



Drug-nutrient interactions in artificial nutritional support

Title in Spanish: *Interacciones fármaco-nutriente en el soporte nutricional artificial*

Helena Quirós Ambel^{1,*}, José Manuel Martínez Sesmero²

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. ² Servicio Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

ABSTRACT: The drug-nutrient interaction is defined as an alteration of the kinetics and/or dynamics of a medicine or nutrient, and/or the deterioration of the nutritional status caused by the administration of the drug. Kinetics refers to the quantitative description of a drug or its availability, and the dynamics characterizes the clinical or physiological effects of the drug. In order to carry out this review, a total of 21 articles cited in the PubMed database were selected and consulted together with the reports of different Spanish Society Societies' guides on clinical practice related to these interactions. They contain different types of interactions and negative effects that are induced both at the level of enteral nutrition (EN) and parenteral (NP). Therefore, the availability of nutrients can be affected by the drug and the effect of the drug can be modified by the nutrient, including the risk of adverse effects. This interaction becomes even more relevant, when we speak of artificial nutritional support, therefore, patients that require the use of enteral or parenteral nutrition, in general, are not usually subjected exclusively to this medical intervention, but it is only one more part of their pharmacological therapy, increasing the risk of interactions and causing a loss of effectiveness of the pharmacological treatment, obstruction of the feeding tube, incompatibility and destabilization of the NP emulsion, appearance of adverse reactions or alteration of the nutritional status among others. The clinical consequences, derived from this, will depend on the type of drug and the characteristics of the patient, being more susceptible chronic polymedicated patients, elderly, and in critical conditions. In conclusion, it is essential to know the main types of interactions, as well as the appropriate administration techniques, to help minimize these incompatibilities and promote the success of good pharmacotherapy.

RESUMEN: La interacción fármaco-nutriente se define como una alteración de la cinética o dinámica de un medicamento o nutriente, y/o el deterioro del estado nutricional causado por la administración del fármaco. La cinética se refiere a la descripción cuantitativa de un medicamento o su disponibilidad, y la dinámica caracteriza el efecto clínico o fisiológico de la droga. Para la realización de esta revisión se han seleccionado y consultado un total de 21 artículos citados en la base de datos PubMed junto con los informes de diferentes guías de Sociedades Científicas españolas sobre práctica clínica relacionadas con dichas interacciones. En ellos se recogen diferentes tipos de interacciones y efectos negativos que se inducen tanto a nivel de la nutrición enteral (NE) como de la parenteral (NP). La disponibilidad de nutrientes puede verse afectada por el fármaco y el efecto terapéutico del fármaco puede ser modificado por el nutriente, incluido el riesgo de efectos adversos. Esta interacción se hace aún más relevante, cuando hablamos de soporte nutricional artificial, pues, los pacientes que requieren el uso de NE o NP, por lo general, no suelen estar sometidos exclusivamente a esa intervención médica, sino que solo es una parte más de su terapia farmacológica, aumentando el riesgo de interacciones y pudiendo ocasionar una pérdida de efectividad del tratamiento farmacológico, obstrucción de la sonda, incompatibilidad y desestabilización de la emulsión de NP, aparición de reacciones adversas o alteración del estado nutricional entre otros. Las consecuencias clínicas, derivadas de ello, dependerán del tipo de fármaco y de las características del paciente, siendo más susceptibles, los pacientes crónicos polimedcados, ancianos, y en estado crítico. Se concluye en la necesidad de conocer los principales tipos de interacciones, así como las técnicas de administración adecuadas, para ayudar a minimizar estas incompatibilidades y favorecer el éxito de una buena farmacoterapia.

*Corresponding Author: quiros.helena@gmail.com

Received: March 13, 2018 Accepted: May 3, 2018

An Real Acad Farm Vol. 84, Nº 2 (2018), pp. 226-237

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La terapia nutricional artificial constituye un conjunto de procedimientos destinado a mantener o restablecer el estado nutricional del paciente mediante la administración artificial de alimentos (1). Los enfermos que van a

beneficiarse de esta práctica, suelen ser pacientes portadores de una enfermedad crónica o crítica que van a ser sometidos a técnicas de diagnóstico y tratamiento agresivas, no siendo posible, en la mayoría de los casos, mantener un adecuado aporte de nutrientes mediante

alimentación oral, existiendo un decalaje entre los aportes y los requerimientos nutricionales. Para tratar de minimizar el estrés fisiológico y los efectos adversos del catabolismo proteico relacionados con este proceso, muchos de estos pacientes van a requerir la utilización de un soporte nutricional artificial, bien por vía enteral (sonda u ostomía) o por vía parenteral, condicionado por la funcionalidad del tracto gastrointestinal y/o el tiempo estimado del uso del mismo. Es una característica común de estos pacientes, el empleo de una amplia variedad de fármacos. En el año 2016, el 19,9% de la población española tenía 65 o más años y se calcula que este valor ascenderá al 30-35% en 2050 con más de 4 millones de octogenarios (2). Este aumento de la edad media de la población llevará asociado un incremento significativo en la prevalencia de enfermedades crónicas, y como consecuencia, un aumento de la polifarmacia, la cual se define como la utilización de un número elevado de medicamentos, generalmente más de 5 de forma crónica, en un mismo paciente. Muchos de los pacientes crónicos polimedcados pueden precisar la administración de nutrición enteral (NE) o de nutrición parenteral (NP), por lo que resulta imprescindible tener en cuenta no solo la alta probabilidad de interacciones entre fármacos, sino también las interacciones con la nutrición artificial, que puedan producir una pérdida de efectividad del tratamiento farmacológico, obstrucción de la sonda, incompatibilidad y desestabilización de la emulsión de NP, aparición de reacciones adversas o alteración del estado nutricional (2).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos de la base de datos PUBMED-NCBI (National Center for Biotechnology Information). Se utilizaron descripciones en ciencias de la salud: DECS y MeSH (medical Subject heading) en inglés: "Food-Drugs Interactions" "Drugs Interactions" "Nutritional support". Este último término, engloba "enteral nutrition" y "parenteral nutrition", acotando los estudios a los diez últimos años (desde 1 de Enero de 2008 a 1 de Enero de 2018). También se revisaron documentos oficiales de hospitales a nivel nacional y las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE), de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) y de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) relacionadas con el tema a estudio, de los últimos diez años.

3. RESULTADOS

Siguiendo los criterios de búsqueda anteriormente mencionados, se localizaron un total de 27 artículos. Se descartaron 6 de ellos, ya que en 4 el texto completo no estaba disponible y 2 de ellos no cumplían con los objetivos de la revisión. Por lo tanto, finalmente se seleccionaron 21 artículos para la discusión presentada en esta revisión. En ellos se aborda el tema de las interacciones medicamentosas, interacciones de nutrientes con medicamentos, estabilidad de la NE y NP, y recomendaciones para el manejo de estas

incompatibilidades.

4. DISCUSIÓN

4.1. Antecedentes

Las interacciones farmacológicas se definen como la alteración del nivel del fármaco o sus efectos por el uso concomitante de otros agentes (drogas, alcohol, tabaco, nutrientes, pruebas de diagnóstico). Esta interacción puede dar como resultado una baja eficacia del medicamento o toxicidad del mismo. El riesgo de interacciones farmacológicas aumenta con la polifarmacia, que se observa especialmente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, el riesgo de la interacción no solo se observa entre los medicamentos, sino también entre la NE o NP y los medicamentos (3). A pesar de que las interacciones entre fármacos se conocen ya desde hace mucho tiempo, hasta hace no mucho, las interacciones fármaco - nutriente eran un tema totalmente ajeno a la práctica clínica. Poco a poco se ha incrementado la evidencia y conocimiento debido a las manifestaciones clínicas que producen.

