



Food and drug adverse interactions: types, identification and update

Title in Spanish: *Interacciones adversas de alimentos y medicamentos: tipos, su identificación y actualización*

Mariano Madurga Sanz^{1,*}, Francisco Sánchez Muniz²

¹Consultor en Farmacovigilancia. ²Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Plaza Ramón y Cajal, s/n. Universidad Complutense de Madrid. 28040-Madrid.

ABSTRACT: In this publication some central aspects to consider about interactions between food or nutrients and drugs are reviewed. In the clinical investigation of a new drug the possible interactions with food, both physicochemicals and pharmacokinetics (in absorption, metabolic pathways, transport and excretion) and pharmacodynamic (in particular those relevant due to the severity of their effects) should be studied. Its evidence must be collected and described in the drug information (summary of product characteristics and patient information leaflet). It is essential that any patient in treatment with any of the drugs in which food interactions have been observed receives accurate information on the type of food whose consumption should be avoided or reduced. The healthcare pharmacist must provide this information, reinforced by the Doctor Prescriber and contained in the leaflets of the respective medicinal products. Therefore, any effort to avoid adverse interactions will be futile if a fatal episode is not avoided. Oral intake of medicines mouth should be recommended for ingestion with water, in a generous amount (a glass of 200 mL). Ingestion with milk or fruit juices should not be recommended, except for the physician's express indication, depending on the type of medication. Knowledge of food interactions with drugs should be supplemented with pharmacovigilance activities. Thus, the attentive action of the health professional, in general, and the pharmacist and nurse, in particular, should allow identifying new interactions with food, and avoiding the already known ones, since they are the professionals closest to the patient.

RESUMEN: En esta publicación se revisan aspectos centrales a considerar sobre los diferentes tipos de interacciones entre alimentos y/o nutrientes y fármacos. En la investigación clínica de un nuevo medicamento se deben estudiar las posibles interacciones con alimentos tanto físicoquímicas como farmacocinéticas (en la absorción, vías metabólicas, transporte y excreción) y farmacodinámicas, en particular aquellas más relevantes por la gravedad de sus efectos. Sus evidencias deben recogerse y describirse en la información del medicamento (fichas técnicas y prospecto). Es fundamental que todo paciente en tratamiento con alguno de los fármacos en los que se hayan observado interacciones con alimentos reciba información precisa sobre aquellos alimentos que debe evitar/reducir consumir. El farmacéutico asistencial debe proporcionar esta información, reforzando la transmitida por el médico prescriptor y la contenida en los prospectos de los medicamentos respectivos. Por ello, todo esfuerzo que se haga para evitar las interacciones adversas será inútil si no se consigue evitar un episodio fatal. En las tomas de medicamentos por vía oral debe recomendarse su ingestión con agua, en cantidad generosa (un vaso de 200 mL). No se debe recomendar la ingestión con leche o con zumos de frutas, excepto indicación expresa del médico, según el tipo de medicamento. El conocimiento de las interacciones de alimentos con medicamentos se debe complementar con las actividades de farmacovigilancia. Así, la atenta actuación del profesional sanitario, en general, y del farmacéutico y enfermero, en particular, debe permitir identificar nuevas interacciones con alimentos y evitar las ya conocidas, ya que son los profesionales más cercanos al paciente.

*Corresponding Author: mmadurgasanz@gmail.com

Received: March 13, 2018 Accepted: March 20, 2018

An Real Acad Farm Vol. 84, N° 2 (2018), pp. 216-225

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

Las interacciones farmacológicas constituyen un elemento de distorsión en los resultados de la farmacoterapia. Hay sustancias farmacológicas que impiden o potencian los efectos de otros fármacos cuando se utilizan simultáneamente. Por ello, en casi todos los manuales de farmacoterapia existe un capítulo sobre las interacciones entre medicamentos. En algunos casos, se aprovechan los efectos sinérgicos, como ocurre con la

administración oral de levodopa conjuntamente con carbidopa, un inhibidor de la DOPA-descarboxilasa, o la de amoxicilina junto con ácido clavulánico, inhibidor de beta-lactamasas bacterianas.

Sin embargo, aunque ya se describieron hace años, no está tan extendido el conocimiento de las interacciones entre los alimentos y los medicamentos. Igual que sucede con las interacciones fármaco-fármaco, entre las interacciones alimento-medamento (IAM) algunas son

útiles bajo el punto de vista de la farmacoterapia ya que puede reducirse la dosis de un fármaco. Un ejemplo lo constituye la administración conjunta de ciclosporina con zumo de pomelo. No obstante, existe el riesgo de incrementar los efectos farmacológicos a niveles tóxicos. También, en muchos casos, las interacciones pueden afectar negativamente a la respuesta terapéutica, reduciendo o anulando los efectos terapéuticos.

Desde los años 60 del pasado siglo se conoce una de las interacciones farmacológicas más conocidas y potencialmente más graves. De las IAM que se conocen desde entonces son los efectos negativos que resultan de combinar un tratamiento de inhibidores de la mono-aminoxidasa mitocondrial (IMAO) con alimentos ricos en tiramina. La tiramina es una sustancia que puede actuar por sí misma como mediador adrenérgico, y también puede ser recaptada por las terminaciones nerviosas postganglionares y producir la liberación del neurotransmisor. En ocasiones, cuando se inhibe su metabolismo, se puede producir una crisis hipertensiva de letalidad elevada. Este fenómeno se conoce como la “reacción del queso”, por encontrarse la tiramina en grandes cantidades en los quesos, en particular, en los muy curados (1). No sólo los antidepressivos de antaño, tipo pargilina o fenelzina, son los únicos fármacos con efecto IMAO, también se conoce desde los años 60 los que acompañan al antituberculoso isoniazida (2).

