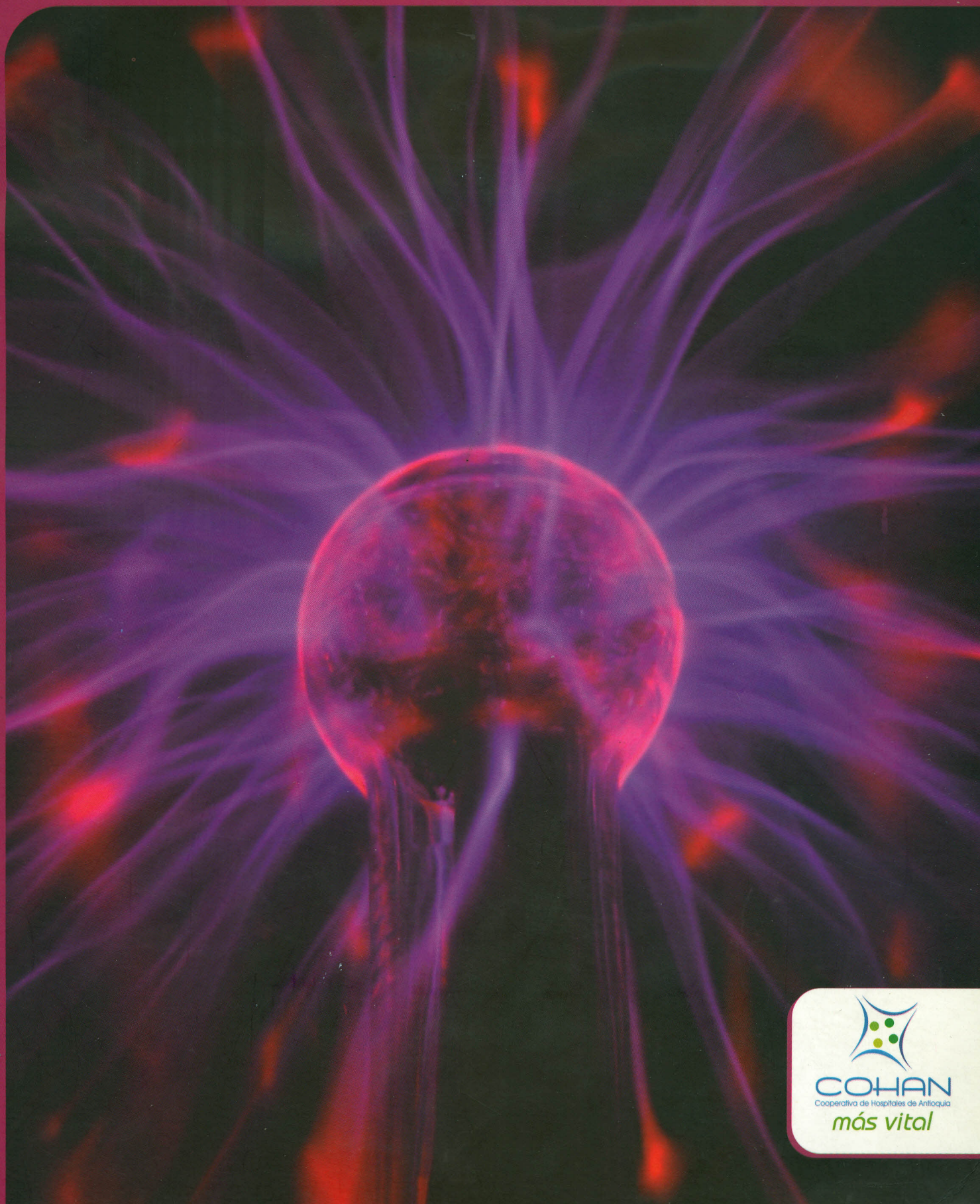


18(1)'10

ISSN0122-137X

Revista **Nuevos Tiempos**

Medellín - Colombia · Vol. 18 No. 1 · Enero - Junio de 2010



COHAN
Cooperativa de Hospitales de Antioquia
más vital

Interacción farmacocinética entre un medicamento y un nutriente

Pharmacokinetics interaction between a medicine and a nutrient

Flor A. Tobón M.*

RESUMEN

Un tópico importante en la atención farmacéutica es el conocimiento y seguimiento de la posibilidad de interacción farmacocinética entre un medicamento y un nutriente para contribuir a una farmacoterapia adecuada y a un mejor estado nutricional del paciente. Estas pueden ser de tipo físico-químico, biofarmacéutico, fisiológico y fisiopatológico, las cuales puede alterar en diferente grado los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos del alimento, el fármaco y sus metabolitos. Esto, a su vez, puede producir alteración de la eficacia, seguridad y efectividad del medicamento, hasta alcanzar toxicidad o alterar el valor nutricional del alimento en algunos casos. Los profesionales de la salud pueden prevenir las interacciones, mediante una actuación conjunta. El objetivo de este artículo es revisar algunos aspectos relacionados con las interacciones farmacocinéticas que tengan mayor importancia clínica para que sean comprendidas y tenidas en cuenta por los médicos, los químicos farmacéuticos, los nutricionistas y los ingenieros de alimentos, a fin de beneficiar la calidad de la terapia y la calidad de vida del paciente.

PALABRAS CLAVE

Interacción farmacocinética, alimento, medicamentos, implicaciones clínicas.

ABSTRACT

An important subject in pharmaceutical care is the understanding and monitoring of the possibility of pharmacokinetic interaction between a medicine and a nutrient. This can contribute to an appropriate pharmacotherapy and a better nutritional status of the patient. These can be of physicochemical, biopharmaceutical, physiological and pathophysiological nature, which may alter the pharmacokinetic and pharmacodynamic processes of food in different degrees, as well as those of the medicines and their metabolites. This can lead in turn to a change in the efficacy, safety and effectiveness of the medicine, even conducting to toxicity or altering the nutritional value of food in some cases. Health professionals can prevent interactions by means of a coordinated action. The aim of this paper is to review some aspects related to the pharmacokinetic interactions that have major clinical significance in order to make them understood and taken into account by doctors, pharmaceutical chemists, nutritionists and food engineers so as to improve the therapy and quality of life of the patient.

