsorción tubular de litio, pudiendo generar toxicidad.

En algunos casos se recomienda la administración de fármacos con un alimento específico.

Medicamentos ¿Con o sin comidas?



Deben tomarse con las comidas...

- AAS
- AINES
- Carbamacepina
- Cefuroxima
- Claritromicina
- Danazol
- Espironolactona
- Fenitoína
- Hidrocortisona
- Itraconazol cápsulas
- Ketoconazol
- Litio
- Lovastatina
- Nitrofurantoína
- Prednisona
- Riboflavina
- Succinato/estolato de eritromicina
- Valganciclovir

Deben tomarse separados de las comidas...

- Alendronato
- Azitromicina
- Bifosfonatos
- Captopril
- Estearato de eritromicina
- Fluvastatina
- Furosemida
- Indinavir
- Levotiroxina
- Neomicina
- Paracetamol
- Penicilina
- Pravastatina
- Quinolonas
- Rifampicina
- Sucralfato
- Zidovudina

Tomar durante la comida o justo después

Separar 2 horas de la ingesta de alimentos con un vaso de agua.

El alcohol ¿Cómo afecta a los fármacos?

- Warfarina
- Fenitoína
- Benzodicepinas

El consumo agudo de alcohol...

Puede dar lugar a efectos tóxicos por aumento de la concentración plasmática de estos fármacos.



- Paracetamol
- Isoniazida
- Metotrexato

El consumo Crónico de alcohol...

Puede favorecer la hepatotoxicidad.



Además puede ocasionar...

- Mareos, sedación, falta de coordinación con fármacos depresores del SNC.

- Benzodicepinas
- Opioides
- Barbitúricos
- Antihistamínicos

- Aumento del riesgo de hipoglucemias.

- Glibencamida
- Clorpromamida
- Glipizida



- Mareos, vómitos, hipertensión, aumento de frecuencia cardíaca.

- Disulfiram
- Metronidazol
- Griseofulvina
- Isoniazida
- Nitrofurantoína
- Sulfametoxazol
- nitroglicerina
- clorpromamida
- fenilbutazona.



- Aumento del riesgo de úlcera gástrica.

AINES

- Bajada de presión arterial con mareos y desmayos.

Nitratos vasodilatadores