En los años 90 se describieron las primeras interacciones referentes a los cítricos amargos, en particular al pomelo, las cuales podían incrementar el área bajo la curva (AUC) hasta casi un 300 % de fármacos tomados simultáneamente. Por aquel entonces se describieron los efectos diferenciales en seis pacientes con hipertensión leve que tomaron 5 mg de felodipino con agua, con zumo de pomelo o con zumo de naranja. La biodisponibilidad media de felodipino con zumo de pomelo fue del 284 % (IC95 % 164-469) respecto al grupo que empleó agua. También se redujo la relación de AUC de dehidrofelodipino/felodipino, la presión sanguínea diastólica y la frecuencia cardíaca en los pacientes con zumo de pomelo respecto a los que tomaron agua. Los efectos adversos de tipo vasodilatación fueron más frecuentes. Por el contrario, el zumo de naranja no afectó a la biodisponibilidad. Adicionalmente seis voluntarios sanos tomaron 10 mg de nifedipino con agua o con zumo de pomelo y la biodisponibilidad en el grupo de zumo de pomelo fue de 134 % (IC95 % 108-169) respecto al grupo que consumió agua (3).

2. DEFINICIÓN Y TIPOS DE INTERACCIONES DE ALIMENTOS CON MEDICAMENTOS

Pueden definirse dos tipos de interacciones entre alimentos y medicamentos: aquellas que resultan en la aparición de un efecto farmacológico tóxico o terapéutico, de intensidad menor o mayor de la esperada, como consecuencia de la acción o presencia de un alimento (IAM) (4) y las que se originan entre los fármacos o medicamentos y alimentos (IMA) (5), reduciendo la biodisponibilidad y por tanto los efectos fisiológicos de los

nutrientes contenidos en los alimentos. En esta revisión nos centraremos en las IAM (4), dejando para futuros trabajos profundizar sobre las IMA.

Resulta por ello trascendente que un alimento pueda provocar un incremento de los niveles plasmáticos de un medicamento, induciendo síntomas de toxicidad. Pero, también es un efecto adverso la disminución de la respuesta terapéutica, como sucede con un antinfecioso al interactuar con un alimento y provocar la formación de un complejo insoluble que impide la absorción del antinfecioso, como sucede con la leche y varios medicamentos, como tetraciclinas, ampicilinas, fluoroquinolonas.

3. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LAS INTERACCIONES DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS

Las interacciones entre alimentos y medicamentos pueden considerarse como el resultado de las interferencias posibles entre los tres agentes presentes en cada ocasión que se aplica farmacoterapia: el medicamento, el alimento o nutriente y el paciente.

3.1. Factores dependientes de los medicamentos

Entre ellos destacaremos la forma farmacéutica y las características farmacológicas. Respecto a las formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, cápsulas, etc) presentan más interacciones potenciales que las formas orales líquidas. Entre las primeras, las formulaciones tipo retard o de liberación prolongada, pueden ser más susceptibles de ocasionar interacciones por sus requerimientos del medio para poder liberar adecuadamente el principio activo, como sucede con las teofilinas retard.

Dependientes de sus características farmacológicas, sobresalen, por ejemplo, un margen terapéutico estrecho (definido como la proporción entre la Dosis Tóxica 50/ Dosis Eficaz 50) o una curva dosis-respuesta de pendiente pronunciada. En este tipo de fármacos, como digoxina, antidiabéticos orales, anticoagulantes orales, carbamazepina o teofilina, pequeñas variaciones en las concentraciones plasmáticas se acompañan de grandes modificaciones en la respuesta terapéutica, llegando a ser tóxicas si los alimentos inducen un incremento.

3.2. Factores dependientes de los alimentos

Tanto la composición de la dieta, en cuanto al contenido y proporción de grasas, proteínas e hidratos de carbono, como el volumen de líquido que se ingiere, son los factores decisivos en las interacciones de los alimentos y los medicamentos. Existen componentes en la dieta que tienen una gran importancia en la inducción de interacciones con medicamentos. Así, sucede con los alimentos con alto contenido en tiramina, o abundante concentración de sodio y potasio, o ricos en fibra, con la leche y derivados lácteos (por el efecto quelante del calcio), con los zumos de frutas (tanto por efecto inhibidor sobre ciertos citocromos, como por el incremento de pH de la orina que favorece la reabsorción de ciertos

medicamentos, prolongando así sus efectos), con el café (por su contenido en cafeína, estimulante del sistema nervioso central, y a la vez diurético), etc.

3.3. Factores dependientes del paciente

La respuesta farmacológica puede variar en función de la edad y género, de factores genéticos del paciente, de estados fisiológicos (embarazo, lactancia), de estados carenciales de la nutrición, o patológicos que afecten a la función renal o hepática, entre otros. Cada día es más conocida la influencia de los polimorfismos (6) en diferentes genes que codifican la expresión de los transportadores de fármacos, o de las enzimas metabolizadoras, en particular de las isoenzimas del citocromo P450 (p.ej. CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6), que explican la variabilidad interindividual de la respuesta a la terapia farmacológica.

4. INTERACCIONES ADVERSAS DE RELEVANCIA CLÍNICA ENTRE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS

Las interacciones de alimentos con medicamentos pueden ocasionar diferentes efectos. Si el “efecto farmacológico es de intensidad mayor” del habitual, o esperado, se identifica como reacción adversa, que puede ser de diferentes tipos, por ejemplo, insomnio, nerviosismo, irritación, arritmias cardíacas. Pero puede resultar en un “efecto farmacológico de intensidad menor” del esperado, o nulo, como por ejemplo, un embarazo no deseado como resultado de la interacción entre un anticonceptivo hormonal oral y el uso simultáneo de un antidepresor como la planta medicinal *Hypericum perforatum* L. (hipérico o “hierba de San Juan”) al ocasionar esta planta una respuesta terapéutica disminuida del anticonceptivo oral. Este tipo de casos de inefectividad o falta de eficacia, también se incluyen entre las reacciones adversas graves, tal como se ha informado por parte de las agencias reguladoras (7).

Las interacciones entre alimentos y medicamentos se definen (4) de relevancia clínica “cuando la actividad terapéutica y/o toxicidad de un fármaco se modifica de tal manera que se necesite un reajuste en la posología del medicamento u otra intervención médica”. Por ejemplo, si se simultanea ciclosporina con zumo de pomelo, puede requerirse tomar la mitad de dosis del inmunodepresor, ya que el zumo de pomelo, inhibidor del CYP3A4, reduce su metabolismo e incrementa los niveles plasmáticos de ciclosporina. También se catalogan de relevancia clínica las interacciones “cuando exista la posibilidad de usar simultáneamente dos fármacos o un fármaco con un alimento que interaccionan, en las condiciones terapéuticas recomendadas”. Por ejemplo, el caso de un uso concomitante de ciprofloxacino (inhibidor del CYP1A2)

junto con teofilina (substrato del CYP1A2) en un proceso broncopulmonar.