La primera sospecha de una interacción fármaco-nutriente fue en el año 1927, cuando Burrows y Farr (4) evidenciaron que los aceites minerales utilizados como laxantes reducían la absorción de las vitaminas liposolubles; más tarde, en 1939, Curtis y Balmer (4) confirmaron que el aceite mineral disminuía la absorción de los β -carotenos. Treinta años después se describió por primera vez la interacción entre inhibidores de la monoaminoxidasa y las aminas biógenas contenidas en distintos alimentos y bebidas sometidos a procesos de fermentación, maduración o deterioro, que por acumulo de estas últimas desencadenaban en el organismo crisis convulsivas (4). Sin embargo, no ha sido hasta el año 2000 cuando han empezado a publicarse artículos e informes relacionados con este tema, aunque en ningún caso existen datos sobre la prevalencia real de este problema. En la actualidad, se sabe que los alimentos contienen nutrientes y otras sustancias que pueden afectar en diferente grado a la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos y, de igual manera, los medicamentos causan impacto sobre el estado nutricional, ya sea produciendo una deficiencia nutricia o interfiriendo en el proceso natural de la alimentación (generando hambre o anorexia, vómitos o náuseas, etc.). Estas interacciones, además de ser bidireccionales, pueden resultar muy graves e incluso mortales, por lo que no deben subestimarse.

La aparición de interacciones entre fármacos y nutrientes depende de las características del paciente, del medicamento y del soporte nutricional (3). Los pacientes no suelen presentar la misma respuesta a un tipo de interacción y las diferencias son mayores en pacientes desnutridos, geriátricos, con cáncer o trasplantados. Se han descrito numerosos factores de riesgo que se asocian con la aparición de interacciones, como son la polimedcación, formas farmacéuticas determinadas, dietas ricas en fibra o grasas, ayuno, desnutrición y situaciones clínicas como insuficiencia hepática y renal.

Por tanto, los pacientes crónicos polimedcados suelen

tener un alto riesgo de presentarlas, ya que además de que pueda existir una desnutrición de base, se debe modificar en numerosas ocasiones la forma farmacéutica para la administración por sonda o enterostomía, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de este tipo de interacciones. Desde una perspectiva clínica, estas interacciones resultan significativas si alteran la respuesta terapéutica o comprometen el estado nutricional del paciente. (3).

4.2. Clasificación de las interacciones entre fármacos y nutrición

Las interacciones entre fármacos y nutrición pueden agruparse en dos áreas fundamentales: Interacción nutriente-medicamento (INM) e interacción medicamento-nutriente (IMN). No obstante, esta revisión se centrará fundamentalmente en la INM.

a) Interacción nutriente-medicamento. Debido a la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal en el momento de la administración de un medicamento. Esto altera la farmacocinética (se altera la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco) y farmacodinamia (se altera la acción del fármaco).

La interacción farmacocinética más frecuente es la que se produce por alteración del proceso de absorción del fármaco. Los cambios en la cantidad de fármaco absorbido, consecuencia de su administración con alimentos, pueden tener importancia clínica, especialmente en aquellos que presentan un margen terapéutico estrecho. Los cambios en la velocidad de absorción son raramente importantes, siempre que no se requiera un inicio de acción rápido. Las interacciones farmacodinámicas pueden tener como consecuencia una potenciación excesiva o un antagonismo del efecto del fármaco: dietas ricas en vitamina K pueden contrarrestar el efecto anticoagulante de la warfarina o el acenocumarol; alimentos ricos en tiramina pueden provocar crisis hipertensivas en pacientes que siguen tratamiento con fármacos inhibidores de la monoamino-oxidasa.

b) Interacción medicamento-alimento. Estas interacciones se originan cuando el medicamento produce una deficiencia nutricional, ya sea porque impide la absorción o porque induce la eliminación acelerada de uno o varios nutrientes de un alimento o de un módulo dietético. En este apartado podríamos incluir fármacos tales como algunos diuréticos que pueden ocasionar hiponatremia, hipokalemia, hipernatremia y deshidratación. Así, la anfotericina B, origina hipokalemia e hipomagnesemia, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) relacionados con hiperkalemia o los esteroides que pueden ser causantes de cambios séricos en los niveles de potasio, sodio y glucosa (3).

También se incluyen aquí las modificaciones en el consumo de alimentos que ocasiona la terapia

farmacológica, por ejemplo, los medicamentos oncológicos que producen náuseas, vómito o disgeusia y, por lo tanto afectan negativamente al comportamiento alimentario generando deficiencias, el estreñimiento ocasionado por analgésicos opioides, o los antibióticos y agentes inflamatorios que originan erosión y otras alteraciones importantes en la estructura del epitelio digestivo y de la composición de la microbiota intestinal (3).

4.3. Interacción entre fármacos y nutrición enteral

Las interacciones entre fármacos y NE suelen producirse con bastante frecuencia en nuestro entorno y están muy presentes en la práctica clínica diaria. Es una regla general verificar la compatibilidad y estabilidad del fármaco cuando se agregan fármacos a la mezcla de NP o se administran medicamentos a través del mismo catéter. Sin embargo, no se presta la misma atención cuando se administran medicamentos con la NE. Así, entre un 5 y un 43 % de los profesionales realizan enjuagues de la sonda con agua antes y después de la administración del fármaco, del 32 al 51 % administran los medicamentos por separado, entre el 44 y 64 % administran los medicamentos diluidos en líquidos y entre el 75 y 85 % de los profesionales dice que presta atención a la hora de triturar fármacos con cubiertas de liberación modificada. Pero por otro lado, se ha demostrado que el 74% de los profesionales comete al menos dos errores al administrar el medicamento a través del tubo de alimentación (5). Por ello puede concluirse que la concienciación del personal sanitario sobre este problema no es suficiente, siendo necesaria la implantación de protocolos con recomendaciones para la administración de fármacos por sonda nasointestinal o enterostomía, tal y como indican las recomendaciones tanto a nivel nacional como internacional (5). Un aspecto a tener en cuenta es el significado clínico que presentan. Así, se consideran clínicamente significativas si comprometen el estado nutricional del paciente o modifican la respuesta farmacoterapéutica, representando en este caso, un número relativamente pequeño.

Hasta el momento, la documentación disponible sobre la gravedad e importancia clínica de estas interacciones es escasa y la mayoría hacen referencia a series reducidas de personas sanas, existiendo escasa información en pacientes reales. En la tabla 1 se resumen los factores que pueden producir o están implicados en la interacción fármaco – NE. Puede observarse que las interacciones entre los fármacos y la NE dependen tanto de factores característicos del propio paciente, del medicamento y del tipo de nutrición.

4.3.1. Factores implicados en las interacciones entre medicamentos y la nutrición enteral

Las interacciones entre los fármacos y la NE dependen de diferentes factores que se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores que influyen en el desarrollo de interacciones entre medicamentos y nutrición enteral.

Características del paciente	Características del fármaco	Características del soporte nutricional
Edad	Forma farmacéutica	Tipo de sonda
Estado nutricional	Características farmacocinéticas	Localización de la sonda
Embarazo	Margen terapéutico	Características de la fórmula
Lactancia	Efectos farmacológicos	Técnicas de administración
Determinadas patologías	Efectos secundarios	

a) Características del paciente. Dentro de los factores dependientes del paciente, las edades extremas y el aumento de los requerimientos nutricionales, como en el caso del embarazo o en la lactancia, pueden influir en la aparición de interacciones. El estado nutricional resulta imprescindible, pues una reducción de las proteínas plasmáticas debido a un estado de malnutrición puede alterar la distribución de los fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas en altas proporciones, dando como resultado una metabolización de los fármacos acelerada y no efectiva, que favorece un aumento de los efectos secundarios del mismo. También cambios significativos en los fluidos corporales por deshidratación o hiperhidratación, pueden afectar a la distribución del medicamento.