KEY WORDS

Pharmacokinetic interaction, food, medicines, clinical implications

* Química Farmacéutica; profesora titular, Universidad de Antioquia; especialista en atención farmacéutica; MSc. en farmacología; Grupo: Cómo Hacemos lo que Hacemos en Educación Superior (CHHES), categoría C en Colciencias, Departamento de Farmacia, Facultad de Química Farmacéutica. Correo electrónico: jvm@epm.net.co

INTRODUCCIÓN

En el ámbito mundial, al estudio del tema de las interacciones entre un principio activo (PA) y un nutriente se le viene dando importancia, dependiendo de la farmacocinética y farmacodinamia de cada uno de los compuestos químicos que interactúan y de su impacto en el efecto terapéutico. Sin embargo, en Colombia existen muy pocos datos e investigaciones disponibles de incidencia y evaluación clínica de dichas interacciones graves que puedan complicar la evolución del paciente en términos de su relevancia en el efecto terapéutico, principalmente las interacciones de aquellos fármacos con un margen terapéutico estrecho y una curva dosis-efecto de gran pendiente (cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto farmacológico). Por ejemplo, antiinfecciosos que deben conservar un nivel plasmático sostenido, por encima de una concentración mínima inhibitoria para ser eficaces con un adecuado indicador del beneficio/riesgo.¹⁻⁴

La interacción podría ser valorada, si se razonara el impacto producido por la ingesta de alimentos sobre el efecto farmacológico, el cual depende de las variables trascendentales, como tipo de medicamento (antiinfeccioso, antihipertensivo, hipolipemiante o anticoagulante), el estado clínico del paciente y el riesgo potencial de la interacción, la cual no es medible directamente ni se puede establecer con cierta precisión por la alta variabilidad biológica en un mismo individuo y entre individuos diferentes.

La dimensión e incidencia del riesgo de aparición depende de factores endógenos de la persona expuesta (edad, estado nutricional, patología, hormonas, catecolaminas, raza, entre otros) y de factores exógenos (estilos de vida, calidad de vida, hábitos alimentarios, entre otros). Esta diversidad de factores tienen la posibilidad de generar un efecto farmacológico dual (óptimo o grave) en la situación clínica del paciente. Por tal razón, se busca aumentar el nivel de concien-

cia en los profesionales de la salud frente la necesidad de enfatizar en la indagación farmacoepidemiológica cualitativa, mediante el fomento de cambios de actitud frente a hábitos alimentarios, prescripción de fármacos innecesarios y de automedicación indiscriminada.²⁻⁵

Welling⁵ reporta que de un estudio de 130 medicamentos, de 51 a 55% presentan una absorción alterada cuando se toman conjuntamente con alimentos, al tiempo que la interacción química entre ellos tiende a incrementarse en ciertas condiciones clínicas especiales y, principalmente, en tratamiento farmacológicos crónicos. Sin embargo, en los casos de un medicamento prescrito o automedicado que no se encuentra entre los notificados por interactuar con algún nutriente, nada indica que ningún alimento no lo pueda interferir, sino que en la mayoría de los casos no hay estudios disponibles, y en Colombia es poca la cultura de notificar.^{2, 4, 5} Pero lo que es importante tener en cuenta es la ley del arte de la prescripción, entendida como el conjunto de prácticas adecuadas ejecutadas por profesionales idóneos para tratar a los pacientes, que es cambiante de acuerdo con las peculiaridades personales del prescriptor, el paciente y el nivel de atención donde este se encuentre.

El progreso técnico de la medicina y de la atención farmacéutica en aspectos relacionados con la posible interacción entre un nutriente y un PA de un medicamento requiere de elementos esenciales, como estudio y análisis previo del paciente, empleo de técnicas o medios convenientes de aceptación universal, y del consentimiento informado y comprendido del paciente, porque una vez haya sucedido el evento, la alteración positiva o negativa del efecto terapéutico en alguna medida ya es un hecho cumplido. En tal eventualidad, el prescriptor y el dispensador (farmacéutico o enfermera) deben conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los efectos de dichas interacciones, tener los elementos adecuados para saber qué

hacer en cada caso específico y proporcionar las instrucciones pertinentes al paciente para disminuirlas o evitarlas.⁶

El objetivo de este artículo es revisar algunos aspectos relacionados con las interacciones farmacocinéticas entre un principio activo de un medicamento y un nutriente. La importancia clínica de aquellas radica en la posibilidad de interacción entre nutriente y PA en el organismo que pueda alterar las propiedades farmacocinéticas y el efecto deseado del fármaco. Por esta razón, dichas interacciones deben ser comprendidas y tenidas en cuenta por parte de los profesionales sanitarios, a fin de que, a través de la educación, se aumente la conciencia de actuar en prevención de factores de riesgo relacionados con la administración conjunta de alimentos y medicamentos.

En esta perspectiva, a las preguntas problematizadoras planteadas de este artículo no se les da respuesta, a raíz de los argumentos arriba mencionados, pero se invita a reflexionar sobre ellas, considerando el consumismo de medicamentos y el entorno cultural de nuestras realidades sociales: ¿que tan estudiado está este tipo de interacciones? ¿Cómo iniciarse en la capacidad de observar e indagar sobre interacciones cualitativas? ¿Que tan comprometidos se encuentran, el prescriptor en el momento de prescribir y el farmacéutico al momento de entregar medicinas al paciente con posibilidad de interactuar con los alimentos? ¿Cómo lograr que en el país se realicen estudios cualitativos y cuantitativos en este sentido? ¿Cuales se consideran que son los países que más han avanzado en estos estudios? Al respecto, las revisiones teóricas sobre el tema, en las diferentes fuentes de información primaria, secundaria y terciaria con la intención de comprender y reflexionar para aumentar conciencia sobre interacciones del medicamento con un alimento, generan más preguntas y pocas respuestas suficientemente claras, por lo cual las interacciones son poco comprendidas y se tiene poco conciencia de ellas.