Las IAM se pueden clasificar también por el tipo de mecanismo que explica la interacción: farmacéuticas (o fisicoquímicas), farmacocinéticas y farmacodinámicas.

4.1. Interacciones adversas de tipo farmacéutico.

Se definen así las IAM que implican reacciones fisicoquímicas, que se presentan en dispositivos de administración como en los tubos de alimentación enteral o en la luz gastrointestinal. Como ejemplo hay que citar las incompatibilidades entre medicamentos y componentes presentes en las mezclas de nutrición parenteral, por ello se conocen como “interacciones *in vitro*”. Graves han sido los casos adversos de bezoares, o impactaciones en el esófago con el antiulceroso sucralfato, que puede unirse a los componentes proteicos de la dieta, por lo que debe administrarse con el estómago vacío, al menos 1-2 horas antes de las comidas. Por ello debe evitarse su utilización simultánea con nutrición enteral a través de la misma sonda ya que se han notificado casos de bezoares o impactaciones en el esófago, que provocan su obstrucción y que en algunas ocasiones han requerido intervención quirúrgica, tal como se notificaron al Sistema Francés de Farmacovigilancia en los años 90 (8).

4.2. Interacciones adversas de tipo farmacocinético

Los alimentos pueden modificar la farmacocinética de los medicamentos, por diferentes mecanismos, pudiendo ocasionar reacciones adversas que alteren su absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) (Tabla 1).

Entre las terapias antirretrovirales utilizadas en la infección por los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), destacan dos interacciones con alimentos que tienen significación clínica: la dieta con alto contenido en grasas reduce la absorción de indinavir y zidovudina. Asimismo, la didanosina, un antirretroviral ácido-lábil, cuando se administra por vía oral debe ingerirse en ayunas, ya que el alimento reduce su biodisponibilidad al aumentar el tiempo de contacto con el ácido gástrico.

También se han publicado casos de interacciones de dietas ricas en ajo (*Allium sativum* L.) con tratamientos de antirretrovirales como saquinavir, un inhibidor de la proteasa del VIH. El ajo actúa reduciendo los niveles plasmáticos de saquinavir por un mecanismo no bien definido aún, aunque se baraja la posibilidad de actuación del sistema enzimático del citocromo P450, ya que tanto saquinavir como el ajo utilizan esta ruta metabólica (9). Posiblemente, este efecto sea extensivo a otros inhibidores de proteasa como indinavir, nelfinavir, ritonavir.

Tabla 1. Interacciones farmacocinéticas más relevantes entre alimentos y medicamentos.

| Fármaco | Nutriente | Efecto en el fármaco | Recomendaciones |
|--|---|--|---|
| <i>Antirretrovirales:</i> zidovudina, indinavir, didanosina | Alimentos ricos en grasas | Reduce la absorción hasta el 50 %, y sus efectos. | Tomar en ayunas o 1 hora antes de las comidas. Separar las tomas de los antirretrovirales entre sí y con las comidas. |
| <i>Antirretroviral:</i> saquinavir y posiblemente otros inhibidores de la proteasa | Ajo en cantidades abundantes | Reduce la biodisponibilidad al reducir su absorción y/o incrementar su metabolismo | El saquinavir incrementa la colesterolemia y el ajo se utiliza como anticolesterolemiante. Evitar la toma de preparados con ajo junto con medicamentos anti-VIH |
| <i>Fluoroquinolonas:</i> ciprofloxacino, enoxacino, norfloxacino y ofloxacino | Leche, sales de hierro | Reduce la absorción y sus efectos. | Espaciar 2 horas la toma del medicamento y de alimentos |
| <i>Bifosfonatos:</i> alendronato, clodronato, etidronato | Leche, sales de hierro | Reduce la absorción y sus efectos. | Espaciar 2 horas las tomas de medicamento y de alimentos. |
| <i>Anticoagulantes orales:</i> warfarina, acenocumarol | Aguacate (elevado contenido en grasa) | Disminuye sus efectos al reducir su absorción e inducir su metabolismo | Evitar la ingestión simultánea de grandes cantidades de aguacates. Controlar el tiempo de protrombina de forma periódica |
| <i>Anticoagulantes orales:</i> warfarina, acenocumarol | Crucíferas (p. ej. coles de Bruselas, coliflor, repollo, brócoli, etc) (ricas en indoles) | Disminuye su eficacia al inducir su metabolismo hepático. | Evitar la ingestión simultánea de grandes cantidades de crucíferas (coles de Bruselas, repollo, brécol, coliflor). Controlar el tiempo de protrombina de forma periódica. |
| <i>Antagonistas canales de calcio:</i> felodipino, nifedipino, nimodipino, amlodipino, verapamilo, etc. | Zumo de pomelo | Incrementa los niveles plasmáticos (felodipino hasta un 330 %) y su toxicidad | Evitar las tomas con zumo de pomelo. Ingerir con agua. |
| <i>Fármacos anti-rechazo de trasplantes:</i> ciclosporina, tacrolimus. | Zumo de pomelo | Incrementa niveles plasmáticos de ciclosporina hasta un 60 % | Evitar las tomas con zumo de pomelo. Ingerir con zumo de naranja, con leche o batidos de chocolate. ¡Monitorizar las concentraciones plasmáticas! |
| Terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida | Zumo de pomelo | Incrementa los niveles plasmáticos y su cardiotoxicidad (arritmias, torsades de pointes) | Evitar las tomas con zumo de pomelo, o hacerlo con 4 horas de intervalo. Ingerir con agua o con otros zumos |
| Carbamazepina, saquinavir, midazolam, alprazolam, triazolam | Zumo de pomelo | Incrementa los niveles plasmáticos. | Evitar las tomas con zumo de pomelo, o hacerlo con 4 horas de intervalo. Ingerir con agua o con otros zumos |
| Clozapina, haloperidol, olanzapina, cafeína, fenitoína, tacrina, celecoxib, AINE, zafirlukast, warfarina | Soja | Se incrementan los niveles plasmáticos de los medicamentos y sus efectos adversos | Evitar la ingestión concomitante |
| Levotiroxina | Soja | Se puede disminuir la absorción intestinal de levotiroxina | Puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, particularmente al inicio o una vez finalizado el período en que el paciente tome suplementos a base de soja |