La presencia de determinadas patologías como es un estado de malabsorción, enfermedad hepática o renal, incrementa el riesgo de aparición de interacciones. De hecho, en pacientes hemodinámicamente inestables con sepsis, hemorragia, hipovolemia, politraumatismo y shock cardiogénico, que requieren agentes vasoactivos como la noradrenalina, la epinefrina, la fenilefrina, la dopamina y la dobutamina para mantener el flujo sanguíneo a órganos vitales como el corazón y el cerebro, debe evitarse la utilización de NE. En tales casos, el flujo sanguíneo gastrointestinal está disminuido, y es imprescindible un flujo suficiente que permita la absorción y la utilización de nutrientes. El uso de la NE aumenta la demanda de oxígeno por parte del intestino, que si no llega, puede producir isquemia intestinal y, en raras ocasiones, necrosis intestinal con alto riesgo de mortalidad. La Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral recomienda la interrupción de la NE en pacientes hemodinámicamente inestables que reciben altas dosis de catecolaminas hasta que se logra la estabilidad del paciente; y en aquellos que reciben dosis bajas de catecolaminas, se debe buscar una administración cuidadosa de NE (5, 6).

b) Características del fármaco. Respecto a la forma farmacéutica, la mayoría de los comprimidos o cápsulas son productos de liberación inmediata convencionales. Estos productos están diseñados para liberar el contenido del fármaco en cuestión de minutos después de alcanzar el estómago tras la administración oral. Sin embargo, hay numerosos medicamentos con formas de liberación modificada que nunca deben ser triturados si se administran a través de la sonda de alimentación (7). La trituración de tales fármacos puede provocar una disminución notable de su actividad o puede inducir

efectos secundarios tóxicos como resultado de una liberación repentina de una dosis planificada para 24 horas. Lo mismo sucede con los comprimidos con cubierta pelicular o recubrimiento entérico. La trituración de los mismos puede provocar cambios en su biodisponibilidad y favorecer la obstrucción del tubo. Existe una lista completa de drogas que no se deben triturar, y que están disponibles en "Institute for Safe Medication Practices" (3,21). Respecto a las cápsulas, algunas de ellas pueden administrarse a través de la sonda, mediante la apertura de la cápsula y mezclado de su contenido en agua. Sin embargo, si las cápsulas contienen gránulos de recubrimiento entérico nunca deben ser triturados. Las cápsulas de gelatina blanda, se pueden administrar por la sonda, aspirando el contenido de la misma a través de una jeringa, sin embargo, hay probabilidad de que exista una reducción de la dosificación, por lo que muchas guías recomiendan disolver la cápsula en agua caliente, con el fin de administrar toda la mezcla. En este caso habrá que tener cuidado con no administrar la porción de la gelatina que quede sin disolver para evitar que eso ocasione la oclusión del tubo (8). En las formas de dosificación líquidas, habrá que tener en cuenta la viscosidad y osmolaridad, ya que no todos son adecuados para una administración directa a través de la sonda. Por ello, en términos generales se recomienda que sean diluidos con agua antes de su administración (3). Quedan exentos de estas recomendaciones los fármacos con propiedades teratogénicas, carcinogénicas o citotóxicas como antineoplásicos, hormonas y análogos de prostaglandinas que, durante su preparación, un contacto directo o una exposición con el tracto respiratorio pueden causar efectos perjudiciales para el personal implicado (8).

En este sentido, es importante tener en cuenta que, no todas las soluciones orales y su correspondiente fármaco en formulación sólida oral, ya sea comprimido, cápsula, etc., siempre van a tener la misma biodisponibilidad, pudiendo requerir diferentes regímenes de dosificación en función de la forma farmacéutica utilizada (3). Por tanto, en el caso de pacientes que requieran en un momento concreto usar el fármaco en forma líquida, por haberse demostrado que la fórmula sólida no puede administrarse por sonda, se tendrá que comprobar también su equivalencia, considerando fundamentalmente, los términos farmacocinéticos de C_{max} y AUC. Esto es muy característico de los fármacos antirretrovirales. Por ejemplo la biodisponibilidad para la emtricitabina en cápsulas de 200 mg, dosis diaria habitual, es del 93% frente al 75% para la solución oral (9).

Las interacciones que pueden dar lugar con mayor

frecuencia a manifestaciones clínicas importantes son aquellas en las que se afectan medicamentos con un margen terapéutico estrecho, como los anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), glucósidos cardiotónicos, antiarrítmicos, antihipertensivos, antiepilépticos y antineoplásicos. Por ello, es necesario conocer el riesgo de interacciones que podrían presentarse con los fármacos considerados de alto riesgo. En un estudio español del año 2017, donde se aborda el tema de los medicamentos de alto riesgo, podemos encontrar recomendaciones útiles en la práctica clínica diaria, para la administración por sonda de estos fármacos (10).

c) Características del soporte nutricional. Es importante conocer el tipo de sonda (diámetro, material, localización, etc.). Un diámetro de sonda pequeño (5-12 French) favorece la probabilidad de obstrucción ante la administración de medicamentos y/o productos de nutrición enteral viscosa, densa o concentrada. La administración de medicamentos o nutriciones enterales viscosas a través de sondas más grandes (≥ 14 French) tienen un riesgo mucho menor de obstrucción. De hecho, se ha comprobado que en el 15% de los pacientes en los que se produce una obstrucción en el tubo de alimentación son por lo general porque son de pequeño calibre, con una mayor tendencia a la obstrucción en relación al aumento de medicamentos utilizados. También es importante el material de fabricación de la misma, ya que puede producir interacciones con algunos medicamentos. Así, se ha descrito interacción con la fenitoína o suspensiones de carbamazepina con el policloruro de vinilo (PVC) de las sondas (11). En el caso de la carbamazepina, se ha observado que el lavado de la sonda antes de la administración disminuye su adherencia al material de la sonda. También es necesario tener en cuenta la localización distal de la sonda. Aunque la localización gástrica es más fisiológica que la duodenal o yeyunal ya que permite utilizar la mayoría de las funciones gastrointestinales, puede cambiar el pH y la osmolaridad del medio gastrointestinal, condicionado el tipo de fórmula y el modo de administración de la misma.

Respecto a las características de la formulación, se ha informado que las nutriciones con productos con concentración reducida de proteínas reducen el efecto del sistema enzimático que es responsable del metabolismo de los fármacos. Por el contrario, las nutriciones con productos ricos en proteínas y bajo en hidratos de carbono, inducen el sistema enzimático, aumentando el aclaramiento de determinados fármacos, como en el caso de la teofilina. El aumento del aclaramiento conduce a una reducción en la eficacia del fármaco. Además, los productos enterales que contienen proteína y fibra no hidrolizada generalmente son incompatibles con los medicamentos, por lo que cuando se utilizan este tipo de productos, la NE debe suspenderse antes y después de la administración del medicamento.

Respecto a la técnica de administración de la NE, esta puede hacerse en forma de infusión continua, en bolo o en

infusión intermitente. La infusión continua proporciona a los pacientes alimentación durante más de 24 horas y se suele reservar con mayor frecuencia para pacientes más delicados. Este régimen está asociado con un mayor riesgo de interacciones fármaco - nutriente y también puede aumentar el pH intragástrico que conduce a un sobrecrecimiento bacteriano. La alimentación por bolo describe la administración de 200 a 400 mL de alimento durante 15 a 60 minutos periódicamente durante todo el día, lo que permite que los medicamentos puedan administrarse libremente en momentos diferentes a la nutrición. Esto puede producir en mayor proporción distensión abdominal y diarrea. Por último, las infusiones intermitentes proporcionan nutrientes durante un tiempo más prolongado que la administración en bolo, utilizando una infusión para bombear, minimizando así los síntomas adversos y permitiendo descansos para los pacientes a diferencia de la alimentación continua (3).

4.3.2. Mecanismos de interacción medicamentos-nutrición enteral

A continuación se detallan los diferentes tipos de interacciones fármaco-NE.