Los hallazgos sobre interacciones farmacocinéticas muestran que estas se pueden constituir en un riesgo con la probabilidad de aumentar a medida que se administre conjuntamente un mayor número de fármacos con alimentos, debido a que se puede potenciar, disminuir y antagonizar el efecto farmacológico o el valor nutricional, especialmente en poblaciones vulnerables. En consecuencia, pueden afectarse el inicio, la intensidad, la eficacia y la efectividad del fármaco, complicando la evolución clínica del paciente, lo que prolonga la hospitalización y aumenta los costos clínicos, económicos y sociales para este.^{1-5,7,8} Los hallazgos encontrados en esta revisión permiten inferir que el tema está por explorarse y discutirse, considerando el tipo de fármaco, las interacciones citadas en la bibliografía, los tipos de interacciones y el grado de severidad, así los factores de riesgo del paciente y de administración del fármaco.

Concepto de interacción alimento-medamento

los medicamentos y los alimentos están compuestos de sustancias químicas, de modo que cuando se administran simultáneamente, interactúan sus principios activos, lo que puede modificar un proceso fisicoquímico, biofarmacéutico, fisiológico o fisiopatológico que altera la farmacocinética o farmacodinamia de estos. Se forman así compuestos diferentes a los originales: metabolito(s) activo(s) que, a su vez, pueden continuar reaccionando y afectar el organismo de manera diferente a la esperada, a causa de una modificación celular, bioquímica o molecular, cualitativa o cuantitativa, de uno de ellos, lo que afecta el estado fisiopatológico del paciente. El resultado de esta modificación puede ser terapéutica o no, de diferente grado de gravedad clínica (leve, moderado o grave), como, por ejemplo, llegar a ser más potente y específica hasta la toxicidad, o en cambios producir un efecto menor que el de la terapia farmacológica o incluso antagonista, o

producir deficiencias nutricionales, entre otras, todo lo cual afecta el estado clínico del paciente de forma favorable o perjudicial.^{1-5, 7, 8}

La Ley 100 de 1993, en su artículo 245, y el Decreto 3039 del 10 de agosto del 2007, del Ministerio de la Protección Social, que adopta el Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010 establece que se entiende que la salud pública en Colombia requiere ineludiblemente que se la mejore, teniendo en cuenta nuevos riesgos emergentes para la salud, en lo cual deben incluirse la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad por interacciones medicamentosas. En este sentido, el propósito de este artículo es se centra en la educación en prevención de factores de riesgo relacionados con la administración conjunta de alimentos y medicamentos.

Se plantea un proceso de orientación de gestión social del riesgo en salud que establezca una cultura del origen causal, buscando identificarlo y modificarlo en poblaciones específicas y teniendo en cuenta que muchos de los eventos de salud no ocurren al azar, sino que son prevenibles y transformables con el concurso de los actores de salud, otros sectores comprometidos y la comunidad. Asimismo, el artículo 15 de la Ley 23 de 1981, señala que el médico no expondrá a su paciente a riesgos injustificados, pedirá consentimiento al paciente para aplicar los tratamientos que puedan afectarlo física o síquicamente y le explicará anticipadamente a él o a sus responsables sobre tales consecuencias.^{9, 10}

METODOLOGÍA

Este estudio teórico se fundamenta en el método cualitativo y descriptivo, con el propósito de conocer, analizar y comprender el proceso farmacocinético de interacciones entre un alimento con un medicamento.

Hallazgos y análisis de la interacción farmacocinética

La interacción farmacocinética se refiere a la

posible reacción química, fisiológica o patológica en las etapas por las que pasa el PA de un fármaco o nutriente durante la etapa biofarmacéutica (desintegración, disolución y liberación), la absorción (a la circulación plasmática, unido a receptores), la distribución (unido a una proteína), la biotransformación y su eliminación.^{4, 8, 11, 12}

Interacciones en la etapa biofarmacéutica

Las interacciones más importantes en esta etapa se presentan en el tracto gastrointestinal (TGI), en las cuales influyen variables exógenas del fármaco, como la tecnología de elaboración, la forma farmacéutica (FF) líquida o sólida, la vía de administración, las propiedades fisicoquímicas (solubilidad, temperatura y pH, entre otras) y los factores endógenos del paciente (fisiopatológicos, endocrinos), que modifican la desintegración y liberación del PA y las características del tipo de nutriente. Entre los fármacos reportados por la literatura que pueden presentar este tipo de interacciones y afectar el efecto terapéutica está la fenitoína con índice terapéutico estrecho:

- 1) una FF sólida de la fenitoína con alimento se absorbe menos porque se retarda la desintegración y liberación del PA, con lo cual se disminuyen sus concentraciones plasmáticas (CP). En este caso, el efecto farmacológico es de menos intensidad y poca duración, y el paciente puede convulsionar.^{4, 7, 8, 11, 12, 13}
- 2) la administración de fenitoína en suspensión o solución oral, junto con la nutrición enteral a un pH ácido y los nutrientes de esta, pueden interactuar con los materiales del tubo nasogástrico, obligando a suspender la administración para limpiar dicho material, antes y después de suministrar la fenitoína, y luego reiniciar la alimentación, al menos una hora después, para que el principio activo tenga el tiempo suficiente de alcanzar el intestino delgado y absorberse;
- 3) la fenitoína y la Warfarina administradas simultáneamente y en forma continua por vía nasogástrica en pacientes intervenidos por mo-

tivos neurológicos disminuye sus efectos;