AINE: antiinflamatorios no esteroides; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Uno de los tipos de IAM resulta de la interacción química directa con los nutrientes, conocida como reacción de quelación o de formación de complejos, que resultan inactivos. De forma similar a lo que sucede con las tetraciclinas (excepto doxiciclina y minociclina), y con las

penicilinas orales (derivados de ampicilina, excepto la amoxicilina) las sales de calcio y la leche pueden alterar la absorción de las fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, ofloxacino, enoxacino o norfloxacino. En estudios se ha comprobado que al ingerir los comprimidos de

norfloxacino con leche se reducían un 11 % las concentraciones plasmáticas del fármaco a los 30 minutos de la toma, con respecto a los valores obtenidos al tomarse con agua. Por lo tanto, es importante advertir a los pacientes para que eviten la ingestión simultánea de quinolonas con alimentos ricos en calcio. La absorción de bifosfonatos orales como alendronato, clodronato, etidronato disódico para el tratamiento de enfermedades con resorción ósea como la osteoporosis y el cáncer con metástasis ósea, también se ve reducida si se ingiere junto con alimentos ricos en calcio, como la leche o los productos lácteos.

Entre los fármacos con un margen terapéutico muy estrecho están los anticoagulantes orales, como warfarina y acenocumarol. Se han notificado algunos casos de interacciones de tipo farmacocinético con alimentos ricos en grasas. El efecto terapéutico de los anticoagulantes se ha reducido en pacientes con una dieta rica en aguacates, fruta cuya fracción lipídica es elevada entre (del 11 al 25 %), que causa una disminución en la biodisponibilidad de los anticoagulantes, bien por una disminución en la absorción, bien por un aumento del metabolismo. Similares resultados se han notificado con dietas ricas en vegetales de la familia de las crucíferas (coles de Bruselas, coliflor, brócoli, remolacha, repollo, etc.) que contienen indoles. Estos compuestos presentan una importante capacidad para inducir el metabolismo oxidativo (citocromo P450 1A2, o CYP1A2). En conclusión, se debe evitar la ingestión de cantidades abundantes de estos alimentos simultáneamente con anticoagulantes orales.

Los alimentos también pueden inducir un incremento en la biodisponibilidad de un fármaco cuando reducen su metabolismo. Este es el caso de las interacciones que induce el zumo de pomelo (*grapefruit juice*) a través de algunos de sus componentes (10). Este zumo contiene un flavonoide denominado naringina, de sabor amargo, que se transforma en el cuerpo humano en naringenina. Este metabolito parece ser uno de los posibles responsables de la inhibición del metabolismo de primer paso de fármacos que se metabolizan por distintos isoenzimas del citocromo P450 (CYP450), principalmente por el 3A4 (CYP3A4) y el 1A2 (CYP1A2). También se especula que un componente del zumo, derivado de las furanocumarinas, denominado 6',7'-dihidroxi-bergamotina, esté implicado. Entre los antagonistas de los canales de calcio, felodipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, amlodipino y verapamilo ven elevadas sus concentraciones plasmáticas al asociarse con zumo de pomelo (10). Este efecto se ha identificado también con otros cítricos amargos como las naranjas amargas (*Seville oranges*). Sin embargo, parece que el zumo de pomelo no tiene efecto en las concentraciones plasmáticas de diltiazem y solo incrementa ligeramente su semivida. Este efecto se explica por una inhibición en el metabolismo de primer paso en la pared intestinal, de CYP3A4, y también por cierta inhibición sobre la glicoproteína-P, que en la pared del enterocito provocaría un aumento de la biodisponibilidad de algunos fármacos. El mecanismo de la glicoproteína-P,

bombeando hacia fuera de la célula se compensa con el efecto de proteínas transportadoras que hay en la membrana como los OATP (de sus siglas en inglés *Organic Anion Transporting Polypeptide*). Del efecto combinado de inhibiciones sobre la glicoproteína-P y sobre OATP resultan los diversos efectos de los zumos cítricos, no solo amargos (p. ej. pomelo, lima), que pueden afectar a la biodisponibilidad final de los fármacos que se ingieren junto con estos zumos (11-13).

El inmunosupresor ciclosporina ha conseguido duplicar el número de pacientes cuyos hígados trasplantados eran viables durante el primer año crucial. Para facilitar que la ingestión de ciclosporina resulte agradable se recomienda realizarla junto con zumo de naranja o, preferentemente, con leche o batidos de chocolate, a temperatura ambiente. El zumo de pomelo aumenta su biodisponibilidad al reducir su metabolismo, ya que inhibe el CYP3A4, lo que incrementa un 60 % el AUC de este fármaco. Además, teniendo en cuenta la alta variabilidad de la biodisponibilidad de ciclosporina entre individuos (del 5 % al 90 %) se deben controlar de forma periódica sus concentraciones plasmáticas (p. ej. 2 veces a la semana) (10, 14, 15).

Adicionalmente, la interacción del zumo de pomelo con antihistamínicos como la terfenadina o el astemizol, o con cisaprida puede resultar nociva, ya que el zumo incrementa las concentraciones plasmáticas y, consecuentemente, la incidencia de posibles efectos cardiotóxicos (prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes*) que pueden producir estos medicamentos. Últimamente se ha detectado el mismo efecto con pimozida, un neuroléptico. Similares efectos se han comprobado con benzodiacepinas (p. ej. carbamazepina, triazolam, alprazolam y midazolam) y el antirretroviral, saquinavir, a través del efecto inhibitorio del CYP3A4, que incrementa sus concentraciones plasmáticas.

El CYP3A4 es el responsable de la metabolización de aproximadamente el 50 % de los fármacos utilizados actualmente en terapéutica. Más de 85 fármacos son metabolizados por el CYP3A4. Por ello es fácil comprobar la gran trascendencia que puede llegar a tener las interacciones que afectan a esta isoenzima en general y del zumo de pomelo en particular (13-15).