1. Interacción físico-química.
2. Interacción farmacéutica.
3. Interacción fisiológica.
4. Interacción farmacológica.
5. Interacción farmacocinética.
6. Interacción farmacodinámica.

1. Interacción físico-química. Se produce cuando la combinación del medicamento con el preparado nutricional conduce a una alteración de las características físico-químicas (cambios en la viscosidad o formación de precipitados) del preparado o de la forma farmacéutica. El resultado puede ser la oclusión de la sonda, alteraciones en la biodisponibilidad del fármaco y/o nutrientes, o bien inactivación de los mismos. La incompatibilidad físico-química puede producirse por diferentes mecanismos:

a) Fenómenos de adsorción del fármaco a algún componente del preparado nutricional (frecuentemente fibra) o a la sonda de alimentación. Para aumentar la efectividad del medicamento y evitar que quede retenido parte del mismo en la sonda se recomienda lavar la sonda después de la administración del fármaco.

b) Formación de complejos insolubles entre el fármaco y minerales presentes en el preparado de nutrición enteral. Los cationes divalentes o trivalentes (calcio, hierro, aluminio, etc.) que están presentes en las dietas o que son aportados como suplementos de forma exógena también disminuyen la absorción de determinados fármacos, mediante la formación de complejos insolubles, como es en el caso de la tetraciclinas o de las fluorquinolonas (8). Se ha descrito una reducción del 44% en la biodisponibilidad cuando se administra el ciprofloxacino concomitantemente con la nutrición enteral, favoreciendo el fracaso de la terapia antimicrobiana o la sobreinfección con bacterias resistentes (18) (11). En el estudio de

Williams y cols (12) la administración de eltrombopag junto con un desayuno rico en calcio disminuye el AUC y la Cmax en un 59% y un 65%, respectivamente, motivo por el que esta medicación debe tomarse o 4 horas antes o 4 horas después de cualquier producto lácteo, antiácidos o suplementos minerales.

c) Alteraciones en el pH por la administración de soluciones de fármacos con valores de pH extremos (inferiores a 4 o superiores a 10) junto con la NE. Como consecuencia, puede incrementarse la viscosidad del preparado o formarse un precipitado, con riesgo de oclusión de la sonda.

2. Interacción farmacéutica. Se produce cuando la manipulación de la forma farmacéutica para su administración a través de la sonda tiene como consecuencia una modificación de la eficacia y/o de la tolerancia del fármaco. Este tipo de incompatibilidad es especialmente relevante en el caso de formas farmacéuticas especiales tales como formas de liberación sostenida, cubiertas entéricas, etc.

3. Interacción fisiológica. En este tipo de interacción, y como consecuencia de un efecto no farmacológico del principio activo o alguno de sus componentes, se produce un descenso en la tolerancia al soporte nutricional. Se trata, en general, de alteraciones gastrointestinales como diarrea o distensión abdominal. Este tipo de interacción con frecuencia no se diagnostica, de modo que se atribuyen los síntomas a intolerancia a la nutrición enteral y conduce frecuentemente a la suspensión del soporte nutricional (13).

Las causas más frecuentes son:

Osmolalidad elevada: La osmolalidad es una de las características físicas que más determinan la tolerancia del individuo a una disolución. Valores de osmolalidad próximos al de las secreciones intestinales (100-400 mOsm) son mejor tolerados. No obstante, hay formas farmacéuticas que presentan valores de osmolalidad muy superiores (hasta 6000 mOsm), que cuando se administran sin diluir pueden provocar intolerancia, especialmente si se realiza a gran velocidad o si la sonda se localiza en duodeno o yeyuno. En general, si la sonda se localiza en el estómago, las soluciones de elevada osmolalidad se toleran mejor, ya que se diluyen en el estómago antes de pasar al duodeno. No se recomienda administrar soluciones con osmolalidades elevadas en el duodeno o yeyuno, ya que se produce una secreción importante de agua en el tracto gastrointestinal que puede originar distensión, náuseas, espasmos, diarrea o desequilibrios electrolíticos. Aunque hay discrepancia en la literatura en torno al límite máximo de osmolalidad para administración gástrica y duodenal, algunos autores recomiendan que la osmolalidad deseada para la administración gástrica debe ser <700 mOsm, y en el caso de administración yeyunal no debe superar los 300 mOsm. Cuando estamos ante formas farmacéuticas con mayor osmolalidad, podemos reducir la misma, hasta niveles aceptables diluyendo con agua, para ello habrá que seguir la siguiente fórmula (13):

$$\frac{mOsm\ droga}{mOsm\ deseada} \times volumen\ de\ la\ dosis = volumen\ final\ diluido$$

Cuando no se disponga de información acerca de la osmolalidad, se recomienda la dilución con al menos 15-30 mL de agua siempre que el estado de hidratación del paciente lo permita (8).

Contenido en sorbitol. Esta sustancia se utiliza como excipiente habitual en formulaciones líquidas, ya que actúa como saborizante y estabilizante. Sin embargo, cantidades elevadas del mismo (>10g/día) pueden provocar aerofagia y distensión abdominal, e incluso si la cantidad es superior a 20g/día, espasmos abdominales y diarrea (8). En este escenario, los farmacéuticos pueden tener un papel clave en la evaluación de la carga osmótica y en la evaluación del contenido en sorbitol.

4. Interacción farmacológica. Aparece una interacción de este tipo cuando, como consecuencia de un efecto farmacológico del medicamento, se produce alguna alteración a nivel gastrointestinal (pH, motilidad o secreciones gastrointestinales) que puede alterar la tolerancia o absorción de la nutrición enteral.

Se encuentran entre ellos:

a) Fármacos que retrasan el vaciado gástrico o disminuyen la motilidad gastrointestinal: Anticolinérgicos, como los antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas y antiparkinsonianos. Opiáceos, antiácidos (que contengan aluminio).

b) Fármacos procinéticos: Antagonistas dopaminérgicos: Metoclopramida, Domperidona

c) Fármacos que originan cambios en la flora intestinal

d) Otros fármacos, causantes de náuseas, vómitos o diarrea: Levodopa, opiáceos, citostáticos.

5. Interacción farmacocinética. Se produce cuando se alteran las propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo o excreción). La más frecuentemente descrita en la administración de NE es la alteración del proceso de absorción, destacando las interacciones que pueden producirse con NE con alto contenido en fibra, que podría retener en la matriz fibrosa algunos principios activos impidiendo su absorción. Una incompatibilidad de este tipo que ha sido ampliamente descrita es la interacción que se produce entre la fenitoína y la NE, por la que disminuye significativamente la biodisponibilidad de la fenitoína. La disminución de la absorción de fenitoína que se produce cuando el fármaco se administra por sonda va a dificultar que se alcancen niveles terapéuticos y por lo tanto podría aumentar el riesgo de convulsiones (8). En este sentido, cabe también mencionar la interacción entre los preparados de nutrición enteral y los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, como la warfarina y el acenocumarol. Distintas NEs pueden reducir la absorción de estos anticoagulantes a través de un mecanismo de unión a proteínas, y por tanto, complicando significativamente la terapia. Por lo general, estos fármacos presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, por lo que no parece extraño que puedan unirse en gran proporción a las

proteínas de la NE. De hecho se ha demostrado en varios estudios las alteraciones en el International normalized ratio (INR) o Relación Normalizada Internacional cuando se administran conjuntamente. Por ello se recomienda suspender la NE una hora antes y reiniciarla una hora después de administrar el medicamento. No obstante, es conveniente no realizar grandes variaciones en el aporte de la nutrición y la monitorización y vigilancia estrecha del efecto terapéutico del fármaco (8,14,15).

Estas interacciones farmacocinéticas pueden variar en función del estado de gravedad del paciente. En pacientes críticamente enfermos o postoperatorios que requieren la aplicación de sonda nasogástrica, la biodisponibilidad de los fármacos administrados a través del tubo de alimentación puede disminuir debido a la ralentización del vaciamiento gástrico. Así, se ha demostrado en estos pacientes, que la biodisponibilidad del paracetamol y el atenolol disminuye significativamente cuando se administra a través del tubo de alimentación.

6. Interacción farmacodinámica. Tiene lugar cuando se producen alteraciones en la acción farmacológica del medicamento o bien en las propiedades nutritivas del preparado sin una modificación en la farmacocinética del primero o en la biodisponibilidad del segundo. En este tipo de interacciones influyen principalmente dos mecanismos: el antagonismo farmacológico o la alteración de sistemas de transporte celular. Uno de los ejemplos de este tipo de esta interacción es el antagonismo que el contenido en vitamina K de la NE puede originar sobre la acción terapéutica de los anticoagulantes orales. Por lo tanto, el empleo de NE y antagonistas de la vitamina K de forma conjunta nunca estaría recomendado, ya que, tal y como hemos comentado, existe tanto una reducción de la absorción por la unión a las proteínas de la nutrición, como un efecto antagónico con el contenido en vitamina K que contienen las NE (3, 16).

Referente a la alteración de los sistemas de transporte celular, cabe mencionar la interacción levodopa/carbidopa con las proteínas de la NE. Se han descrito ya varios casos en la literatura de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos que han desarrollado síndrome neuroléptico maligno a consecuencia la administración conjunta de este fármaco con la nutrición. El mecanismo de esta interacción, parece estar relacionado con el transporte saturable del intestino, que permite la absorción de la levodopa, de tal manera que, la presencia de proteína en la dieta, disminuiría la absorción de este fármaco. El riesgo de interacción aumenta en pacientes con infusión continua de NE. De hecho, cuando en estos pacientes se cambia la infusión continua por la administración en bolos, evitando la administración conjunta, remite la fiebre y la rigidez del paciente (17).

4.3.3. Opciones para evitar administrar medicamentos por sonda enteral o enterostomía

Para pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral es fundamental valorar la necesidad de la terapia farmacológica, así como buscar rutas alternativas de

administración de medicamentos, antes de aportarlos a través de un tubo de alimentación enteral. En pacientes críticamente enfermos, en tratamiento domiciliario con terapia de reemplazo hormonal o agentes hipolipemiantes, se puede valorar suspender temporalmente hasta que el paciente pueda reanudar la ruta oral, ya que estos medicamentos pueden ser interrumpidos durante un periodo concreto de tiempo sin ocasionar un daño notable al paciente. Sin embargo, para aquellos medicamentos que son considerados necesarios, hay que tratar de buscar una ruta alternativa de administración como la vía transdérmica, sublingual o bucal, rutas rectales o inyectables. Desafortunadamente, no todos los medicamentos están disponibles a través de estas formas farmacéuticas ni tampoco están exentos de complicaciones. Otra opción sería tratar de intercambiar un fármaco concreto por otro similar que permita el cambio de ruta de administración. Sin embargo, en estos casos, puede ser modificar la dosis para obtener efectos equivalentes (8).

4.3.4. Recomendaciones generales para la administración de medicamentos por sonda enteral o enterostomía y nivel de evidencia

Parte de la información descrita en esta sección está recogida por Ekincioglu y Demirkan (5). De ella destacamos que si el fármaco es necesario, y no existe otra ruta de administración alternativa, entonces los medicamentos se pueden administrar por el tubo de alimentación de la NE (87) , siguiendo las siguientes recomendaciones:

- a) No añadir medicación directamente a una fórmula de alimentación enteral. (Nivel de evidencia B)
- b) Evitar la mezcla de medicamentos para la administración a través de un tubo de alimentación enteral dados los riesgos de incompatibilidades físicas y químicas, la obstrucción del tubo, y una alteración de las respuestas de drogas terapéuticas. (Nivel de evidencia B)
- c) Administrar cada fármaco por separado.
- d) Las formas de dosificación líquidas deben utilizarse siempre que estén disponible y si es apropiado para su uso por esta vía. Sólo las formas de dosificación sólidas de liberación convencional pueden administrarse por la sonda, siempre que se compruebe previamente tal posibilidad. Para ello triturar el comprimido hasta convertirlo en un polvo fino, a continuación, se mezcla con agua estéril. Las cápsulas de gelatina dura se pueden administrar después de abrirlas y mezclar su contenido con agua estéril. (Nivel de evidencia B)
- e) Si se comprueba previamente que no es correcto administrar por la sonda, detener la alimentación y enjuagar el tubo con al menos 15 mL de agua. Diluir el medicamento sólido o líquido adecuado y administrar usando una jeringa oral limpia (≥ 30 mL de tamaño). Enjuagar el tubo de nuevo con al menos 15 mL de agua teniendo en cuenta el estado del volumen de líquido del paciente. Repetir el proceso para el siguiente medicamento. Finalmente, lavar el tubo de nuevo con al

menos 15 mL de agua. La cantidad de dilución o de lavado debe ser reducida para las dosis o el estado de restricción de líquidos pediátricos. (Nivel de evidencia A). Se debe evitar la solución salina como agente de enjuague, ya que existe un riesgo potencial de cristalización dentro del tubo, con la consiguiente oclusión del mismo.

f) Reiniciar la alimentación de una manera oportuna para evitar comprometer el estado nutricional. Mantener parada la alimentación durante más de 30 minutos sólo cuando la separación esté indicada para evitar la alteración de la biodisponibilidad del fármaco. (Nivel de evidencia A)

g) Utilizar jeringas orales marcadas con “para un solo uso” para medir y administrar medicamentos a través de un tubo de alimentación enteral. (Nivel de evidencia B)

h) En caso de duda consultar siempre con un farmacéutico.

4.4. Interacción de fármacos y nutrición parenteral

La NP es una forma de administrar, en forma de infusión intravenosa, los nutrientes necesarios para el mantenimiento de la vida, cuando el sistema gastrointestinal es ineficiente, no funcional o inaccesible. Considerando que el perfil de un paciente que se alimenta por vía parenteral, no está exclusivamente sometido a esa intervención médica, sino que solamente constituye una parte de toda la enfermedad subyacente del paciente, que implica también el uso de más farmacoterapia, es común que puedan existir interacciones severas no solamente entre los medicamentos sino también, entre estos y los ingredientes de la NP (18).

4.4.1. Mecanismos de interacción

Un suministro simultáneo de medicamentos y NP puede causar no solo interacciones en la fase farmacéutica, sino también de tipo farmacocinéticas y farmacodinámicas, dando como resultado un cambio en el grado de unión del fármaco a la proteína, una modificación de la actividad del citocromo P450, o una alteración en el volumen de distribución de drogas a través de un flujo modificado del fluido extracelular. Tales incompatibilidades son difíciles de predecir si no han sido investigadas adecuadamente.

1. Interacción físico-química. En pacientes sometidos a NP, el problema farmacológico más frecuentemente encontrado es la compatibilidad de los medicamentos a administrar conjuntamente con la nutrición. La incompatibilidad es la formación de un precipitado o una reacción ácido-base debido a cambios en las propiedades físicas o químicas que resultan de la administración simultánea de diferentes medicamentos parenterales. Dado que las mezclas de NP incluyen numerosos macro y micronutrientes, es frecuente que estos elementos nutricionales interactúen química y/o físicamente con las moléculas del fármaco, agravándose tal hecho en pacientes con dificultades de acceso venoso. Esto puede ocasionar repercusiones clínicas negativas para el paciente, tanto por la pérdida de eficacia del fármaco como por la formación

de precipitados que, de alcanzar el torrente sanguíneo, puedan originar una situación que comprometa la seguridad del paciente. Estas incompatibilidades pueden darse en las siguientes situaciones (5):

1.a. Adición de fármacos a la Nutrición Parenteral. Agregar medicamentos a la bolsa de nutrición, en ocasiones es una práctica frecuente entre el personal sanitario, debido a sus diversas ventajas, incluida la falta de fluidos adicionales en pacientes con restricción de líquidos, menor requerimiento de accesos venosos y menores tiempos de administración. Sin embargo, los riesgos de estabilidad y problemas de incompatibilidad son muy elevados debido a la presencia de varios nutrientes en las mezclas de la NP (emulsión lipídica, aminoácidos, glucosa, oligoelementos, vitaminas, electrolitos), por lo tanto, la adición de medicamentos en soluciones de nutrición no está recomendada. Un ejemplo típico de interacción entre fármacos y NP, es la administración conjunta de ceftriaxona con mezclas de nutrición que contengan calcio. La ceftriaxona es un medicamento que tiene una alta tendencia a unirse al calcio. Se han informado de reacciones fatales debido a la formación de precipitados de ceftriaxona-calcio en población pediátrica, cuando se administran conjuntamente. Esta situación se observa incluso cuando el medicamento y la mezcla nutritiva se infunden a través de lúmenes separados. Como resultado de estos estudios, el uso concomitante de ceftriaxona con una mezcla intravenosa que contenga calcio en lactantes de menos de 28 días se considera una contraindicación absoluta. En todos los demás grupos de edad, su administración a través del mismo catéter, incluso desde diferentes lúmenes, o la administración posterior sin lavado del catéter no se recomienda (5).

Cuando no hay alternativa, y se requiere añadir un fármaco, deben considerarse siempre las siguientes cuestiones (19):

La estabilidad de ese fármaco en infusión durante 24 horas.

La estabilidad y compatibilidad del fármaco con la nutrición.

Las propiedades farmacocinéticas del fármaco en infusión continua.

La estabilidad del fármaco a la velocidad de infusión de la nutrición.

Para ello el farmacéutico tendrá un papel clave en la resolución de estas cuestiones. Sin embargo, si no existe evidencia en la literatura, nunca deberá adicionarse ningún fármaco a la mezcla de nutrición. Basándonos en la información disponible, algunos de los medicamentos se pueden incorporar a estas formulaciones. Como es el caso de los antagonistas H₂. Una infusión continua de antagonistas de H₂ en pacientes en unidad de cuidados intensivos ha demostrado ser más eficaz en el ajuste del pH gástrico, por lo que la adición de estos fármacos en las mezclas de NP ha ganado amplia aceptación en la práctica clínica. En general, si se añaden a estas mezclas fármacos antagonistas H₂, la solución de nutrición no debe exceder

más de 24 horas de almacenamiento en nevera antes de su administración. Lo mismo sucedería con la administración en Y de fármacos con la NP. Por ello según Ekincioglu y Demirkan (5) resulta imprescindible una búsqueda bibliográfica que avale la posibilidad de administrar los fármacos por esta vía que garantice la estabilidad y compatibilidad con la nutrición (ver tabla 2).

1.b. Formulación de la Nutrición Parenteral. Las mezclas de NP pueden ser de dos tipos: "Todo en uno" o "Dos en uno". Las formulaciones "Todo en uno", también conocidas como NP total (NPT), contienen los tres macronutrientes: Aminoácidos, glucosa y lípidos; mientras que las formulaciones "Dos en uno" no contienen lípidos. Las incompatibilidades en estos últimos, dan como resultado la formación de precipitados grumosos o amarillos, lo que causa opacidad o decoloración. Por otro lado, las incompatibilidades en las mezclas "todo en uno" son causadas fundamentalmente por el daño estructural de la emulsión y la formación de grasa libre. En este último caso el precipitado producido es invisible debido al efecto enmascarante de los lípidos.

Según el proceso de fabricación, un mismo medicamento puede diferenciarse de otro con el mismo principio activo, ante cualquier diferencia en el proceso de formulación. Esto puede traer consigo diferencias en el pH u otras propiedades, y pueden asociarse con un impacto significativo en la estabilidad y compatibilidad. También, en función del tipo de fabricante, existen múltiples tipos de mezclas de NPs con diferente contenido en macro y

miconutrientes. Por ello la compatibilidad de medicamentos con mezclas de nutrición nunca puede ser totalmente garantizada y, en ocasiones, la consulta o revisión de la literatura relacionada puede inducir a error en la práctica real (5).

En un estudio realizado por Trissel y cols. (5) se inspeccionó visualmente la incompatibilidad en nueve mezclas diferentes de nutrición parenteral "Todo en uno" con 106 fármacos de uso común y se descubrió que 23 de ellos eran incompatibles. Considerando la diferencia en el contenido de las mezclas de NP, tres de las nueve mezclas se usaron para administración periférica, tres para administración central y las otras tres restantes se prepararon para su utilización en trasplante de médula ósea. Entre los fármacos incluidos, se observó precipitación en seis de ellos (aciclovir, anfotericina B, dopamina, fluorouracilo, ganciclovir, ciclosporina) y se observó disolución y adiposidad en la emulsión en 17 (doxorrubicina, doxiciclina, droperidol, fenobarbital, haloperidol, heparina, hidromorfona, levorfanol, lorazepam, midazolam, minociclina, sulfato de morfina, nalbufina, ondansetrón, pentobarbital, fosfato de potasio, fosfato de sodio).

La Tabla 2 presenta la compatibilidad de algunos fármacos administrados en Y con diferentes formulaciones de NP. Aunque gentamicina se expresa como compatible en esta tabla con formulaciones "Dos en uno", algunos estudios indican que es incompatible debido a posibles diferencias en el contenido de la mezcla.

Tabla 2. Compatibilidad de fármacos administrados en Y con la nutrición parenteral.

FÁRMACO	NP "Dos en uno"	NP "Todo en uno"
Aciclovir 7 mg/mL D5W	-	-
Amikacina 5 mg/mL D5W	+	+
Amfotericina B 0.6 mg/mL D5W	-	-
Ampicilina 20 mg/mL 0,9% NaCl	+	+
Dopamina 3200 µg/mL D5W	+	-
Dobutamina 4 mg/mL D5W	+	+
Famotidina 2 mg/mL D5W	+	+
Fentanilo 2,5µg/mL D5W	+	+
Fentanilo 50 µg/mL (no diluido)	+	+
Ganciclovir 20 mg/mL D5W	-	-
Gentamicina 5 mg/mL D5W	+	+
Haloperidol 0,2 mg/mL D5W	+	-
Heparina 100 units/mL (no-diluida)	+	-
Insulina 1 U/mL D5W	+	+
Midazolam 2 mg/mL D5W	-	-
Morfina 1 mg/mL D5W	+	+
Morfina 15 mg/mL (no diluida)	None	-
Ofloxacino 4 mg/mL D5W	+	+
Ondansetrón 1 mg/mL D5W	+	-
Fosfato potásico 3 mmol/mL (no diluido)	-	-
Ranitidina 2 mg/mL D5W	+	+
Cefazolina 20 mg/mL D5W	-	+
Ceftazidima 40 mg/mL D5W	+	+
Ciprofloxacino 1 mg/mL D5W	-	+

Ciclosporina 5 mg/mL D5W	-	-
Bicarbonato sódico 1 mEq/mL (no diluido)	-	+
Tacrolimus 1 mg/mL D5W	+	+
Ticarcillina/clavulanatoa 30/0,1 mg/mL D5W	+	+
Tobramicina 5 mg/mL D5W	+	+
Trimetoprim/Sulfametoxazol 0,8/4 mg/mL D5W	+	+
Vancomicina 10 mg/mL D5W	+	+

+: Compatible; -: Incompatible. Adaptado de Ekincioğlu y cols (5).

1.c. Efecto de los lípidos en la emulsión. Las emulsiones de lípidos disponibles en el mercado generalmente se obtienen de aceites vegetales que son fuente natural de vitamina K. La soja, las semillas de uva y los aceites de oliva son alimentos que contienen vitamina K. La cantidad en las emulsiones de lípidos de esta vitamina varía según los tipos de aceite. El nivel más alto de vitamina K (150-300 µg/100 g) se encuentra en el aceite de soja, con un nivel más bajo (6-12 µg/100 g) en aceite de azafrán. Al administrar una nutrición parenteral, un paciente recibe indirectamente vitamina K multivitamínica mediada por lípidos dentro de la mezcla. Por lo tanto, un paciente en tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K como la warfarina o el acenocumarol, que requiera NP, necesitará una dosis más alta de estos anticoagulantes para lograr el objetivo terapéutico de INR (5).

También es interesante saber que, la formulación de propofol utilizada para la sedación contiene un 10% de emulsión de lípidos, que proporcionan a los pacientes 1.1 kcal/mL de infusión. Cuando el propofol se administra a pacientes que reciben soporte mediante NP, se debe considerar su contribución a la ingesta diaria de energía, tratando de evitar la administración de kcal adicionales. Además, estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados, ya que tendrán más riesgo de sufrir alteraciones en los niveles de triglicéridos en sangre. Se ha propuesto que la cantidad de lípidos en la mezcla de NP, se reduzca en función de la cantidad de propofol administrada (5).

1.d. Efecto del material de la bolsa. Para las mezclas de nutrición que contienen lípidos, se requieren bolsas de etilvinilacetato (EVA) o materiales no plásticos tales como poliolefinas. El uso de bolsas plásticas como el cloruro de polivinilo (PVC) puede producir la interacción de los lípidos de la NP con este material. Así, la eficacia de los fármacos lipofílicos (diazepam, nitroglicerina, dihidropiridinas, etc.) se reduce notablemente debido a una adsorción sustancial del fármaco en la bolsa. Los medicamentos proteicos (albúmina, insulina, etc.) también pueden adsorberse en la superficie de la bolsa. Por tanto es importante no agregar dichos medicamentos en bolsas de NP a fin de evitar pérdidas terapéuticas (5).

2. Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las IMN en el ámbito de la NP se circunscriben solo a los procesos de distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos, ya que lógicamente, la fase de absorción al no existir en la NP no participa de estas interacciones.

Estos tipos de interacciones, sólo tendrán consecuencias clínicas importantes cuando, como consecuencia de las mismas, se modifiquen de forma significativa, los parámetros cinéticos del fármaco; es decir, aclaramiento y/o volumen de distribución. Estas modificaciones, a su vez, provocarán cambios en la concentración plasmática, que pueden generar respuestas farmacológicas no deseadas.

2.a. Efecto de los nutrientes en la distribución de fármacos. Los nutrientes pueden influir en el proceso de distribución de los fármacos, si bien los datos existentes sobre este efecto y sus mecanismos son limitados. Algunos estudios han demostrado que una ingesta diaria elevada de proteínas reduce de forma significativa la respuesta clínica a L-dopa. El mecanismo propuesto para explicar este hecho ha sido la competencia, entre los aminoácidos neutros de cadena larga (AANL) (fenilalanina, leucina e isoleucina) procedentes de la digestión de las proteínas y la L-dopa, para utilizar los transportadores de la barrera hematoencefálica. En este sentido se acepta que cuando la nutrición parenteral total aporta más de 0,8 mg/kg/día de proteínas, puede verse afectada la respuesta farmacodinámica a L-dopa sin modificar sus concentraciones plasmáticas.

Por otra parte, se ha sugerido que la competencia entre L-dopa y AANL, por los transportadores de la membrana hematoencefálica, puede ser el mecanismo responsable de los fenómenos de "on-off" frecuentemente observados en pacientes con enfermedad de Parkinson y en tratamiento con L-dopa. Así, a los pacientes con fluctuaciones de la respuesta farmacológica, y sin mejoría tras la individualización posológica, se les puede recomendar una disminución del aporte proteico para aumentar los efectos de la L-dopa. Sin embargo, hay que tener precaución en pacientes con riesgo de desnutrición, ya que una reducción de los aportes proteicos no parece ser la solución más correcta.

También podemos encontrar en la literatura numerosas referencias en relación al efecto de los nutrientes sobre la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. Tras el aporte de emulsiones de lípidos en NPT, se produce un incremento significativo de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres. Cuando la relación ácidos grasos libres/albumina es superior al valor de 2 (valores poblacionales entre 0,4 y 2), se produce un desplazamiento de las uniones a proteínas plasmáticas de muchos fármacos. Aunque en principio las consecuencias clínicas de esta interacción son inciertas, se ha evidenciado que las emulsiones de lípidos utilizadas en NP provocan

cambios en el grado de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas en aquellos que presentan elevada unión como clofibrato, ácido valproico, ácido salicílico y fenitoína (20)

Además, uno de los principales parámetros en la farmacocinética de los fármacos es su volumen de distribución en los tejidos y fluidos corporales. Los fluidos de NP son mezclas hiperosmolares; por lo tanto pueden aumentar el volumen total y el volumen de líquido extracelular. Por tanto ante esta situación, los fármacos que se distribuyen especialmente en los fluidos extracelulares (aminoglicósidos, los antibióticos beta-lactámicos, etc.) pueden aumentar su volumen de distribución, originando un descenso de sus concentraciones séricas.

2.b. Efecto de los nutrientes en la metabolización de fármacos. Los principales factores derivados de la NP que pueden afectar a la transformación metabólica de los medicamentos son la alteración del flujo sanguíneo hepático, la modificación de la capacidad metabólica intrínseca por inducción o inhibición y la alteración del grado de unión de fármaco a las proteínas plasmáticas, por lo que los fármacos que se van a ver más afectados por nutrientes serán sobre todo aquellos de alto aclaramiento hepático y aquellos con elevada unión a las proteínas plasmáticas. Las nutriciones con alto aporte de proteínas se han asociado a un aumento en el metabolismo oxidativo, mientras que un alto aporte de hidratos de carbono lo disminuye. Además, es sabido, que a medio-largo plazo la NPT ocasiona cambios anatómicos y funcionales, especialmente sobre el hígado, tanto en animales como en el hombre, lo que se pone fácilmente de manifiesto por ciertos signos como elevaciones en las aminotransferasas séricas, bilirrubina y sales biliares, así como por diversos síntomas clínicos como hepatitis colestásica y fibrosis portal. Obviamente, estas alteraciones en la función hepática pueden producir cambios en su capacidad de eliminar diversos fármacos que sufren metabolismo hepático.

2.c. Efecto de los nutrientes en la excreción de fármacos. Un aspecto ampliamente debatido, en el campo de las interacciones fármaco nutriente, es la influencia del aporte de aminoácidos, o el aporte proteico, sobre la función renal. Se ha documentado que las proteínas de la dieta y el aporte de aminoácidos de forma parenteral incrementan el flujo plasmático renal (FPR) y la velocidad de filtración glomerular (VFG). El glucagón, liberado por el páncreas tras la administración de aminoácidos por vía parenteral, ha sido propuesto por diversos autores como el posible responsable de estos cambios ya que incrementa el flujo renal y la VFG. Lo que parece evidente es que la liberación del glucagón tras la ingesta de proteínas y sus efectos renales indirectos se debe a la estimulación del metabolismo hepático vía citocromo P-450. Cualquiera que sea el mecanismo implicado (glucagón, insulina, hormona del crecimiento, renina, aldosterona, kininas, concentración plasmática de aminoácidos, óxido nítrico, etc.) parece claro que la ingesta o la administración de

aminoácidos y proteínas puede tener graves repercusiones en la función renal. En cualquier caso, la existencia de este mecanismo y su potencial implicación demanda una mayor investigación clínica.

4.4.2. *Recomendaciones generales para una administración segura de fármacos en pacientes que reciben nutrición parenteral*

Para el aporte seguro de fármacos durante la NP devben seguirse las siguientes recomendaciones:

- a) La información disponible sobre la compatibilidad debe ser evaluada de acuerdo a la concentración del fármaco utilizado y el contenido de las formulaciones nutricionales (“dos en uno” o “todo en uno”).
- b) La información adquirida debe basarse en fuentes fiables o recomendaciones del fabricante.
- c) En ausencia de datos de compatibilidad o en caso de duda, los medicamentos y la NP deben ser administrados a través de catéteres separados. Si esto no es posible, y no hay información disponible sobre su empleo a través del mismo catéter pero en diferente luz (administración en Y), se deberá interrumpir la NP y aportar el fármaco lavando la vía antes y después de su aporte.
- d) Es recomendable utilizar catéteres de múltiples luces en pacientes que reciben NP.
- e) Debe considerarse que fármacos con el mismo agente activo, pero de diferentes casas comerciales pueden tener propiedades diferentes, influyendo sobre la compatibilidad/estabilidad.
- f) La seguridad en la adición del fármaco en la bolsa de la NP o seguridad en la infusión concomitante mediante la administración en Y, debe ser evaluada y aprobada por el farmacéutico.

Puede por tanto concluirse que el papel del farmacéutico es fundamental para garantizar la seguridad terapéutica de la NP en todos sus aspectos, incluyendo la preparación de la mezcla, la elección de la vía de administración apropiada y forma de administración de la farmacoterapia en curso, la aplicación de métodos de tratamiento alternativos, seguimiento terapéutico y efectos tóxicos, tratando de instruir al personal sanitario sobre las posibles interacciones de los fármacos con la nutrición parenteral (18, 19).

5. CONCLUSIONES

A pesar del aumento en los últimos años de la literatura sobre las interacciones entre fármacos y nutrición, el uso conjunto de soporte nutricional y la administración de medicamentos siguen siendo a día de hoy prácticas clínicas comunes, que ocasionan con relativa frecuencia problemas de incompatibilidad y estabilidad tanto para el medicamento como para el producto de NE. El riesgo potencial de interacción se ve aumentado en pacientes crónicos polimedicados. Es por ello, que antes de administrar un fármaco por la misma sonda por donde se aporta la NE, debe considerarse la posibilidad de que el tubo pueda obstruirse, que la biodisponibilidad del fármaco o del producto enteral varíe y que la función del

tracto gastrointestinal pueda cambiar como resultado de dicha administración. Prestar poca atención a las formas de dosificación de los fármacos durante la administración de los mismos puede causar alteración en la eficacia del fármaco y la posibilidad de no lograr un apoyo nutricional adecuado. En el caso de las mezclas de NP, estas contienen una amplia variedad de macro y micronutrientes, por lo que su estabilidad puede verse alterada cuando se administran junto con medicamentos debido a interacciones o incompatibilidades físico-químicas. Hasta el momento, existen pocos estudios sobre la incompatibilidad de las soluciones de NP con la mayoría de los medicamentos; sin embargo, a la hora de evaluar los resultados de la bibliografía disponible y extrapolarlo a la práctica real hay que tener en cuenta que, las soluciones de nutrición parenteral pueden diferir en términos de contenido y métodos de mezcla pudiendo encontrar diferencias de estabilidad. En este sentido, de forma prioritaria debe concienciarse a los profesionales de salud de los problemas potenciales de la co-administración de fármacos y soporte nutricional artificial para implementar una buena práctica (3). Es por ello que los farmacéuticos deben formar parte del equipo de atención médica en las unidades de apoyo nutricional, proporcionando ayuda y soporte profesional en cuestiones de estabilidad del fármaco, incompatibilidad, idoneidad de las formulaciones y formas de dosificación, ajuste de la dosis, evaluación de las interacciones y la conveniencia de la administración.

Lista de abreviaturas

FPR, flujo plasmático renal; IMN, interacción medicamento-nutriente; INM, interacción nutriente-medicamento; INR, international normalized ratio; NE, nutrición enteral; NP, nutrición parenteral; NPT, nutrición parenteral total; PVC, policloruro de vinilo; SNC, sistema nervioso central; VFG, velocidad de filtración glomerular; INR, Ratio internacional normalizado; EVA, etilvinilacetato.

6. REFERENCIAS

1. Ferreira Silva R, Carvalho Garbi Novaes MR. Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: a review based on evidences. *Nutr Hosp* 2014; 30(3): 514-8.
2. Romero Jiménez RM, Ortega Navarro C, Cuerda Compés C. La polifarmacia del paciente crónico complejo y la nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2017; 34(1): 57-76.
3. Kurien M, Penny H, Sanders DS. Impact of direct drug delivery via gastric access devices. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014. 12 (3).
4. Montoro Ronsano B, Suñer Martin P, Salgado Remigio A. Interacciones medicamentos nutrición enteral. 1ª edición. Novartis Consumer Health S.A, Barcelona, 2003.
5. Ekinoglu AB, Demirkan K. Clinical nutrition and drug interactions. *Ulusal Cer Derg* 2013; 29: 177-86.

6. Allen JM. Vasoactive substances and their effects on nutrition in the critically ill patient. *ASPEN Nutr Clin Pract* 2012; 27: 335-9
7. Demirkan K, Bayraktar-Ekinoglu A, Gulhan-Halil M, Abbasoglu O. Assessment of drug administration via feeding tube and the knowledge of health-care professionals in a university hospital. *Eur J Clin Nutr* 2017;71: 164-8.
8. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 2347-57.
9. Fulco P. Administering antiretroviral medication through enteral tubes. *Am J Health-Sys Pharm* 2013; 70(12): 1016-7.
10. Romero Jiménez RM, Ortega Navarro C, Cuerda Compés C. La polifarmacia del paciente crónico complejo y la nutrición enteral. *Nutr Hosp* 2017; 34(1): 57-76.
11. Wohlt PD, Zheng L, Gunderson S. Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 1458-67.
12. Fort Casamartina E, Arribas Hortiguera L, Bleda Pérez C, Muñoz Sánchez C, Peiro Martínez I, Perayre Badia M, y col. Interacción entre tratamientos oncológicos y soporte nutricional. *Nutr Hosp* 2016; 33(1): 50-7.
13. Klang M, McLymont V, Ng N. Osmolality, pH, and compatibility of selected oral liquid medications with an enteral nutrition product. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(5): 689-94.
14. Krajewski KC, Butterfoss K. Achievement of Therapeutic International Normalized Ratio Following Adjustment of Tube Feeds. *J Clin Pharmacol* 2011;51: 440-3.
15. Heldt T, Loss SH. Drug-nutrient interactions in the intensive care unit: literature review and current recommendations. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013; 25(2): 162-7.
16. Dickerson RN, Roads JE. Lecture 2012: Improving patient care with practice based research. *ASPEN* 2012; 36(5): 562-73.
17. Whitman CB, Ablordeppey E, Taylor B. Levodopa withdrawal presenting as fever in a critically ill patient receiving concomitant enteral nutrition. *J Pharm Pract* 2016; 29 (6): 574-8.
18. Cook AM, Peppard A, Magnuson B Nutrition considerations in traumatic brain injury. *Nutrition in Clinical Practice* 2008; 23 (6): 608-20.
19. Stawny M, Olijarczyk R. Pharmaceutical point of view on parenteral nutrition. *The scientific World Journal.* 2013: 1-9.
20. Salih MRM, Bahari MB, Abd AY. Selected pharmacokinetic issues of the use of antiepileptic drugs and parenteral nutrition in critically ill patients. *Nutr J* 2010; 9: 71.
21. Mitchell JF. Oral dosage forms that should not be crushed. Institute for safe medication practices. PSNet, Agency for Healthcare Research and Quality; U.S. Department of Health and Human Service. 2012.