4) la FF de fenitoína en solución oral, administrada concomitante con alimentos ricos en fibra a pacientes normales, presenta una interacción fisicoquímica entre el principio activo (Hemicelulosa) con la fenitoína, que disminuye el tiempo de vaciado gástrico de esta, aumentando su biodisponibilidad, con posible riesgo de toxicidad o alteración del valor nutricional. En estos casos, el impacto de la interacción en el efecto terapéutico depende de la cinética de saturación y de las fluctuaciones de liberación del PA de la FF de fenitoína para alcanzar la CP requerida y producir el efecto anticonvulsivante. De otro lado, la fenitoína en cápsulas blandas, tomada con alimentos sólidos, se absorbe bien en adultos en condiciones normales.^{4, 8, 12, 13, 14}

Interacciones en la etapa de absorción

La absorción tiene mayor significado clínico porque está influida por variables directas que modifican las condiciones del medio físico del TGI, dependiente de la composición de la dieta, la hora de la comida, área superficial, flujo sanguíneo hepatoesplácnico, estado fisiopatológico del TGI y el pK del medicamento ácido o básico. Estas variables cambian el pH, el grado de ionización, la solubilidad, la viscosidad, la osmolaridad, la secreción de hormonas del medio, lo que afecta la secreción, el peristaltismo y estimula o retarda la velocidad y el vaciado gástrico e intestinal, alterando el tiempo de permanencia y estabilidad del principio activo en el TGI o en el intestino. Asimismo, la velocidad de absorción se puede afectar por factores indirectos, tales como apreciación sensorial, ingestión, digestión, unión a receptores y el síndrome de mala absorción que puede dificultar o facilitar el contacto del principio activo con la mucosa intestinal, alterando la biodisponibilidad del fármaco o del nutriente. Así que el aumento del peristaltismo gástrico puede conducir a una absorción incompleta de un PA ácido en el TGI, mientras que un PA básico de un alimento graso retrasa el vaciado gástrico y puede disminuir su absorción en el intestino delgado.

La absorción puede ser alterada o no por la presencia o no de alimentos, así: 1) la Ampicilina, ácido débil, tiene mayor tendencia a ser absorbido en el estómago y ser interferido con alimentos, pero una base débil, como el Alprazolam, tiene poca interferencia con alimentos, ya que tiene mayor tendencia a ser absorbido en el intestino delgado; 2) la Tolbutamida con alimentos produce un mejor efecto hipoglucemiante, mientras que es conveniente tomar el Metilbromuro de Hiocina media hora antes de las comidas para evitar su efecto adverso de irritar en el TGI, lo que aumenta la motilidad y las secreciones gástricas y podría agravar una enfermedad ácido péptica.

De igual manera, la estimulación de la biodisponibilidad de un fármaco por un alimento genera una sobrecarga del PA en el intestino delgado, desencadenado su biotransformación en el intestino o en el hígado. Esta posibilita la saturación de los mecanismos de transporte, generando cierta pérdida del principio activo, mientras que si se presenta un vaciamiento intestinal lento, la absorción puede ser completa y, en consecuencia, se aumenta o se reduce la toxicidad gástrica de algunos medicamentos^{4, 8, 14-16} (tabla 1).

Tabla 1. Interacciones que afectan la fase de absorción

Medicamento	Alimento M	ecanismo I	mpacto clínico
Ampicilina Penicilina Eritromicina	vino, café, jugos cítricos y alimentos ácidos	Interfieren su absorción disminuyendo su nivel plasmático	Disminución del efecto antiinfeccioso
Cefalexina	Con las comidas o después de ellas (desayuno, almuerzo, cena)	Alteran la motilidad del TGI y el tiempo de su tránsito por él	Disminución del efecto antiinfeccioso
Teofilina	Alto en proteínas y grasas y bajo en carbohidratos	Aumenta su velocidad de absorción	Aumento del efecto broncodilatador y de taquicardia
Captopril	Con las comidas o después de ellas (desayuno, almuerzo, cena)	Se retrasa el vaciado gástrico disminuyendo su absorción	Retardo en el efecto antihipertensivo
Bisacodilo Hojas de sen Aceite mineral y de ricino	Con alimentos (desayuno, almuerzo, cena)	Forman un quelato con el calcio presente en el alimento disminuyendo su absorción	Deficiencia de calcio, que se puede agravar en personas con este antecedente
Aspirina Ibuprofeno Diclofenaco	Con las comidas (desayuno, almuerzo, cena) que tengan un pH neutro	Neutralizan la acidez del estómago y la del fármaco	Disminuye enfermedad ácido péptica o su exacerbación
Carbamacepina	Administración simultánea con alimentos	Aumenta su solubilidad y absorción	Aumento del efecto depresor del sistema nervioso central

Nutracéuticos, suplementos de Fe y vitaminas	Alimentos ricos en almidón de maíz, espinacas, banano, yema de huevo	Forman un quelato con el hierro y vitaminas presente en el alimento disminuyendo su absorción	Lo que puede producir anemia ferropénica
Nutracéuticos Suplementos cálcicos	Espinacas, frijol verde, verduras (ricos en oxalatos) y los cereales (con folato)		Hipocalcemia que se puede agravar en personas con este antecedente

Los alimentos disminuyen el efecto del primer paso del Propranolol y su concentración plasmática aumenta, debido a transformaciones metabólicas por microorganismos entéricos, en que la absorción de nutrientes compite con el principio activo del fármaco. En consecuencia, también se aumenta el efecto adverso de hipotensión ortostática del Propranolol.^{8, 14, 16, 17}

Tipos de reacción química en la absorción

El tipo de reacción química entre un PA de un medicamento con un nutriente es importante porque retarda la velocidad de absorción. Pero ello no siempre significa que se haya absorbido menos cantidad del mismo, sino que se requiere de un período de tiempo más largo para alcanzar la CP máxima para el inicio, la duración y la intensidad del efecto terapéutico o no terapéutico (náuseas, vómito, irritación y úlcera gástrica, hasta hemorragia) y conservar el valor nutricional del alimento.^{8, 16, 18}

De quelación: es una reacción química común en la interacción entre cationes divalentes o trivalentes (calcio, hierro, magnesio, zinc, hierro, cromo, bromo, manganeso), presentes en alimentos como jugos de frutas, leche o sus derivados, cuando se toman conjuntamente con hidróxidos de aluminio, calcio y magnesio, el litio, multivitamínicos; Oxitetraciclina y Levofloxacina, cuya interacción origina un complejo inactivo o quelato que se deposita en el intestino dificultando la absorción y eliminación, por lo que se redistribuye y se almacena en los hue-

sos, dientes, uñas y cabello. En consecuencia, el efecto farmacológico del medicamento y el valor nutritivo del alimento se disminuyen o se anula, además de agravar eventos adversos en poblaciones vulnerables: alteración en el crecimiento y pigmentación de los dientes en los niños, osteoporosis en mujeres embarazadas (premenopáusicas y posmenopáusicas) y adultos mayores. La interacción del ion de hierro con la Doxiciclina forma un quelato que disminuye la absorción de su principio activo y la del nutriente; por esta razón, se recomienda tomarlos por lo menos dos horas antes o después de la ingestión del alimento rico en hierro (banano, espinacas, carne, hígado) o de alimentos ricos en los iones arriba mencionados.^{4, 8, 16, 17}

De precipitación y captación de las sales biliares:

es una reacción química, dependiente del coeficiente de partición (CP) y de la captación iónica. El principio activo se une a las sales biliares e intercambia aniones con ellas, proporcionándole capacidad de absorber y captar agua, alterando la secreción de sales biliares para la absorción adecuada de grasas, carbohidratos, minerales y vitaminas liposolubles y generando su mala absorción y avitaminosis, cuyo efecto es dosis-dependiente. Entre las interacciones que ilustran esta reacción química están: el uso crónico de alcohol, aceite mineral, aceite de ricino, quinina, fenitoína, colchicina y colestiramina que estimulan la mala absorción de grasa y vitaminas liposolubles de los alimentos. Fármacos liposolubles como la griseofulvina, el fenobarbital y la piperazina prolongan la presencia de grasas en alimentos aumentando su absorción; con efectos adversos e implicaciones clínicas de diferente grado. Esto se puede agravar con fármacos de estrecho margen terapéutico, como la teofilina de liberación retardada y la warfarina, porque presentan fluctuaciones en su concentración plasmática, según el contenido de vitamina K en el hígado y en vegetales de hoja verde como coliflor y té verde.^{4, 8, 20-23}

De irritación química de mucosas: el ASA, el ibuprofeno, el diclofenaco, el piroxicam y el alcohol crónico son los que más comunmente presentan efectos directos sobre el TGI por su alta irritabilidad e inflamación del estómago y del intestino delgado, y pueden agravar una enfermedad ácido péptica de base. El alcohol altera la absorción de enzimas pancreáticas, produciendo desde pancreatitis y alteración de la función hepática hasta cirrosis y varices esofágicas. Los alimentos favorecen la disolución del bisacodilo. El metrotexate y el ácido paraminosalicílico estimulan la no absorción de nutrientes y la desnutrición de la persona. La neomicina y la kanamicina por vía oral tienen muy poca absorción; su uso por esta vía para disminuir la proliferación de bacterias anaerobias y gram-negativas en la encefalopatía hepática, pueden agravar el cuadro clínico. El aceite mineral con alimentos ricos en betacaroteno produce una solución no absorbible, generando deficiencia de vitamina A. El uso crónico de aceite de ricino y sulfato de magnesio alteran la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, C, y K) y los efectos predominan en el colon.^{2, 4, 8, 24, 25}

De cambio en el pH gástrico: cuando se ingieren simultáneamente alimentos con un medicamento que altere la secreción y el pH gástrico, como el bicarbonato de sodio, la cimetidina y sustancias psicoactivas, dichos fármacos reducen la absorción de folatos y vitaminas B1 o B12, hasta inhibirlas, alterando significativamente la CP de dichas vitaminas.

De cambio de solubilidad: el cambio de un alimento liposoluble a uno hidrosoluble por un fármaco en el contenido gástrico retrasa el vaciamiento de este. La pectina, administrada con alimentos grasos, altera la solubilidad del acetaminofén, el ciclamato y la lincomicina, reduciendo la absorción de estos fármacos y el efecto farmacológico deseado. Por su parte, el aumento de liposolubilidad en el lumen intestinal por alimentos grasos favorece la absorción de fármacos liposolubles como la griseofulvina, el ketoconazol y la piperazina, debido al aumen-

to de la excreción biliar, e incrementa el efecto antifúngico y antihelmíntico, respectivamente, al igual que efectos no deseados, como la hepatotoxicidad del ketoconazol.^{8, 21-23}

De desequilibrio electrolítico: la fenofaleína, la hidroclorotiazida, la furosemida, la prednisona y la dexametasona producen hipopotasemia e hipocalcemia, por lo que es necesario sugerir una dieta rica en calcio (leche y sus derivados) y en potasio (tomate chonto, banana, cítricos, lechuga) durante el tratamiento farmacológico para evitar este efecto adverso. Asimismo, el uso crónico de hidróxido de aluminio y de magnesio, la hidroclorotiazida y la furosemida producen deficiencia de fosfatos en pacientes con insuficiencia renal, por lo que requieren ingerir al mismo tiempo alimentos ricos en fosfatos para ayudar a corregir este efecto farmacológico adverso.