A partir de 2001, se han publicado casos de interacciones con los preparados de soja (*Glycine max*) (16). Esta fabaceae, cultivada por sus semillas y sus productos (aceite y harina) se utilizan en la alimentación de humanos y animales, contiene fitoestrógenos de estructura química flavonoide, principalmente la ipriflavona. Esta isoflavona actúa como inhibidor de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C9. La inhibición del CYP1A2 puede provocar un incremento de las concentraciones plasmáticas de compuestos tan diferentes como cafeína, clozapina, haloperidol, olanzapina y tacrina. La inhibición del CYP2C9 puede inducir un incremento de las concentraciones plasmáticas de celecoxib y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), de fenitoína, warfarina, zafirlukast. También se conoce que los

productos que contienen soja pueden disminuir la absorción intestinal de levotiroxina. En niños se ha observado un aumento del nivel sérico de la hormona tirotrófina (TSH) cuando toma una dieta rica en soja junto con levotiroxina para el tratamiento del hipotiroidismo congénito. En estos casos, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina (Dexnon®, Eutirox® y genéricos EFG) particularmente al inicio o una vez finalizado el período en que el paciente tome suplementos a base de soja.

4.3. Interacciones adversas de tipo farmacodinámico

El último grupo de IAM adversas está constituido por las interacciones que resultan en modificaciones de la farmacodinámica de los medicamentos. Debe insistirse que aunque el número de IAM de tipo farmacodinámico que resultan con significación clínica es menor de los de tipo farmacocinético, la gravedad de sus efectos para el paciente es mayor (Tabla 2).

Tabla 2: Interacciones farmacodinámicas más relevantes entre alimentos y medicamentos.

| Fármaco | Nutriente | Efecto en el fármaco | Recomendaciones |
|--|--|---|--|
| <i>Anticoagulantes orales:</i> warfarina, acenocumarol | Crucíferas, como coles de Bruselas, coliflor, repollo, brócoli, etc (contenido alto de vitamina K) | Disminuye su eficacia al antagonizar el efecto. | Evitar la ingestión simultánea de grandes cantidades de crucíferas (coles de Bruselas, repollo, brécol, coliflor). Controlar el tiempo de protrombina de forma periódica |
| <i>Antihipertensivos:</i> diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores | Regaliz o su extracto | La acción mineralcorticoide del regaliz antagoniza el efecto antihipertensivo | Evitar el uso de alimentos o derivados con regaliz o su extracto en pacientes con hipertensión arterial |
| <i>Inhibidores de la Mono-Amino-Oxidasa (IMAO):</i> tranilcipromina, selegilina, procarbazona, isoniazida. | Alimentos ricos en tiramina, como patés, arenques, quesos curados, salami, etc. | Crisis hipertensivas. Desde 1964, se han publicado casos de hemorragias cerebrales con antidepresivos IMAO. | Evitar alimentos ricos en tiramina durante el tratamiento e incluso durante las 3 semanas después de concluir un tratamiento con uno de estos fármacos |
| <i>Antiestrógenos:</i> tamoxifeno | Soja | Sus fitoestrógenos antagonizan la acción antiestrogénica del fármaco | Evitar la ingestión conjunta. |
| <i>Anticoagulantes orales:</i> warfarina, acenocumarol | Ajo en cantidades altas | Potencia el efecto anticoagulante ya que el ajo tiene efecto antiagregante | Evitar la ingestión en pacientes anticoagulados ya que puede haber sangrados y hemorragias. |

Los alimentos con alto contenido en vitamina K pueden ocasionar modificaciones en la respuesta a la terapia anticoagulante con warfarina o acenocumarol. Entre estos deben citarse algunas crucíferas (p. ej., brécol o brócoli, repollo, coles de Bruselas, coliflor) y otros vegetales con hojas verdes, como remolacha, lechuga, y otros alimentos como el té verde, hígado de cerdo o de vaca y los guisantes verdes. El aporte de vitamina K debido al consumo de estos alimentos, incrementa la síntesis de factores de la coagulación dependientes de vitamina K que induce un antagonismo de los anticoagulantes orales y ocasiona una disminución de la eficacia terapéutica anticoagulante. Por ello, se recomienda a los pacientes con tratamientos de anticoagulantes orales no realizar cambios bruscos en la dieta, en particular relacionados con el aporte de alimentos ricos en vitamina K.

El regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.) posee propiedades demulcentes, expectorantes y laxantes. Se utiliza como agente saporífero, y se usaba frecuentemente para

enmascarar el sabor amargo de sustancias medicinales de origen vegetal (p.ej., áloe) o químico (p.ej., quinina). El regaliz contiene glicirrizina (ácido glicirricínico o ácido glicirricínico), una saponina de estructura similar a la aldosterona, con efectos similares a los mineralcorticoides, con retención de agua y sodio e hipopotasemia (potasio sérico <3,5 mmol/L). En las industrias alimentarias se agrega regaliz a las gomas de mascar, bombones de chocolate, cigarrillos, mezclas de tabaco; agregado a la cerveza la hace más espumosa; adicionado a las bebidas no alcohólicas y a la cerveza, mejora su sabor. Ya en 1968 se describió un caso de hipertensión arterial grave al ingerir 100g diarios de regaliz (17). En nuestro medio, publicamos un episodio de respuesta insuficiente a una terapia antihipertensiva como consecuencia de la interacción con un preparado farmacéutico (Pastillas Juanola®) con extracto de regaliz (18). Por lo tanto, se debe indagar la posibilidad de una ingestión importante de productos que contengan regaliz en pacientes tratados de hipertensión aguda o crónica con insuficiente respuesta a los antihipertensivos. Por cierto, el regaliz es uno de los

alimentos cuyo etiquetado en Europa presenta restricciones de uso en individuos hipertensos si se supera el aporte diario de 100mg de extracto de regaliz (19).

Las IAM mejor conocidas son las que inducen los alimentos ricos en aminoras como la tiramina, dopamina, histamina, etc. Desde 1964 se han notificado (1) decenas de episodios de hemorragias cerebrales, de las que muchas resultaron mortales. Todas se produjeron en pacientes tratados con antidepresivos IMAO, algunos de ellos (p. ej., fenelzina) ya han sido retirados del mercado, al ser desplazados por los antidepresivos tricíclicos. Más recientemente, debido al auge de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina y similares, que son más seguros en su utilización. También pueden interactuar con alimentos ricos en tiramina, al inhibir la monamino oxidasa (MAO) que metaboliza estas aminoras, fármacos como tranilcipromina, que es un IMAO irreversible y no selectivo, e incluso la selegilina, un inhibidor irreversible de la MAO-B, utilizado en el parkinsonismo. El resultado de esta interacción puede originar unos niveles tóxicos de tiramina en la circulación sistémica, que ocasionarán hipertensión arterial junto con cefalea, insuficiencia cardíaca y hemorragia cerebral.

Los alimentos nocivos son aquellos con un alto contenido proteico y que han sufrido un proceso de envejecimiento, maduración y/o fermentación, escabechado, ahumado o contaminación bacteriana. También se incluyen vinos, tipo Chianti, algún tipo de cerveza (sin alcohol), levaduras y habas o judías. Los alimentos con bajo contenido en tiramina pueden resultar seguros si se ingieren frescos y en cantidad moderada. Por el contrario, debe evitarse tomar simultáneamente cualquier alimento que contenga una concentración elevada de tiramina. Esta recomendación de no tomar simultáneamente alimentos con tiramina se extiende durante todo el tratamiento, e incluso durante 3 semanas después de finalizar la terapia con fármacos IMAO.

Las mismas recomendaciones deben hacerse con otros fármacos con actividad inhibidora sobre la MAO, tales como el antituberculoso isoniazida y el citotóxico alquilante procarbazona (2). Uno de los últimos antidepresivos comercializado es moclobemida, que inhibe la MAO-A de forma reversible y selectiva frente a noradrenalina y serotonina que, si bien debe tenerse precaución, presenta un menor riesgo de interacción con estos alimentos ricos en tiramina.

Es fundamental que todos los pacientes en tratamiento con alguno de estos fármacos IMAO, reciban información sobre el tipo de alimentos que deben evitar en su dieta. Debe proporcionarse esta información por parte del farmacéutico, reforzando la transmitida por el médico prescriptor y la contenida en los prospectos y fichas técnicas de estos medicamentos (2). Aunque, hoy en día, la utilización de este tipo de antidepresivos no es elevada, todo esfuerzo que se haga para evitar estas interacciones será de poca utilidad si no se consigue evitar un episodio fatal.

Desde 2001, se han publicado algunos casos de

interacción entre preparados de soja (*Glycine max*) y tratamientos con tamoxifeno (16). Esta leguminosa, como ya hemos comentado, contiene fitoestrógenos como la ipriflavona. Esta isoflavona actúa como antagonista de tamoxifeno, con actividad antiestrogénica en la prevención o tratamiento del cáncer de mama.

También se ha constatado el efecto antiagregante del ajo (*Allium sativum* L.), al provocar hemorragias postquirúrgicas y hematoma epidural espinal de forma espontánea (16). Por este motivo debe evitarse la ingestión desmedida de ajo en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.

5. INVESTIGACIÓN DE LAS INTERACCIONES POTENCIALES CON ALIMENTOS

Cada día se otorga más importancia a las interacciones entre fármacos, en general, y en particular a las IAM. Desde 1998, tanto en la Unión Europea (4) como en EE.UU. (20), se han publicado guías para investigar las interacciones de los medicamentos entre sí y con alimentos, y otros factores ambientales como el tabaco y alcohol, durante las fases previas a la comercialización. Se han desarrollado directrices para identificar las posibles interacciones y proponer medidas para prevenirlas y evitarlas. Es posible identificar estos riesgos potenciales durante el desarrollo de los nuevos medicamentos, una vez que se identifican las vías metabólicas por las que se metaboliza el nuevo fármaco.

5.1. Directrices europeas de investigación sobre interacciones

En 1996, el grupo europeo de trabajo sobre eficacia de medicamentos (*Efficacy Working Party*) del Comité Europeo de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) comenzó la elaboración de una guía (4) para investigar las interacciones farmacológicas, que finalmente entró en vigor en 1998. En esta guía se establecieron las bases terminológicas sobre los tipos de interacciones y su relevancia clínica, y se articularon los pasos necesarios para identificar las posibles interacciones por parte de los laboratorios farmacéuticos durante la investigación y desarrollo de todo nuevo fármaco. Así, solo con la comprobación fisicoquímica (*in vitro*) e *in vivo* de la ruta metabólica y el tipo de enzimas que participan en su metabolización, dentro de la caracterización de la farmacocinética, pueden preverse las interacciones. Una vez que se constatan los datos relativos a la absorción, distribución, metabolismo y excreción, en el desarrollo farmacocinético de la nueva molécula, se permite orientar, planificar y probar las interacciones.

Después de más de 15 años de utilización de esta guía (4), se ha actualizado en 2012 el texto para incorporar todos los conocimientos que, se han ido reuniendo, sobre este tema, en los últimos años. Si bien las interacciones farmacológicas pueden ser tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas, éstas últimas son las que suponen el objetivo principal de esta directriz. En la versión actual se reúne toda una batería de pruebas entre las que destaca la

mención expresa de aquellas dirigidas a comprobar los efectos de la ingesta de alimentos sobre la farmacocinética del medicamento en investigación. Se enfoca en las fases II y III de los ensayos clínicos para conseguir una adecuada dosificación, mientras se estudian las distintas formulaciones galénicas. Una prueba elemental es la comprobación de que la ingesta rica en grasas modifica o no la absorción del medicamento en desarrollo: una dosis única del medicamento se administra con 240 mL de agua después de un periodo de ayuno de 10 horas, y después de 30 minutos de iniciar la toma de comida; las pruebas se hacen con una “comida normal” (con 400-500 kcal, de las que la grasa cubra 250-300 kcal) y una “comida rica en grasa” (con 800-1000 kcal, de las que 500-600 kcal se aporten como grasa y 250 kcal como hidratos de carbono). En el caso de que el medicamento presente una farmacocinética no lineal, lo recomendable es comprobar el efecto de la comida con la dosis más alta y con la dosis más baja. Si se constatan efectos clínicos significativos de los alimentos, se recomienda realizar más estudios sobre la posible IAM.