Interacciones en la etapa de distribución

El principio activo se absorbe y luego se transporta unido a proteínas al sitio de acción (blanco o diana). La fracción libre es farmacológicamente activa. Entre las interacciones en esta fase farmacocinética están:

Competición por unión a las proteínas: La competición entre el principio activo de un fármaco y un componente de un alimento que son transportados por la misma proteína, genera que uno pueda desplazar al otro. La proteína unida (complejo saturable contra proteína libre) afecta el metabolismo, el efecto farmacológico deseado y el valor nutricional. La griseofulvina administrada con un alimento rico en grasa y los ácidos grasos de este, libres en el plasma, aumentan considerablemente la digestión y la absorción de los nutrientes, compitiendo con la griseofulvina por la unión a la albúmina y desplazando el principio activo de la proteína, con lo cual queda libre e incrementa su efecto terapéutico antimicótico para el paciente.^{8, 20} Los fármacos de una alta unión a proteínas plasmáticas como la warfarina y la furosemida, cuando

se utilizan en pacientes con desnutrición, y debido a que las proteínas plasmáticas están disminuidas, se aumenta la fracción libre de dichos fármacos, farmacológicamente activos y se aumenta el efecto terapéutico, por lo que se debe corregir la desnutrición antes del tratamiento y hacer un buen monitoreo terapéutico.^{2, 4, 8, 11, 17, 20}

Interacciones en la etapa de biotransformación:

La transformación metabólica convierte una sustancia química exógena en un derivado (metabolito) en el organismo. Los alimentos, los medicamentos y otros compuestos foráneos son biotransformados principalmente en el hígado, mediante reacciones químicas de fase I y II para que se excreten principalmente por el riñón. En general, la administración de un fármaco con cierto alimento altera el proceso metabólico, en función de factores endógenos (fisiopatología del organismo, deficiencia nutricional, anomalía genética, fenotipo, edad, sexo, raza) y factores exógenos (temperatura, dieta, medicamento ácido o básico), aumentando la eliminación (disminuyendo su efecto terapéutico) o disminuyendo su excreción, lo que aumenta su efecto terapéutico hasta toxicidad.^{4, 8, 17, 21, 24, 25}

Reacciones químicas de fase I: son aquellas reacciones de reducción, oxidación e hidrólisis (hidroxilación, epoxidación, peroxidación y dealkilación), catalizadas por el sistema de enzimas microoxidasas del citocromo P450 microsomal, de función mixta (SMOFM), principalmente en el retículo endoplasmático en el hígado y otros tejidos. La reacción de oxidación es inducible y catalizada por SMOFM, siendo la más común para cambiar un grupo funcional en la molécula compleja original (liposoluble o apolar) y convertirla en una molécula más simple (hidrosolubles o polar). Los principios activos oxidados por este sistema son sustratos más reactivos a los agentes de conjugación para convertirse en una molécula inactiva para su eliminación. En este sentido, el repollo y los repollitos de Bruselas contienen el principio activo (indol) que

estimula el SMOFM y aumenta el metabolismo del principio activo de la fenitoína, el fenobarbital y la warfarina. En consecuencia, se disminuye el efecto terapéutico, anticonvulsivante o anticoagulante respectivamente, y puede tener implicaciones clínicas significativas. Igualmente, la desnutrición disminuye el metabolismo por reacciones de oxidación y potencia el principio activo o el valor nutricional del alimento, porque se reducen las enzimas dependientes de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), y la velocidad de biotransformación. Un ejemplo es la disminución del metabolismo de algunos medicamentos, administrados conjuntamente con alimentos ahumados.^{12, 21, 26-28}

Reacciones químicas de fase II: Disminuyen la disponibilidad de grupos funcionales en las estructuras biológicas, disponiendo el PA para la conjugación con el ácido glucorónico (glucuronato o glutation), de acetilación con el ácido acético y de sulfatación con el ácido sulfúrico y ser menos tóxico. Todo esto incrementa la hidrosolubilidad de la molécula. El metabolismo es completamente catalítico y los nutrientes están involucrados como sustratos en el proceso del citocromo P450 microsomal. Las reacciones de tipo II dependen de la cantidad de carbohidratos, aminoácidos, grasas y proteínas presentes en el organismo y en el alimento para catalizar y biotransformar el PA en metabolito(s) más activo(s), menos activo(s) o eliminarlo(s), por diferentes enzimas del retículo endoplasmático o del citoplasma y otros cofactores obtenidos de los nutrientes y micronutrientes que se ingieren. Los principios activos metabolizados por conjugación son eliminados con mayor rapidez a través del riñón, mientras que los deshechos de alimentos absorbidos y excretados a la bilis no son reabsorbidos en el TGI y son excretados por las heces, al igual que alimentos que hayan formado quelatos en el recorrido por el TGI y no se hayan absorbido.^{2, 4, 8, 12, 21, 29-31}

Interacciones en la etapa de excreción

Los alimentos o medicamentos pueden ser eli-

minados del organismo, inalterados o como metabolitos activos o inactivos, principalmente por el riñón, mediante varios procesos básicos: filtración glomerular, secreción tubular activa, absorción tubular pasiva y eliminación. También, a través de la piel, el hígado, glándulas sudoríferas y pulmones se eliminan los compuestos polares (hidrosolubles) con mayor eficacia que los liposolubles, a menos que sean biotransformados a hidrosolubles.^{1, 2, 8} El pH del sistema renal y del tracto urinario puede ser alterado por alimentos y medicamentos que tienen la capacidad de acidificar o alcalinizar la orina, lo que altera el grado de ionización del fármaco y las fracciones de PA (hidrosolubles o liposolubles), disponible para ser eliminados o reabsorbidos. Los alimentos que acidifican la orina (carne, pescado, huevos, quesos, pan y pastas) aumenta los efectos de medicamentos ácidos (ampicilina, ASA, ibuprofeno), al predominar la forma no ionizada (apolar), la cual se reabsorbe y prolonga la CP de estos. Asimismo, los alimentos que alcalinizan la orina (papaya, mantequilla y vegetales) prolongan los efectos de medicamentos alcalinos (alprazolam, metilbromuro de iocina, entre otros).^{4, 7, 8, 12, 21, 29}

La excreción de un nutriente se puede afectar por medicamentos que inducen cambios electrolíticos, como la furosemida, la hidroclorotiazida, la beta metil digoxina, la dopamina, la prednisolona y la betametazona, porque estos incrementan la excreción urinaria de sodio, potasio, calcio y magnesio. Si a la hipokalemia inducida por estos medicamentos se le suma la escasa ingestión de potasio, puede originarse una deficiencia renal y arritmias. En la tabla 2 se indican las principales interacciones en la etapa de excreción.

Por tal razón, se requiere acompañar el tratamiento farmacológico con la implementación de una alimentación equilibrada, rica en potasio, para mejorarla. De igual manera, la unión a proteínas y la destoxicación metabólica pueden alterar la excreción de un principio activo o nutrientes. Las dietas ricas en fibra pueden originar pérdida de ácidos biliares y aumentar la excreción biliar de fármacos con extensa circulación entero-hepática, por ejemplo, la espironolactona y sus metabolitos.^{2, 4, 8, 12, 26, 27, 29-31}

Tabla 2. Interacciones que afectan la etapa de excreción

Medicamento	Alimento M	Mecanismo I	Impacto clínico
Gentamicina Antiinfeccioso	Carne, pescado, tocino, maíz, lentejas	Acidifican la orina, disminuyendo su excreción, produciendo reabsorción del fármaco y aumentando la concentración plasmática	Prolongación del efecto Riesgo de toxicidad
Gentamicina Antiinfeccioso	Nueces, cítricos vegetales, almidones, leche y sus derivados	Alcalinizan la orina aumentando su excreción, lo que disminuye la concentración plasmática	Disminución del efecto Riesgo de ineficacia
Furosemida Hidroclorotiazida Espironolactona	Galletas, confites, bocadillos con Sorbitol (edulcorante)	Aumentan la excreción de líquidos, diarrea osmótica, deshidratación y desnutrición	Sinergismo del efecto diurético hipotensión
Fenobarbital Hipnosedante, Anticonvulsivante	Alimentos ricos en vitamina C	Acidificación de la orina, disminución de la excreción Producción de reabsorción del fármaco Aumento de la concentración plasmática	Aumento de los efectos y alteración del SNC

CONCLUSIONES

Este artículo busca describir las interacciones de algunos medicamentos con ciertos alimentos como una estrategia de promoción de la salud y prevención de este factor de riesgo impredecible que influye en la respuesta terapéutica, por la variabilidad biológica y desconocimiento de su mecanismo, a partir de las siguientes razones:

1) Existen pocos estudios disponibles y concluyentes sobre interacciones que sean significativas en la asistencia clínica. Si el medicamento que se prescribe o se automedica no se reporta entre los que interactúan con algún alimento, ello no quiere decir que no interfiera con algún nutriente, sino que, en la mayoría de los casos, no se ha investigado o no se tiene la cultura de notificarla.

2) No es aconsejable suponer que un medicamento interactúa o no con un alimento; lo más conveniente es ceñirse a las especificaciones de la FF del medicamento y a las características fisicoquímicas y de estabilidad.

3) El retraso en la absorción de un principio activo no siempre significa que se absorbe menos cantidad de él, sino que se requiere un periodo de tiempo más largo para alcanzar la concentración plasmática máxima.

4) La farmacocinética de la interacción entre un nutriente y un fármaco puede dar como resultado, tanto el aumento o la disminución del valor nutricional, como el aumento o la disminución de los efectos no deseados o de los efectos terapéuticos en términos de biodisponibilidad (inicio, intensidad, duración y seguridad) del efecto para la eficacia del medicamento.

5) Los profesionales del área de la salud (médicos, ingenieros de alimentos, nutricionistas, químicos farmacéuticos) pueden identificar, mediante acciones coordinadas, interacciones

farmacocinéticas entre una dieta y una determinada FF de medicamentos nuevos más potente y evitar, desde el orden clínico, su impacto social y económico, contribuyendo así a mejorar el bienestar del paciente.

RECOMENDACIONES

- Las facultades del área de la salud, desde las prácticas académicas de pregrado, articuladas con sitios de desarrollo de las mismas en EPS e IPS, deben fomentar una mayor cooperación en el trabajo de equipo entre los estudiantes, los médicos, los químicos farmacéuticos, las enfermeras, el personal auxiliar y los pacientes para caracterizar las particularidades de cada paciente, a fin de identificar cuál es la FF del medicamento más recomendable y cuándo evitar o no el uso conjunto de alimentos con medicamentos, con el propósito de hacer ajustes en la terapia, según las necesidades del paciente y evitar una posible interacción e implicación clínica.

- Las facultades del área de la salud deben formar en estos aspectos, y los servicios de atención en salud deben aunar esfuerzos en la educación continuada y en una planificación adecuada que optimice y normalice los aspectos de la prescripción, la automedicación, la nutrición, la investigación y la capacitación de la comunidad, en los sectores público y privado y en el marco del contexto legal del país.

- El servicio de atención farmacéutico de los servicios de atención en salud debe impulsar la investigación relacionada con las interacciones entre alimento y medicamento para un adecuado sistema de control, seguimiento y evaluación de ellas. Todo esto, con el propósito de aumentar conciencia en la responsabilidad de prescribir y teniendo en cuenta la hora de alimentación y el tipo de alimento para estimar el riesgo de interacciones, cuya valoración dependerá del conocimiento de los medicamentos formulados, la dieta del paciente y su nivel nutricional.