En función de la frecuencia de administración y de las recomendaciones de ingesta en ayunas o con alimentos (4), se deben planificar estudios acordes para comprobar la influencia de los alimentos:

a) si se recomiendan las tomas junto con alimentos, se debe comprobar el efecto de una “comida normal”.

b) si se recomiendan las tomas en ayunas por las mañanas, se debe comprobar el tiempo necesario de ayuno entre la toma del medicamento y la ingesta de alimentos.

c) si se recomienda tomar el medicamento con el estómago vacío, o varias veces al día, o en otro momento distinto de la mañana, se deben realizar estudios para establecer el intervalo de tiempo antes y después de una comida en el que no se debe tomar el medicamento.

d) si se recomienda administrar el medicamento junto con una comida o con alimentos específicos, y está indicado para uso pediátrico, se debe especificar si es relevante para el uso pediátrico (especialmente en recién nacidos y en lactantes) cuya dieta está preferentemente basada en leche materna o leches de iniciación.

Si bien la revisión de las publicaciones puede servir para la identificación de las interacciones entre alimentos específicos como el zumo de pomelo y diversos medicamentos, no se pueden extrapolar estos efectos a otros medicamentos sin antes comprobar las sustancias que interaccionan y la magnitud de tal efecto. Para esta constatación se utilizan tipos especiales de alimentos como el zumo de pomelo, y fármacos llamados de prueba o sondeo (“*probe drugs*”) que se utilizan como patrones.

En el apéndice VII de la Guía de la EMA (4) se describen los fármacos de prueba atendiendo al tipo de isoenzima de los citocromos por los son específicamente metabolizados. Los resultados de estas pruebas deben complementarse con inhibidores específicos de estas isoenzimas. Tal como se describe en el apéndice VII de la Guía de la EMA (4), se utilizan inhibidores potentes *in*

vivo de las actividades enzimáticas para constatar las interacciones potenciales. Así, si se producen elevaciones de niveles plasmáticos de un nuevo medicamento con un inhibidor potente del CYP3A4, como el ketoconazol, ya se puede indicar la interacción potencial con el zumo de pomelo, y con otros zumos de cítricos amargos (12).

Deben complementarse estas investigaciones de inhibición enzimática con estudios sobre inhibición de transportadores, del tipo de la glicoproteína-P, del OATP 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT2 (de la siglas en inglés *Organic Cation Transporter type 2*), OCT1, OAT1 (de sus siglas en inglés *Organic Anion Transporter type 1*), OAT3, entre otros.

Por tanto, el objetivo de la información incluida en la ficha técnica y en el prospecto de los medicamentos, debe ser permitir establecer información clara y orientadora para el mejor uso del nuevo medicamento, una vez se autorice y se ponga en el mercado.

6. DATOS DE INTERACCIONES ALIMENTO-MEDICAMENTO EN LA INFORMACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS (FICHA TÉCNICA Y PROSPECTO)

Los detalles y trascendencia de las interacciones deben describirse en la ficha técnica del medicamento en la que se resumen las características farmacoterapéuticas del medicamento, a modo de “manual de usuario” para los profesionales sanitarios (en inglés, *Summary of Product Characteristics, SmPC*). En la guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (4) en su apéndice IX se describe la normalización del texto para exponer esta información en los párrafos correspondientes de la ficha técnica, en el 4.2. *Posología y forma de administración*, y en el 5.2. *Propiedades farmacocinéticas*. Este tipo de información, se adaptará a cada caso, según las pruebas que existan de las interacciones adversas:

- [*Medicamento*] puede tomarse con o sin comidas.
- [*Medicamento*] debe tomarse con el estómago vacío, al menos X horas antes o X horas después de una comida.
- [*Medicamento*] debe tomarse con el estómago vacío una hora antes del desayuno.
- [*Medicamento*] debe tomarse junto con la comida.
- [*Medicamento*] debe tomarse con una comida ligera.

Donde [*Medicamento*] representa la denominación del medicamento (marca comercial).

Esta misma información debe incorporarse en el texto del prospecto incluido en el envase, y que va dirigido al paciente. Como ejemplo de este tipo de información se adjunta el texto relativo a la interacción de medicamentos con isoniazida con la ingestión de alimentos ricos en histamina y aminor biógenas, que se recoge en sus fichas técnicas (2), en el párrafo 4.5. *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*. El efecto IMAO que tiene la isoniazida, antituberculoso, puede bloquear la metabolización de estas aminor y producir efectos adversos:

“*INTERACCIONES CON ALIMENTOS: Debido a la*

actividad inhibidora de la monoamino-oxidasa que tiene la isoniazida, puede aparecer una interacción con los alimentos que contienen tiramina (queso, vino tinto). Como también puede inhibir la diamino-oxidasa, ante ciertos alimentos que contienen histamina (p.ej.: atún u otros pescados tropicales) se produce una respuesta exagerada (p.ej.: cefalea, sudoración, palpitaciones, enrojecimiento, hipertensión). Por ello los pacientes que estén recibiendo tratamiento con rifampicina/isoniazida deben evitar tomar alimentos que contengan tiramina e histamina.”

7. NUEVA INFORMACIÓN SOBRE INTERACCIONES ADVERSAS: PAPEL DE LA FARMACOVIGILANCIA

Todos los farmacéuticos, como profesionales sanitarios expertos en medicamentos, y cualquiera que sea su especialización, están llamados a colaborar en la detección, notificación, información y prevención de las posibles reacciones adversas que resulten de la interacción de alimentos con medicamentos. La importancia de la farmacia comunitaria, en particular, radica en tener una visión completa de todos los tratamientos que recibe el paciente, así como otros productos que aunque no se consideran medicamentos pueden tener efectos farmacológicos (zumos de cítricos, preparados de regaliz, alimentos con tiramina, alimentos con soja, ajo, nutracéuticos, etc.) mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT).