REFERENCIAS

1. Ayo JA, Agu H, Madaki I. Food and Drug Interactions: its side effects, Nutrition and Food Science 2005; 35 (4): 243-252.
2. San Miguel MT, Vargas E, Martínez A. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales An R Acad Nac Farm, 2004, 70: 147-179. [Publicación en internet] [Acceso: enero 28 del 2008] Disponible en: <http://www.ranf.com/pdf/anales/2004/0108.pdf>.
3. Sevilla AE. Interacciones entre alimentos y medicamentos: bases farmacológicas e importancia clínica. Pharmaklinik 1990; 4 (2): 58-64.
4. Thomas JA. Drug-Nutrient Interactions. Nutrition Reviews 1995; 53 (10): 271-282.
5. Welling PG. Effects of food on drug absorption. Annual Review of Nutrition 1996; 16: 383-407.
6. López MJ. Responsabilidad civil y deber jurídico. En: Tratado de responsabilidad médica. Responsabilidad civil, penal y hospitalaria: deber de actuación diligente (la lex artis y su incidencia en materia médica). México D. F.: Ubijus; Legis Argentina; 2007. p. 38-112.
7. University of London. Paper When Food and Drugs do not Mix. En: Medication Update. Prevention 1988; December: 106-110 y 115.
8. Garrow JS. Human nutrition and dietetic, chapter 50. En: Roe DA. Drug-nutrient interaction; 9.a ed. Nueva York: Churchill-Livingstone; 1993.
9. Colombia, Ministerio del la Protección Social. Decreto 3039 de 2007. Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010. Bogotá, El Ministerio, 2007.
10. Colombia, Congreso de la República. Ley 100 de 1993; artículo 245. Sistema de Seguridad Social Integral en Colombia. Bogotá, El Congreso, 1993.
11. San Miguel M, Vargas E y Martínez A. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. An R Acad Nac Farm, 2004, 70: 147-179.
12. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Variaciones individuales e interacciones farmacológicas: Farmacología. 5.a ed. El ser-vier: Madrid; 2004. p.712-723.
13. Humberstone AJ. A Physicochemical basis for the effect of food on the absolute oral bioavailability of Halofantrine. J Pharmac Science 1996; 85 (5): 525-529.
14. Caillé G. Biodisponibilidad de medicamentos. Primer Simposio Internacional 1992; Chile, p. 53-69.
15. Drabant S, Balogh KN, Horváth V, Tolokán A, Grézal G, Anttila M, Béla y otros. Influence of food on the oral bioavailability of Deramciclone from film-coated tablet in healthy male volunteers. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2004; 58 (3): 689-695.
16. Wallace AW, Victory JM and Amsden GW. Lack of bioequivalence when Levofloxacin and calcium-fortified orange juice are coadministered to healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2003; 43:539-544.
17. Camba I. Recomendaciones para lograr el efecto terapéutico de los fármacos orales. Caracas: Ediciones del Hospital Vargas; 1994.
18. Anderson J, Hart H. Nutrient-Drug Interactions and Food. University Extension foods

and nutrition, Colorado State. [Artículo publicado en internet] [Acceso: octubre 17 del 2007] Disponible en: <http://www.ext.colostate.edu/PUBS/foodnut/09361.html>.

19. Aguirrezábal A. Seminario sobre interacción medicamentos-alimentos 1985. Barcelona: Universidad de Barcelona; 1985.

20. Harhcock JN. Metabolic interactions of a nutrition and drugs. Federation proceedings 1985; 44: (1): 123-129.

21. Dongowski G, Fritsch B, Giessler J, Härtl A, Kuhlmann and Reinhard HH. The influence of bile salts and mixed micelles on the pharmacokinetics of quinine in rabbits. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2005; 60 (1): 147-151.

22. Sim IK, Davis TM and Ilett Kf. Effects of a high-fat meal on the relative oral bioavailability of Pипeraquine. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(6):2407-2411. Abstract PubMed.

23. Kleiner SM. Interactions Drug-Nutrient. The physician and sports medicine 1993; 21(1): 43-44.

24. Vilaplana M. Interacción alimento-medicamento. Nutrición 2002; 21: (2):1-5.

25. Bartolomé M. Centro de Farmacovigilancia de Aragón. [Publicación en internet] 2003. [Acceso: abril 18 de 2005] Disponible en: <http://portal.aragon.es/portal/page/>

portal/SALUDPUBLICA/FARMACO/BOL/BOLET%3%8DN+17.PDF

26. Madurga M. Interacciones de los alimentos con los medicamentos. División de fármaco epidemiología y farmacovigilancia. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Aula de la farmacia 2004: 1-8.

27. Lucena A. Interacciones entre los alimentos y las estatinas. Nutrición hospitalaria [Publicación en internet] 2004; 19 (4): 195-201. [Acceso: abril 18 de 2005] Disponible en: <http://www.grupoaulamedica.com/web/nutricion/pdf/042004/Interacciones.pdf>.

28. Dang DH and Hien HT. Nutritional Analysis of Vietnamese Seaweeds for Food and Medicine Biofactors 2004; 22 (1-4): 323-325.

29. Shannon F, Shannon M. Drug Interaction, Clinical Pediatric Emergency Medicine 2005; 6: (2): 93-102. En: pdf www.Sciece@direct Consultada 13 mayo de 2008. Lamy P. Effects of diet and nutrition on drug therapy. Journal of American geriatrics society 1982; 30 (11): S99-S111.

30. Boletín Informativo Farmacovigilancia. Interacciones fármaco-alimento 2005; 25: 1-7. Boletín Informativo Farmacovigilancia. <http://www.cfnavarra.es/bif/boletines/26/InteraccionesFarmacosAlimentos.pdf>. [Acceso: 8 de septiembre del 2008]