La farmacovigilancia como actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados, ofrece la posibilidad de reunir nuevas experiencias adversas con el uso de medicamentos. Ya hemos comentado que en los años sesenta se identificaron interacciones, como las de los IMAO con alimentos ricos en tiramina (desde 1964), y la de los extractos de regaliz (desde 1968) impidiendo el efecto de fármacos hipotensores. En estos 50 años, otros ejemplos de interacciones fármaco-fármaco se han identificado durante la práctica habitual, como la de la “hierba de San Juan” o hipérico con los anticonceptivos hormonales orales (21), que puede interactuar con el efecto anticonceptivo y provocar un embarazo no deseado: esta planta medicinal presenta un efecto inductor de la isoenzima CYP3A4, con lo que se metabolizan las hormonas más rápidamente y se reduce su efecto anovulatorio. Pero a tenor de la escasa información recogida a través de los programas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) por interacciones con los alimentos cabría pensar que desafortunadamente se da poca importancia a este tipo de problemas. Por esta razón se debe hacer hincapié en la posibilidad de que aparezcan estas interacciones adversas, y en la necesidad de notificarlas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

Actualmente existen iniciativas que se enfocan en predecir y prevenir interacciones entre ingredientes

químicos de los alimentos y los fármacos de uso en terapéutica, como estrategias proactivas (22), ya que debemos recordar que en el caso de presentarse una RAM durante cualquier tratamiento farmacológico, siempre se ha de tenerse en cuenta la posibilidad de una IAM. En caso afirmativo, debe notificarse preferentemente las RAM que resulten de posibles interacciones entre alimentos y medicamentos de reciente autorización. Son los llamados “medicamentos de seguimiento adicional”, marcados con un triángulo negro invertido (▼) delante de su nombre comercial, en la ficha técnica, prospecto y material informativo, de los que se solicita que se notifiquen todas las sospechas de RAM que se identifiquen durante los primeros 5 años de comercialización (23). Por tanto, si se sospecha tal IAM, todos los profesionales sanitarios tienen la obligación de notificar al SEFV-H la RAM que se haya identificado, mediante las tarjetas amarillas a través de los Centros Regionales, existentes en cada una de las 17 Comunidades Autónomas, según donde trabaje (directorío en:

https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf). También puede notificarse a través del formulario electrónico disponible en: www.notificaRAM.es. Con la nueva normativa europea que entró en vigor desde julio 2012, se solicita la notificación de sospechas de RAM, con o sin interacciones, también a los ciudadanos o pacientes, directamente a su médico, farmacéutico o enfermero. En los nuevos prospectos se recomienda, la posibilidad de notificar RAM mediante vía electrónica directa al SEFV-H a través de la web www.notificaRAM.es.

En conclusión, la participación del farmacéutico en la detección de nuevas IAM adversas, así como en la prevención de las conocidas, evitando riesgos a los pacientes, debe constituir el estímulo para conseguir una máxima seguridad del paciente con un uso razonado de los medicamentos, objetivo de todo profesional sanitario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

8. REFERENCIAS

1. Shee JC. Pargyline and the Cheese Reaction. *BMJ* 1964; 1 (5395): 1441.
2. AEMPS: Ficha técnica de Rifater® comprimidos recubiertos. Disponible en: (https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58299/FT_58299.html)
3. Bailey DG, Spence JD, Muñoz C, et al. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337: 268-9
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2. EMA, London, 21 June 2012. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf)

5. Bernejo Vicedo T, Hidalgo Correas FJ, Pérez Menéndez Conde C. Interacciones entre fármacos y nutrientes. En Tratado de Nutrición. Tomo IV. Nutrición Clínica. Gil A (Ed.). Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires. 2010, pp. 343-66.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. Ref. EMA/CHMP/37646/2009. EMA, London, 12 Decembre 2011. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500121954.pdf).
7. EMEA Public Statement on the risk of drug interactions with *Hypericum perforatum* (St John's wort) and antiretroviral medicinal Products. Ref EMEA/6321/00. London, 28 February 2000. Disponible en: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095655.pdf).
8. Guy C, Ollagnier M. Sucralfate and bezoars: data from the system of pharmacologic vigilance and review of the literature. *Therapie* 1999; 54(1): 55-8.
9. Madurga M. Farmacovigilancia: Los suplementos de ajo anulan los efectos de saquinavir (Fortovase[®], Invirase[®]). *Panorama Actual Med* 2002; 26 (251): 210-1.
10. Spence DJ. Drug interactions with grapefruit: Whose responsibility is it to warn the public? *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 395-400.
11. Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: a general review. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2014; 13(1): 89-102.
12. Saito M, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Urano T, Hasegawa R. Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs. Focus on recent studies. *Drug Safety* 2005; 28(8): 677-94.
13. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit-medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *CMAJ* 2013; 185(4): 309-16.
14. Tatro DS. Update: Drug interactions with grapefruit juice. *Drug Link* 2004; 8(5): 35-8.
15. University of Indiana. School of Medicine, Department of Medicine, Clinical Pharmacology. Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Disponible en: (<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>)
16. Scott GN, Elmer GW. Update on natural product-drug interactions. *Am J Health-System Pharmacy* 2002; 59(4): 339-47.
17. Lefebvre RE, Marc-Aurele L. Licorice and hypertension. *Can Med Ass J* 1968; 99: 230-1.
18. Madurga M, Rodríguez Silva MJ, Abajo FJ de. Regaliz: ¿fármaco o alimento? *Atención Primaria* 1995; 16(4): 233-4.
19. Directiva 2004/77/CE de la Comisión, de 29 de abril de 2004, por la que se modifica la Directiva 94/54/CE en lo que respecta al etiquetado de determinados productos alimenticios que contienen ácido glicirrónico y su sal amónica. Diario Oficial de la Unión Europea, n° L 162, de 30/04/2004: 0076-0077. Disponible en: (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0077:ES:HTML>)
20. FDA. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format. Guidance for Industry. December 2016. Disponible en: (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM109739.pdf>)
21. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, y col. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 525-35.
22. Jensen K, Ni Y, Panagiotou G, Kouskoumvekaki I. Developing a molecular roadmap of drug-food interactions. *PLoS Comput Biol* 2015; 10(2): e1004048.
23. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: (https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm)