



UNIVERSIDAD JUAN AGUSTÍN MAZA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

INTERACCIÓN FÁRMACO - NUTRIENTES.
NUTRIENT DRUG INTERACTION

Alumno: Gianina Stella Bressan Martin

Tutor disciplinar: Lic. Cecilia Llaver

Tutor Metodológico: Dra. Susana Gallar

Tutor: Dra. Emilia Raimondo

MENDOZA, 2020

Mediante el presente Trabajo Final Integrador y la presentación oral del mismo
aspiro al título de Licenciada en Nutrición.

Alumno: Gianina Stella Bressan Martín. DNI: 33460982. Matrícula: 2470

Fecha del examen final:

Calificación

Docentes del Tribunal Evaluador

Dedicatorias

Agradecer a mi familia, amigos y pareja por acompañarme en todo este proceso.

Agradecimientos

Quería agradecerles a las autoridades de la Universidad Juan Agustín Maza, en particular a las profesoras Esp. Lic. Llaver Cecilia, Dra. Ing. Qca. Raimondo Emilia, Dra. Gallar Susana, Lic. Monllor Alejandra y Lic. Abaurre Mariela por guiarme en el proceso de aprendizaje de mi tesina.

Resumen

La interacción entre fármacos y nutrientes, más precisamente entre psicofármacos y nutrientes y entre antiinflamatorios no esteroideos y nutrientes, se abordó como un proceso bidireccional, comprendiendo tanto la interacción del alimento o nutriente sobre el medicamento como la interacción entre medicamentos y alimentos o nutrientes.

La interacción de nutrientes sobre fármacos determina la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, provocando riesgo de toxicidad, al aumentar las concentraciones séricas del fármaco o fracaso terapéutico, en caso contrario.

En cambio en la interacción de fármacos sobre nutrientes, los primeros cumplen un rol significativo en los procesos de ingesta, absorción, metabolismo y excreción de nutrientes, peso corporal y déficit de nutrientes, condicionando el estado nutricional.

El objetivo principal del estudio consistió en describir las interacciones que surgen entre psicofármacos y nutrientes y entre antiinflamatorios no esteroideos y nutrientes. Por lo que se llevó a cabo un estudio descriptivo, basado en una revisión bibliográfica, a través de plataformas como Pubmed, Scielo, Google Académico y prospectos de medicamentos implicados en el estudio.

La interacción entre los fármacos y nutrientes estudiados significan deficiencias de ciertas vitaminas y minerales. En cuanto a las interacciones entre nutrientes y fármacos, determinados nutrientes condicionan los procesos de farmacocinética y farmacodinamia de dichos fármacos.

Palabras clave: interacción – psicofármacos – nutrientes – antiinflamatorios no esteroideos.

Correo electrónico del autor: gianibressan@gmail.com

Abstract

The interaction between drugs and nutrients, more specifically between psychotropic drugs and nutrients and between non-steroidal anti-inflammatory drugs and nutrients, was approached as a two-way process, comprising both the interaction of the food or nutrient on the medication and the interaction between medications and food or nutrients.

The interaction of nutrients on the drugs determines the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs, causing a risk of toxicity, increasing the serum protein of the drug or therapeutic failure, otherwise.

In contrast, in the interaction of drugs on nutrients, the first challenges played a significant role in the processes of nutrient intake, absorption, metabolism and excretion, body weight, and nutrient deficits, conditioning nutritional status.

The main objective of the study is to describe the interactions that arise between psychotropic drugs and nutrients and between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and nutrients. Therefore, a descriptive study was carried out, based on a bibliographic review, through platforms such as Pubmed, Scielo, Google Scholar and drug prospects involved in the study.

The interaction between the drugs and nutrients studied means deficiencies of certain vitamins and minerals. Regarding the interactions between nutrients and drugs, nutrient nutrients determine the pharmacokinetic and pharmacodynamic processes of said drugs.

Keywords: interaction - psychoactive drugs - nutrients - non-steroidal anti-inflammatory drugs.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
Capítulo 1 ANTECEDENTES.....	13
Capítulo 2: CONSIDERACIONES GENERALES DE FÁRMACOS.....	16
Vías de administración de fármacos.....	16
Farmacocinética y Farmacodinamia.....	17
Capítulo 3 INTRODUCCIÓN A LA INTERACCIÓN FÁRMACO NUTRIENTE ..	28
Interacción farmacológica:.....	28
Interacción entre fármacos y nutrientes.....	28
Tipos de interacción.....	31
INTERACCIÓN DEL MEDICAMENTO SOBRE EL ALIMENTO (IMA)	31
INTERACCIÓN DEL ALIMENTO SOBRE EL MEDICAMENTO (IAM)	33
Capítulo 4 CONSIDERACIONES GENERALES DEL SISTEMA NERVIOSO Y PSICOFÁRMACOS	41
Psicofármacos	43
Clasificación de psicofármacos y descripción.....	43
Capítulo 5 INTERACCIÓN DE PSICOFÁRMACOS SOBRE NUTRIENTES	47
Psicofármacos y nutrientes.....	47
Interacción psicofármacos sobre nutrientes y su influencia en el estado nutricional.	49
El rol de los psicofármacos en el estado nutricional.....	49
El rol de psicofármacos en el cambio de peso corporal	50
INTERACCIÓN ALIMENTO PSICOFARMACO.....	52
Lectura de prospectos	58
Capítulo 6 CONSIDERACIONES GENERALES DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	61
Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs).....	61
Farmacocinética	61

Farmacodinamia.....	62
Clasificación de AINEs	65
Capítulo 7 INTERACCIONES ENTRE AINES Y NUTRIENTES	69
INTERACCIÓN DE AINES SOBRE LOS ALIMENTOS	69
INTERACCIÓN DE ALIMENTOS SOBRE AINES	70
Lectura de prospectos	72

Índice de tablas

Tabla 1 Sustratos de citocromos más relevantes (15).....	22
Tabla 2 Influencia de la dieta en el metabolismo de fármacos	25
Tabla 3 Alimentos y fármacos de carácter ácido y básico (5)	27
Tabla 4 Mecanismos de interacción fármaco nutriente (21)	33
Tabla 5 Absorción de fármacos ante la presencia de alimentos	36
Tabla 6 Polifenoles inductores e inhibidores de citocromos (26)	39
Tabla 7 Principales Neurotransmisores (27)	42
Tabla 8 Clasificación de psicofármacos (1)	43
Tabla 9 Niveles plasmáticos de homocisteína	48
Tabla 10 Contenido de cafeína en alimentos (33)	54
Tabla 11 Clasificación de AINEs.....	65

INTRODUCCIÓN

El trabajo de investigación tiene como fin describir la interacción entre fármacos y nutrientes, más precisamente dos grandes grupos de fármacos, entre ellos psicofármacos y Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs).

Los psicofármacos son aquellos medicamentos compuestos por sustancias psicotrópicas, utilizados como objeto de tratamiento ante padecimientos psíquicos o neurológicos (1). Mientras que los Antiinflamatorios no Esteroideos o denominados por su acrónimo AINEs, son fármacos con acción analgésica, antiinflamatoria y antitérmica, a partir de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (2). Dentro del grupo de AINES, se incluye a los tradicionales como ibuprofeno, naproxeno y diclofenac, a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX2), también denominados coxib y al ácido acetil salicílico (2).

Un estudio realizado por SEDRONAR (Secretaría de Programación para la Prevención de Drogadicción y Lucha contra el Narcotráfico) en el año 2017 determinó que entre los tranquilizantes o ansiolíticos, en especial las benzodiazepinas, son las que presentan mayor consumo, aumentando de manera gradual con la edad. La mitad de la población que consume estos medicamentos lo hacen sin prescripción médica y en caso de ser recetados, la mitad son prescritos por un médico generalista. (3)

En cuanto a los estimulantes o antidepresivos se observa la misma tendencia. La mayor parte de los estimulantes o antidepresivos consumidos pertenecen al grupo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Entre las variables sociodemográficas analizadas, se encontró la mayor prevalencia de consumo de estimulantes o antidepresivos sin receta en población desocupada. En cuanto a la cobertura de salud, la mayor prevalencia se observó entre las personas con prepaga o cobertura privada.

El estudio nacional estima que 15 de cada cien, unas 2.956.910 personas, ha consumido psicofármacos bajo tratamiento médico o bien por su cuenta. El

inicio en el consumo sin prescripción médica de tranquilizantes se ubica cercano a los 25 años, en particular mujeres (3).

Por otra parte el consumo de AINEs resulta masivo, ya que muchos de ellos se obtienen por venta libre, llevando a cabo la práctica de automedicación sin tener en cuenta el tipo de interacciones que surgen con alimentos. En muchos casos se desconoce los efectos adversos del consumo excesivo y prolongado de ellos, lo que lleva a alteraciones gastrointestinales que terminan interviniendo en la absorción de nutrientes.

A partir de ello, se plantea la **pregunta de investigación:**

¿De qué manera se lleva a cabo la interacción entre psicofármacos y nutrientes y entre AINEs y nutrientes?

El objetivo general de este trabajo consiste en analizar la interacción que existe entre psicofármacos y nutrientes y entre AINEs y nutrientes, destinado a brindar información al respecto tanto a Nutricionistas como Licenciados en Nutrición para contar con las herramientas básicas a la hora de prescribir un plan alimentario. Por ello se llevó a cabo la descripción de las interacciones entre psicofármacos y nutrientes y viceversa y las interacciones que existen AINEs y nutrientes y viceversa.

El diseño metodológico fue de tipo descriptivo, basado en el análisis de fuentes bibliográficas, por lo cual se consultaron las plataformas Google Académico, Scielo, Pubmed y prospectos de medicamentos con el fin de determinar interacciones entre psicofármacos - nutrientes y AINEs – nutrientes. Las palabras claves que se utilizaron en la búsqueda fueron “Interacción fármaco nutriente”, “nutrient drug interaction”, “Farmacocinética y farmacodinamia de fármacos”, “farmacocinética y farmacodinamia de Psicofármacos”, “farmacocinética y farmacodinamia de AINEs”, “Clasificación de Psicofármacos”, “Clasificación de AINEs”, “Psicofármacos y alimentos”, “Psicofármacos y estado nutricional”, “Nutrient psychopharmaceutical interaction”, “non-steroidal anti-inflammatory interaction nutrients”, “citocromos”, “Inductores e inhibidores de citocromos”, “polifenoles y citocromos”. Se tuvo en cuenta aquellos estudios realizados entre los años 2003 a 2019.

El trabajo consta de 7 capítulos, en el primero se mencionan los antecedentes a partir de los cuales se realizó dicho estudio, luego en el siguiente capítulo se describen consideraciones generales de los fármacos, con el fin de introducir sobre el campo de la farmacología exponiendo conceptos claves como fármaco, vías de administración, farmacocinética, farmacodinamia de los fármacos, en cuanto al metabolismo de fármacos, se tienen en cuenta los sustratos de citocromos más relevantes para este estudio, incorporando los conceptos de inhibición e inducción enzimática, para luego en capítulos posteriores tener en cuenta el rol que juegan ciertos alimentos o componentes determinados de alimentos en la interacción con medicamentos, además se introduce el concepto de carga ácida potencial renal. En el capítulo siguiente se exponen nociones básicas acerca de la interacción fármaco nutriente, describiendo en qué consiste una interacción farmacológica, se definen conceptos puntuales de esta investigación como *nutriente, alimento y fármaco*, en otro apartado se describen las clases de interacciones que surgen entre fármacos y nutrientes, teniendo en cuenta dos grandes grupos, por un lado la interacción fármaco sobre nutriente o denominada interacción del medicamento sobre el alimento (IMA), considerando el estado nutricional como resultado de dichas interacciones, ya que condiciona los procesos de absorción, metabolismo y excreción de alimentos. Por otro se considera la interacción de los nutrientes sobre los fármacos o denominada interacción del alimento sobre el medicamento (IAM), dando cuenta de la influencia que tienen tanto los alimentos como componentes determinados de éstos sobre los procesos de farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, en cuanto al metabolismo de fármacos, se tuvo en cuenta los citocromos más relevantes para el estudio, implicados en el metabolismo de ciertos fármacos y la manera en la que alimentos o componentes determinados de éstos actúan tanto como inductores o inhibidores de dichos fármacos, provocando un aumento o disminución de las concentraciones séricas de estos, lo que significa riesgo de toxicidad o fracaso terapéutico respectivamente. El cuarto capítulo consiste en definir consideraciones generales del sistema nervioso, psicofármacos, clasificación y descripción de cada uno de ellos, entre ellos antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos. El siguiente hace referencia a las interacciones entre psicofármacos y nutrientes, se consideran la influencia de antipsicóticos,

como ácido valproico, con el calcio, vitamina D y ácido fólico, también el impacto de carbamazepina frente al ácido fólico, calcio, vitamina D y vitamina K, la interacción entre clorpromacina frente a riboflavina y vitamina B12 y la influencia de antidepresivos tricíclicos ante la riboflavina. A su vez se tiene en cuenta la manera en la que los psicofármacos influyen sobre el estado nutricional, e incluso en el peso corporal, de las personas que los consumen. Luego en la interacción entre nutrientes y psicofármacos se hace hincapié sobre nutrientes determinados responsables de dichas interacciones como lo son la fibra alimentaria, proteínas, grasas en la dieta, alimentos que actúan como inductores enzimáticos, ocasionando un aumento en el metabolismo de psicofármacos, disminuyendo las concentraciones séricas de éstos, lo que puede dar como resultado fracaso terapéutico, e inhibidores enzimáticos que al inhibir el metabolismo de determinados psicofármacos, resulta un incremento en las concentraciones séricas de éstos, aumentando el riesgo de toxicidad. El papel de la tiramina, cafeína frente a IMAOs (antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa), cafeína ante litio y benzodiazepinas, se incluyó a su vez la interacción entre sal y litio y el alcohol frente a psicofármacos. A su vez se realizaron conclusiones en cuanto a la interacción entre psicofármacos y alimentos a partir de la lectura de prospectos de cada psicofármaco que conforma el estudio.

En el penúltimo capítulo se definen los AINEs, teniendo en cuenta su clasificación y consideraciones generales de AINES más comunes como aspirina e ibuprofeno, farmacocinética y farmacodinamia, reacciones adversas a nivel gastrointestinal, cardiovascular y renal. Por último se describen la interacciones entre AINEs y nutrientes, haciendo hincapié en los efectos adversos gastrointestinales que puede comprometer los procesos de absorción, metabolismo y excreción de alimentos, repercutiendo en el estado nutricional. Por último en cuanto a la interacción entre alimentos y AINEs se tuvo en cuenta aquellos alimentos inhibidores e inductores enzimáticos que influyen en el metabolismo de éstos. Por último se exponen conclusiones, a partir de la lectura de prospectos de AINEs, sobre la interacción con alimentos.

Conocer las diferentes clases de interacciones entre psicofármacos – nutrientes y Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs) - nutrientes, permite tanto

prevenir aquellas consideradas peligrosas o indeseables, como proponer estrategias para aprovechar las que pueden beneficiar a la persona durante el tratamiento, evitando las interacciones que de alguna manera reducen la biodisponibilidad de dichos fármacos o nutrientes o bien favoreciendo aquellas interacciones que aumentan la biodisponibilidad de ambos (4).

Capítulo 1 ANTECEDENTES

A partir de un análisis exhaustivo de la bibliografía se hallaron estudios basados en la interacción entre fármacos en una situación de polifarmacia y otros, referidos a la interacción entre fármacos y nutrientes.

Un estudio denominado “Interacciones fármaco-nutrimiento, una realidad en la práctica clínica hospitalaria”, realizado en el año 2015 en México, tenía como objetivo conocer las interacciones fármacos y nutrientes en pacientes pediátricos internados. Se estudiaron 200 pacientes durante un plazo de 3 meses para conocer alteraciones ocasionadas a partir de la interacción fármaco nutriente, se detectó que el 80% de los casos analizados presentaron problemas relacionados con los medicamentos, mientras que el 20% presentaba alteraciones ocasionadas por la interacción fármacos nutrientes (4).

Otro estudio titulado “Influencia de la dieta y la actividad físico-deportiva sobre el efecto de los fármacos” del año 2012, Gómez y Urdampilleta, hacen referencia a la influencia que ejerce la alimentación sobre la farmacocinética de los fármacos en poblaciones deportistas. Establece que los diferentes tipos de dietas como el caso de dietas ricas en grasa estimula la secreción de sales biliares lo que produce mayor captación a nivel intestinal de fármacos liposolubles, ocasionando menor biodisponibilidad de éstos. En cuanto a dietas deficientes en proteínas pueden ser causantes de la disminución tanto de la cantidad como la actividad de las enzimas responsables de la metabolización de los fármacos. También determina que las dietas con propiedades alcalinizante favorecen la absorción de fármacos básicos y excreción de ácidos, mientras que una dieta acidificante ocasiona un efecto contrario (5)

Por otra parte un estudio realizado en Brasil, llamado “Riscos da interação droga-nutriente em idosos de instituição de longa permanencia” (Riesgos de la interacción de drogas y nutrientes en instituciones de ancianos de larga estancia) del año 2012, hace referencia a las interacciones generales que se dan entre fármacos y alimentos, se basó en el estudio de dichas interacciones en adultos mayores internados, se evaluaron los medicamentos más comúnmente consumidos, entre ellos antihipertensivos y psicofármacos y se estableció que la cafeína es antagonista del efecto de diferentes medicamentos

como diazepam, nortriptilina, imipramida, lorazepam, haloperidol, por ser estimulante del sistema nervioso (6).

Una revisión bibliográfica realizada en el año 2018 denominada “Role of food-drug interactions in neurological and psychological disease” (Papel de las interacciones entre alimentos y medicamentos en las enfermedades neurológicas y psicológicas), realizado en Turquía, trata acerca de las interacciones que surgen entre drogas destinadas al tratamiento de enfermedades neurológicas y nutrientes, establece que a partir de dicha interacción se producen cambios en el estado nutricional, sobretodo impactan en el peso corporal y a su vez se puede producir un estado de malnutrición debido a alteraciones en la absorción, metabolismo y excreción de alimentos. Por otra parte hace hincapié en la influencia que ejerce la alimentación y los fármacos en la microbiota intestinal (7).

Un estudio realizado en el año 2019 titulado Interacciones entre alimentos y medicamentos: aspectos generales, de la Universidad Oberta de Cataluña, una revisión bibliográfica referida a la interacción entre fármacos y nutrientes, estudió las diferentes clases de interacciones tanto medicamento sobre el alimento como alimento sobre el medicamento, hace hincapié en la población más sensible ante los efectos de dichas interacciones como niños, embarazadas y ancianos (8).

Otro estudio denominado “Interacción fármacos- nutrientes en enfermedades neurológicas de alta prevalencia, realizado en el año 2010, en la Universidad Belgrano de Buenos Aires, fue un trabajo de revisión bibliográfica, referido a las interacciones fármaco –nutrientes en el terreno de las enfermedades neurológicas como Epilepsia, enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y migrañas (9).

Un estudio de investigación titulado “Interacciones fármaco-nutrientes en patología neurológica”, del año 2009, se basó en el estudio de las interacciones de los fármacos antiepilépticos, destacando aquellos fármacos que originan depleción de ácido fólico y sus repercusiones clínicas sobre diferentes sistemas, como es el caso del sistema cardiovascular. Se estudió la influencia de los componentes antioxidantes de la dieta (vitamina C, Vitamina E,

polifenoles, flavonoides y carotenoides) en la patogénesis de las principales enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y Esclerosis Lateral Amiotrófica. Se incluyeron las interacciones entre las proteínas de la dieta y tratamiento de la enfermedad de Parkinson con el objetivo de mejorar su sintomatología (10).

Un estudio realizado en Costa Rica del año 2016 denominado “Interacciones alimento – medicamento”, fue un estudio de revisión bibliográfica para determinar las diferentes clases de interacciones entre medicamentos y alimentos, descubiertas hasta el momento (11).

Otro estudio de investigación del año 2013, denominado “Efecto de un extracto de hierbas que contiene curcumina y piperina sobre la farmacocinética de midazolam, flurbiprofeno y paracetamol (acetaminofeno) en voluntarios sanos” tenía como objetivo determinar si un extracto de piperina (derivado de la pimienta negra) y curcuminoides (derivado de la curcumina) altera la farmacocinética de fármacos midazolam, flurbiprofeno y paracetamol. Obtuvieron como resultado que el uso a corto plazo de esta preparación de curcuminoides potenciada con piperina es poco probable que produzca una interacción clínicamente significativa que involucre CYP3A, CYP2C9 o las enzimas de conjugación de paracetamol (12).

Capítulo 2: CONSIDERACIONES GENERALES DE FÁRMACOS

Florez en su libro Farmacología Humana, en la página 7 define a los fármacos como “aquellas sustancias que se limitan a estimular o a inhibir los procesos propios de las células, es decir no origina mecanismos o reacciones desconocidos por ella”. (13)

Vías de administración de fármacos

Vías enterales: vía oral, sublingual e intramucosa.

De las vías enterales, la oral es más económica y adecuada para el tratamiento crónico, requiere voluntariedad y capacidad de deglución y no debe utilizarse cuando el fármaco irrite la mucosa o el paciente se encuentre inconsciente, presente vómitos que contraindiquen esta vía.

La vía sublingual permite que el fármaco ubicado debajo de la lengua se absorba por la mucosa sublingual, accediendo por la vena cava a la aurícula derecha, permitiendo una absorción y consecuente efecto más rápido al evitar el paso a nivel intestinal y hepático.

En la vía intramucosa el fármaco permanece en la boca y se absorbe a través de la mucosa.

La vía rectal se utiliza en aquellos casos donde el fármaco produce irritación gastrointestinal, son destruidos por el pH del estómago o enzimas digestivas, tienen olor o sabor desagradables o para evitar la absorción a nivel hepático. Es más incómoda que la vía oral y la absorción es lenta e incompleta.

Vías parenterales: vía intravenosa, intramuscular y subcutánea.

La vía intravenosa presenta ciertas ventajas como rapidez de acción, precisión en concentraciones plasmáticas, al no depender de los procesos de absorción y los posibles factores que puedan alterarlos

Vía intramuscular se utiliza en aquellos casos donde los fármacos se absorben mal o son degradados por vía oral, constituyen una opción para pacientes quirúrgicos o con vómitos.

El flujo sanguíneo en la vía subcutánea es mucho menor que la intramuscular, por consiguiente de absorción más lenta. Disminuye en casos de hipotensión, vasoconstricción y aumenta cuando hay vasodilatación.

Otras vías: vía dérmica, nasal y epidural

Vía dérmica a partir de cremas y pomadas para el tratamiento local de lesiones en la piel. Los fármacos liposolubles difunden mejor que los hidrosolubles.

Vía nasal para el tratamiento local de rinitis alérgica, congestión nasal.

Vías epidural, intratecal e intraventricular, se utilizan para hacer llegar al sistema nervioso central, aquellos fármacos que no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Vía inhalatoria, se utiliza para la administración de fármacos que deban actuar en el tracto respiratorio.

Vía conjuntival, uretral, vesical y vaginal, se utilizan para actuar localmente sobre las respectivas mucosas.

Vía intraperitoneal para diálisis en casos de insuficiencia renal e intoxicaciones (13).

Farmacocinética y Farmacodinamia

La farmacocinética está determinada por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos.

Según J. A. Armijo en su libro Farmacología Humana, en la página 51, establece que los efectos tanto terapéuticos como tóxicos de los medicamentos, dependen de la concentración adecuada que alcancen en el medio donde interactúa con los receptores farmacológicos. De esta manera una concentración menor a la requerida no producirá ningún efecto terapéutico, en cambio una mayor lleva a la aparición de efectos indeseados. Todo indica que el efecto terapéutico del fármaco, depende de la concentración que alcance en el medio, lo cual se encuentra determinado por diferentes procesos:

- 1) Absorción
- 2) Distribución

- 3) Metabolismo
- 4) Eliminación o excreción.

La intensidad que presenta cada uno de estos procesos varía con el tiempo, es decir la cantidad de fármaco que hay en el organismo no permanece estática, sino que varía en función de los procesos de absorción, distribución y eliminación del fármaco (13).

Absorción

La presentación farmacéutica del fármaco como pH, cubierta entérica, etcétera. condiciona los procesos de disolución y disgregación. La absorción se produce en el estómago y especialmente en el duodeno. Teóricamente los de carácter ácido se absorben en el estómago y los básicos en el intestino, sin embargo la mayor parte del proceso de absorción se lleva a cabo en el intestino delgado, al contar con mayor superficie de absorción. De esta manera el vaciamiento gástrico cumple un rol fundamental en la absorción de fármacos y la duración en el intestino delgado (13).

Por lo tanto la absorción del fármaco, depende de diferentes factores:

- 1) Características fisicoquímicas del fármaco: solubilidad (hidrosoluble o liposoluble), peso molecular (determina el tamaño de la molécula), y grado de ionización (ácido o alcalino).
- 2) *Preparación farmacéutica*: condiciona la velocidad con la que el fármaco se libera, disgrega y disuelve. Teniendo en cuenta la formulación (solución, polvo, cápsulas o comprimidos), tamaño de las partículas, aditivos y excipientes.
- 3) *Lugar de absorción*: Depende de la vía de administración (oral, intramuscular o subcutánea). En la administración oral, la absorción depende del pH alcalino o ácido del medio y la motilidad gastrointestinal, mientras que en la administración intramuscular y subcutánea, depende de los espacios intercelulares.
- 4) *Eliminación presistémica*: en algunos casos el proceso de absorción de fármacos es incompleto, ya que parte de éstos pueden ser eliminados antes de llegar a la circulación sistémica para desde allí dirigirse a los

respectivos tejidos. Los fármacos que se administran por vía oral pueden ser eliminados, quelados degradados por secreción gástrica, componentes determinados de los alimentos o por enzimas digestivas, metabolizados por bacterias de la luz intestinal, antes de llegar a la circulación sistémica.

- 5) *Factores fisiológicos*: En recién nacidos, sobretodo prematuros, embarazadas y ancianos, la absorción de medicamentos administrados por vía oral se encuentra limitada por la alteración en el pH y la motilidad intestinal, mientras que la vía intramuscular o subcutánea se encuentra limitada por la disminución del flujo sanguíneo.
- 6) *Factores patológicos*: la absorción oral puede verse alterada por la presencia de vómitos, diarrea y enfermedades digestivas que alteren el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal o la superficie de absorción.
- 7) *Factores iatrogénicos*: numerosas interacciones entre fármacos pueden afectar la absorción, por la formación de precipitados que impiden la absorción, por producir cambios en el pH, vaciamiento gástrico, tránsito intestinal o el flujo sanguíneo.
- 8) *Alimentos*: la absorción de fármacos por vía oral puede alterarse en presencia de alimentos o de algún componente concreto como las grasas. Los alimentos sólidos pueden disminuir, retrasar, aumentar o no producir cambios en la absorción de nutrientes (13).

Distribución

La distribución de fármacos permite su acceso a los órganos en los que debe actuar y a los órganos que los van a eliminar y condiciona las concentraciones que alcanzan en cada tejido.

Las moléculas del fármaco son transportadas en la sangre, disueltas en el plasma, fijadas a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina o unidas a células sanguíneas. Por otra parte aquellos fármacos que se administran en altas concentraciones, saturan los puntos de fijación, aumentando la proporción de fármaco libre (13).

El fármaco disuelto en la sangre pasa de los capilares a los tejidos, dependiendo de las características del fármaco, como tamaño de la molécula,

liposolubilidad y grado de ionización, de su unión a proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar, del grado de turgencia y de las características del endotelio capilar (13).

Cuando el fármaco es liposoluble, accede fácilmente a los órganos muy irrigados como el cerebro, corazón, hígado o riñones, mientras que ingresa más lentamente hacia músculos y con mayor lentitud hacia la grasa y tejidos poco irrigados. Por el contrario, un fármaco menos liposoluble ingresa fácilmente a aquellos tejidos cuyos capilares son ricos en hendiduras intercelulares como el caso de sinusoides hepáticos, que permiten el acceso de moléculas con elevado peso molecular, pero tendrán dificultad de acceder a tejidos que carecen de ellas como el SNC (13).

Metabolismo

El metabolismo de fármacos tiene como fin transformarlos en moléculas polares e hidrosolubles favoreciendo el proceso de eliminación (14).

Los fármacos se vuelven más hidrófilos para agilizar su excreción por el riñón, ya que los metabolitos liposolubles no se reabsorben con facilidad por los túbulos renales.

Cuando los fármacos ingresan al organismo, la mayoría son transformados parcial o totalmente en otras sustancias. Estos procesos ocurren fundamentalmente en el hígado y en menor proporción en riñón, pulmón, intestino, glándulas suprarrenales y en otros tejidos como la luz intestinal, mediante la acción bacteriana. Existe una minoría de fármacos que no sufren transformación alguna y son excretados sin modificar (13).

El hígado es el principal órgano para el metabolismo de los fármacos y participa en dos tipos generales de reacción (14).

Reacciones de fase I

Comprenden la biotransformación de un fármaco en un metabolito más polar, para que pueda ser excretado, a través de la oxidación, reducción e hidrólisis.

Las oxidaciones son las reacciones más comunes y son catalizadas por una importante clase de enzimas llamadas oxidasas de función mixta (citocromo P-450)

Reacciones de fase II

Los fármacos o metabolitos de fase I que no son suficientemente polares para ser excretados rápidamente por los riñones, se vuelven más hidrófilos al conjugarse con compuestos endógenos en el hígado, como ácido glucurónico, glutatión y sulfato (14).

Las reacciones de la fase II convierten los metabolitos intermedios procedentes de la fase I en productos finales que son fácilmente eliminados del organismo (13).

Citocromos P-450

Las reacciones correspondientes a la fase I, son catalizadas por diferentes enzimas, pero las más importantes son una familia de monooxigenasas de función mixta, denominadas citocromo P-450. Se conocen alrededor de 200 citocromos P (CYP), casi todos los tejidos de mamíferos, en especial el hígado e intestino delgado poseen uno o más de estos citocromos que se localizan en varias organelas celulares, principalmente en el retículo endoplasmático y en las mitocondrias. Estos catalizan gran número de reacciones metabólicas a la vez (13, 14).

Los citocromos P-450 participan en el metabolismo de numerosas sustancias endógenas, como esteroides, eicosanoides, ácidos grasos, hidroperóxidos lipídicos, retinoides y acetona. Son responsables del 90% de transformaciones que sufren los fármacos en su metabolismo y de la mayoría de productos químicos ambientales como fármacos, disolventes orgánicos, pesticidas, tintes, hidrocarburos, alcoholes, antioxidantes, sustancias carcinógenas y multitud de sustancias naturales, como los alcaloides (13).

Estas monooxigenasas representan de esta manera, una primera línea de defensa contra las sustancias xenobióticas, potencialmente tóxicas, a las que al incrementar su hidrofilia, facilitan su excreción (13).

El metabolismo intestinal se produce en gran parte por medio de la acción enzimática que utiliza el citocromo P-450 en su isoforma CYP3A4. Luego de metabolizarse en el tracto gastrointestinal, se dirige al hígado a través de la vena porta antes de llegar a la circulación sistémica, esto se conoce con el nombre de metabolismo hepático de primer paso (13, 14).

Los metabolitos por lo general tienden a ser menos activos que los fármacos de los cuales proceden. Sin embargo en algunos casos los metabolitos son tan activos como los fármacos originales. Las prodrogas son inactivas hasta que se metabolizan en el organismo y dan lugar a fármacos activos. Por ejemplo la levodopa, un fármaco antiparkinsoniano, se metaboliza a dopamina (13).

El metabolismo hepático e intestinal como se mencionó anteriormente se da a partir de diferentes clases de citocromos. A continuación se expondrán los sustratos de cada citocromo para llevar a cabo el proceso de metabolización.

Tabla 1 Sustratos de citocromos más relevantes (15).

<i>Sustratos de citocromos más relevantes</i>				
CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4,5 y7
<i>AINEs</i> naproxeno	<i>Antidepresivos</i> s	<i>AINEs</i> ácido	<i>antidepresivos</i> s	<i>Benzodiazepinas</i> nas
<i>Antidepresivos</i> s	amitriptilina	acetilsalicílico	<i>tricíclicos</i>	alprazolam
amitriptilina	clomipramina	diclofenac	amitriptilina	diazepam
imipramina	imipramina	ibuprofeno	imipramina	midazolam
<i>Antipsicótico</i>	<i>Benzodiazepina</i> na	naproxeno	nortriptilina	triazolam
clozapina	diazepam	piroxicams	IRSS	<i>Antipsicótico</i>
olanzapina		celecoxib	venlafaxina	carbamazepin
haloperidol		IRSS	fluoxetina	a
		Fluoxetina	<i>Antipsicótico</i>	
			clorpromacina	
			haloperidol	

Adaptación. Fuente: Damaris Díaz, Ignacio Rodríguez. Citocromo P-450 ¿Qué, cómo y para qué? Acta Med Colomb 2001; 26 (2).

A su vez es necesario definir los mecanismos tanto de inhibición como inducción enzimática.

Se define como Inhibición enzimática a aquel proceso que desencadena un aumento en el efecto del fármaco, al incrementar su concentración, provocando un mayor riesgo de toxicidad (16).

En cuanto a la inducción enzimática se produce el efecto contrario, es decir, al estimular el metabolismo de dichas sustancias, disminuyen las concentraciones séricas, poniendo en riesgo el efecto terapéutico de dichos fármacos (16).

Factores que modifican el metabolismo de fármacos (13):

Edad

A las 8 semanas de la concepción, se da la presencia de citocromo P450, la capacidad metabólica o de biotransformación en el feto va aumentando a lo largo de la vida intrauterina, siguiendo un curso irregular.

En las primeras semanas de vida extrauterina continúa aumentando su capacidad de biotransformación, sin embargo debemos considerar que aún existe tanto inmadurez metabólica como renal, por lo cual está más predispuesto a un riesgo de intoxicación (13).

El adulto mayor también posee menor capacidad metabólica o de biotransformación, debido a una disminución de enzimas hepáticas y por la reducción del flujo hepático y función renal. Ambos factores contribuyen a aumentar la vida media del fármaco y el riesgo de acumulación tóxica.

Sexo y factores genéticos

Existe variación en cuanto a la farmacocinética de los fármacos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) entre varones y mujeres. La naturaleza de dicha variación se le atribuye al estado hormonal ejemplo la testosterona reduce la vida media de la antipirina por provocar su metabolismo (13). La antipirina es un fármaco antipirético y analgésico.

El conjunto de enzimas involucradas en el metabolismo, están determinadas por el componente genético (13).

Alteraciones patológicas

Los procesos de metabolización se encuentran alterados en aquellos casos donde el hígado se encuentre afectado, como el caso de una cirrosis hepática (13).

Dieta

La influencia de la dieta sobre el metabolismo de fármacos depende de varios factores como la presencia de componentes determinados de los alimentos, contaminantes que tengan la capacidad de provocar o inhibir enzimas que intervienen en el metabolismo como insecticidas o benzoapireno, alimentos determinados que influyen en la flora digestiva y la capacidad de metabolizar ciertos fármacos, el tipo de alimentación y hábitos alimentarios (13).

Tal es el caso de dietas con aporte de grasas estimulan la secreción de sales biliares incrementan la captación intestinal de fármacos liposolubles o de aquellos que requieren sales biliares para una óptima absorción. Así comidas ricas en grasa favorecerían la absorción de las vitaminas liposolubles como las vitaminas A, D, E y K (5).

Dietas hiperproteicas (más de 2 g proteínas/kg peso corporal) y dietas ricas en grasas, retrasan el vaciado gástrico, alterando la absorción de fármacos. Por otra parte aumentan la secreción ácida del estómago, por lo que algunos fármacos básicos podrían precipitar y no absorberse. Por otra parte, aminoácidos de estas dietas hiperproteicas pueden desplazar la unión de fármacos a las proteínas plasmáticas, ya que compiten por la unión a dichas proteínas, por lo que habría más fármaco libre lo que podría suponer una mayor respuesta farmacológica y posiblemente mayor riesgo de sufrir reacciones adversas. A su vez, dietas ricas en proteínas, aumentan la velocidad de metabolización de ciertos fármacos, al contrario que una dieta rica en hidratos de carbono (5).

Las proteínas y los hidratos de carbono influyen de manera contrapuesta en la oxidación de ciertos fármacos (5).

Tabla 2 Influencia de la dieta en el metabolismo de fármacos

<i>Influencia de la dieta en el metabolismo de fármacos</i>		
	Dieta rica en proteínas	Dieta rica en hidratos de carbono
Metabolismo oxidativo de fármacos	Aumenta	Disminuye
Contenido de citocromo P450	Aumenta	Disminuye

Elaboración propia.

Eliminación

La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de la metabolización y excreción. Los fármacos liposolubles se reabsorben y deben metabolizarse en el hígado hasta alcanzar metabolitos más polares. Estos metabolitos junto a fármacos hidrosolubles, se excretan, por orden decreciente de importancia, por vía urinaria, vía biliar- entérica, sudor, saliva, leche y epitelios descamados (13).

En la excreción biliar, algunos fármacos se concentran en la bilis y se excretan en el intestino, donde pueden reabsorberse. Esta circulación enterohepática incrementa la permanencia del fármaco en el organismo (13).

La excreción renal es responsable de la eliminación de la mayoría de los fármacos. Los fármacos liposolubles se reabsorben en los túbulos renales. La metabolización del fármaco produce un compuesto menos liposoluble, lo que ayuda a la excreción renal (14).

Las variaciones en el pH de la orina modifican la excreción de fármacos, y están sujetas al carácter ácido o básico que confieren tanto los fármacos como alimentos. Los fármacos ácidos como el ácido acetilsalicílico, entre otros, se absorben en medios ácidos, mientras que los de carácter básico, se absorben en pH básico. Una dieta acidificante aumenta la reabsorción de fármacos ácidos, mientras que una dieta alcalinizante favorece la absorción de fármacos

básicos y estimula la excreción de ácidos. Ante esto es menester mencionar que existen alimentos que acidifican o alcalinizan el medio (5).

La capacidad de un alimento para producir precursores ácidos o básicos se denomina carga ácida potencial renal (PRAL) (17).

Los alimentos que liberan precursores ácidos tras su metabolismo son el fósforo y proteínas, especialmente aminoácidos sulfurados, como cisteína, metionina, taurina, lisina y arginina. Los componentes de alimentos precursores de álcalis son el potasio, calcio y magnesio. Las dietas con PRAL positivo incrementan la producción de precursores ácidos, por el contrario aquellas dietas con PRAL negativo producen precursores básicos (17).

La carga ácida potencial renal (PRAL) positiva, hace referencia a la capacidad que tienen los alimentos de acidificar el medio, mientras que la PRAL negativa se refiere a los alimentos que tiende a alcalinizar el medio (17).

Alimentos con carga ácida potencial renal (PRAL) positiva.

La cantidad de ácido excretado depende de la presencia de determinados aminoácidos en la alimentación. Los aminoácidos que incrementan la producción de ácidos son la lisina, arginina e histidina, y la cisteína y metionina al contener azufre en su composición, producen ácido sulfúrico.

Por otra parte es necesario destacar que las proteínas de origen animal poseen una gran cantidad de fósforo, incrementando la acidez de la dieta, a excepción de la leche cuya cantidad de fósforo es compensada por la cantidad de Calcio (mineral que produce PRAL negativo). Por su parte, las proteínas de origen vegetal también poseen fósforo en su composición, pero la diferencia radica en su baja biodisponibilidad ya que se encuentra en forma de fitatos (17).

Alimentos con carga ácida potencial renal (PRAL) negativo

Los alimentos de origen vegetal como frutas y verduras, tienen un PRAL negativo, por lo que son considerados la mayor fuente de amortiguadores en la dieta, por su alto contenido de potasio, aunque la concentración de potasio puede verse disminuida a través de los diferentes métodos de cocción, ya que es hidrosoluble (17).

Tabla 3 Alimentos y fármacos de carácter ácido y básico (5)

<i>Alimentos y fármacos de carácter ácido y básico</i>	
<p>ALIMENTOS ACIDIFICANTES</p> <p>Carnes</p> <p>Pescado y mariscos</p> <p>Huevo</p> <p>Frutos secos como nueces, maní</p> <p>Cereales y derivados (pan, galletas, pastas)</p> <p>Quesos</p> <p>Lentejas</p> <p>Ciruelas y arándanos</p>	<p>ALIMENTOS ALCALINIZANTES</p> <p>Frutas (no ciruela ni arándanos)</p> <p>Vegetales</p> <p>Leche</p> <p>Yogur</p> <p>Legumbres (no lenteja ni soja)</p> <p>Frutos secos como almendras, coco y castañas.</p>
<p>FÁRMACOS DE CARÁCTER ÁCIDO</p> <p>Ácido Acetilsalicílico</p> <p>Ácido fusídico</p> <p>Ibuprofeno</p> <p>Naproxeno</p> <p>Derivados del Ácido Enólico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pirazolonas • Pirazolidindionas • Exicams <p>Derivados del Ácido Acético</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indolacético • Pirrolacético • Fenilacético <p>Ácido Propiónico</p> <p>Ácido Antranílico</p> <p>Ácido Nicotínico</p>	<p>FÁRMACOS DE CARÁCTER BÁSICO</p> <p>Anfetamina</p> <p>Bicarbonato de sodio</p> <p>Citrato de potasio</p> <p>Sulfoanilidas</p> <p>Alcanonas</p> <p>Paraaminofenoles</p>

Adaptación. Fuente: Saioa Gómez, Aritz Urdampilleta. Influencia de la dieta y la actividad físico-deportiva sobre el efecto de los fármacos. Arch Med Deporte 2013; 30 (1): 34-42.

Capítulo 3 INTRODUCCIÓN A LA INTERACCIÓN FÁRMACO NUTRIENTE

Interacción farmacológica:

La interacción farmacológica hace referencia a la alteración que se produce tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia de medicamentos ante diferentes factores como la alimentación, el consumo de alcohol, tabaco, edad, el sexo, el tiempo de administración, etcétera (18).

La farmacocinética abarca todos los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, es decir indica de qué manera el organismo influye o determina la acción del fármaco (14).

Mientras que la farmacodinamia se refiere al proceso inverso, es decir de qué manera el fármaco influye o afecta al organismo (13, 14).

Interacción entre fármacos y nutrientes

Antes de hablar acerca de la interacción entre fármacos y nutrientes, es preciso definir qué se entiende por nutriente, alimento y fármacos.

Como indica López en su libro Fundamentos de Nutrición Normal, en la página 12, “Nutriente o principio activo son aquellas sustancias integrantes normales de nuestro organismo y de los alimentos, cuya ausencia o disminución por debajo de un límite mínimo producen, al cabo de un cierto tiempo, una enfermedad por carencia” (19).

“Los nutrientes se clasifican en dos grandes grupos:

Macronutrientes:

- Hidratos de carbono
- Proteínas
- Grasas.

Micronutrientes:

- Vitaminas
 - Liposolubles: A, D, E y K.
 - Hidrosolubles: C y complejo B

- **Minerales:** se dividen en tres grupos teniendo en cuenta las cantidades de ingesta diaria recomendadas:
 - **Macrominerales:** sus necesidades diarias son mayores a 100 mg: calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, magnesio, azufre.
 - **Oligoelementos:** sus necesidades diarias son menores a 100 mg: hierro, cobre, zinc, manganeso, yodo, selenio, flúor.
 - **Elementos trazas:** sus necesidades diarias no han sido establecidas: arsénico, boro, bromo, cobalto, cromo, molibdeno, níquel, silicio, vanadio”.

“Se considera alimento a toda sustancia o mezcla de sustancias naturales o elaboradas que ingeridas por el hombre aportan al organismo los materiales y la energía necesaria para los procesos biológicos. Se incluyen aquellas sustancias que se ingieren por hábito o costumbre, tengan o no valor nutritivo, como el té, café y condimentos” (19).

Así como ocurre en materia de medicamentos, los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, detallados en capítulos anteriores, en el plano de los alimentos debemos comprender la manera en la que éstos influyen sobre nuestro organismo y cómo nuestro organismo hace uso de ellos. Para ello es necesario destacar que existen tres momentos en la nutrición, **alimentación, metabolismo y excreción**, que nos ayudará a comprender el paso de los alimentos y nutrientes por nuestro organismo.

El primer momento corresponde a la alimentación, determinada por una fase extrínseca, referida a la prescripción del plan alimentario y una fase intrínseca, que comprende la ingesta, digestión (por medio de la cual los nutrientes son hidrolizados a sus unidades estructurales) y la absorción (que es el proceso por el cual los nutrientes son captados por la mucosa intestinal del aparato digestivo, para luego transcurrir por el torrente sanguíneo hacia los diferentes tejidos) (19).

“Metabolismo es el segundo momento de la nutrición, que tiene como finalidad la correcta utilización de la materia y la energía proveniente de los alimentos. Se extiende desde la absorción hasta la excreción y se cumple por medio de diferentes tejidos que utilizan la materia y energía (hígado, músculo, etcétera.),

por un sistema de regulación (sistema nervioso y endócrino) y por un sistema de distribución que transporta los principios nutritivos, desechos y hormonas (aparato circulatorio)” (19).

El último momento es la excreción, su finalidad es mantener el equilibrio interno. Intervienen una serie de órganos que constituyen el sistema de eliminación: Riñón, Intestino, Piel y Pulmón. A través de la excreción, se liberan desechos de los residuos que se forman como producto del metabolismo (19).

Recordar que fármacos o medicamentos son aquellas sustancias que se limitan a estimular o a inhibir los procesos propios de las células, es decir no origina mecanismos o reacciones desconocidos por ella (13). Y su mecanismo de acción está dado por los procesos de farmacocinética (referidos a la absorción, distribución, metabolismo y excreción, es decir como nuestro organismo influye en este proceso) y farmacodinamia (se refiere a la forma en la que los fármacos influyen en nuestro organismo) (14).

Luego de definir las variables que intervienen en nuestro estudio *alimento o nutriente y fármaco o medicamento*, estamos en condiciones de referirnos concretamente a los principios básicos de interacción entre fármacos y nutrientes, con el fin de conocer el mecanismo de acción que se da entre ambos al combinarlos.

La interacción entre fármacos y nutrientes es bidireccional, es decir, los efectos esperados de un fármaco, se pueden modificar al administrarlos de manera previa o conjunta con determinados alimentos. Mientras que la absorción de nutrientes puede verse limitada ante la administración previa y conjunta de un determinado fármaco (20).

La magnitud de estas interacciones varían ya sea interpacientes o intrapacientes. El riesgo de dichas interacciones está determinado por el sexo, la edad, estado nutricional o patología preexistente. Pero también está dada por diferencias interindividuales como la cantidad de enzimas metabólicas como citocromo P450 en los tejidos (18).

Es necesario destacar que las interacciones fármaco - nutriente o nutriente – fármaco adquieren mayor relevancia en situaciones como:

- El uso crónico de medicamentos
- Población adulta mayor
- Embarazo
- Lactancia
- Malnutrición

La población adulta mayor se considera la más vulnerable ante dichas interacciones, la razón de esto radica en que dicha población consume un mayor número de fármacos, tanto prescritos como automedicados, dándose un fenómeno de polifarmacia, que también se puede visualizar en pacientes psiquiátricos que consumen una gran diversidad de fármacos.

En el anciano se producen cambios fisiológicos que determinan alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia, su capacidad metabólica puede estar reducida o retardada o puede verse alterado el proceso de absorción tanto de fármacos como de nutrientes. Sumado a que el estado nutricional no suele ser óptimo por el consumo de dietas pobres y restringidas (6)

Tipos de interacción

Ante la naturaleza bidireccional de las interacciones fármaco – nutriente surgen diferentes clases de interacción: (4, 18, 21).

- 1) Interacción de fármaco sobre nutriente o bien medicamento sobre alimento (IMA)
- 2) Interacción nutriente sobre fármaco o alimento sobre medicamento (IAM)

INTERACCIÓN DEL MEDICAMENTO SOBRE EL ALIMENTO (IMA)

En este tipo de interacciones se produce una modificación de la utilización normal de los nutrientes y del estado nutricional del paciente debido a la administración de fármacos. La importancia de las IMA está claramente relacionada con la duración del tratamiento y, en general, sólo cabe esperar efectos negativos en casos de tratamientos crónicos o muy prolongados, en situaciones de polifarmacia y en poblaciones malnutridas (18).

De esta manera se puede afirmar que en cuanto a interacción fármaco nutriente, algunos fármacos condicionan los tres tiempos de la nutrición, es

decir la alimentación, más precisamente la ingesta, metabolismo y excreción de los alimentos.

La ingesta puede verse condicionada, por ejemplo, ante algunos fármacos quimioterápicos, ya que ocasionan alteraciones en el gusto, olfato, problemas gastrointestinales como náuseas y vómitos (22). Ciertos psicofármacos producen aumento o disminución del apetito con su consecuente aumento o descenso del peso corporal (23).

Otros en cambio pueden llegar a provocar alguna lesión en la mucosa gástrica, limitando el proceso de absorción, tal es el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que en sus efectos adversos más comunes se consignan lesiones en la mucosa gástrica, es por ello que no se deben utilizar para tratamientos de dolor crónico, sino más bien agudos, entre 3 a 5 días (24).

El proceso de excreción puede verse limitado, por ejemplo, en el caso de diuréticos que provocan la pérdida, no sólo de sodio sino también de potasio, magnesio, calcio y tiamina (21).

A partir de ello es necesario destacar el rol que juegan las interacciones entre medicamentos y alimentos en cuanto al estado nutricional. Rodota en su libro *Nutrición Clínica y Dietoterapia*, establece que “el Estado Nutricional de una persona, refleja el grado en el que se satisfacen las necesidades fisiológicas de nutrientes. El consumo de alimentos o nutrientes está determinado por la ingesta real de alimentos, sujeta a múltiples factores como la situación económica, la conducta alimentaria, situación emocional, influencias culturales y los efectos de diversos estados patológicos sobre el apetito y la capacidad de consumo y absorción” (22).

“La malnutrición por exceso o déficit de nutrientes puede afectar las funciones orgánicas. Los estados ya sea tanto de deficiencia como de exceso nutricional ocurren cuando el consumo de nutrientes no se equilibra con los requerimientos nutricionales para tener una salud óptima. A medida que estos aparecen, el cuerpo se adapta a fin de alcanzar un nuevo estado de equilibrio sin una pérdida importante en la función, lo cual permite identificar si se han dado o no dichas adaptaciones. Cuando ocurre una depleción de las reservas

nutricionales, o cuando el consumo es inadecuado para satisfacer los requerimientos metabólicos diarios del organismo, sobreviene un estado de desequilibrio nutricional.” (22).

A continuación se presenta un resumen sobre los efectos que ocurren al producirse una interacción fármaco - nutriente

Tabla 4 Mecanismos de interacción fármaco nutriente (21)

<i>Mecanismos de interacción fármaco nutriente</i>	
INGESTA	Retraso del vaciamiento gástrico que induce saciedad. Alteración en la percepción gustativa y/o olfativa. Fármacos que producen estomatitis, aftas orales. Fármacos con efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, aumento o disminución del apetito.
ABSORCIÓN	Lesión en la mucosa gastrointestinal
METABOLISMO	Inducción enzimática
EXCRECIÓN	
UTILIZACIÓN DE NUTRIENTES	Efecto antagónico del fármaco
	Consumo de nutrientes

Fuente: Montoro J, Suñer P, Salgado A, Interacciones Medicamentos Nutrición Enteral, Novartis Consumer Health, Barcelona, 2003

INTERACCIÓN DEL ALIMENTO SOBRE EL MEDICAMENTO (IAM)

En este tipo de interacción los alimentos influyen condicionando la respuesta farmacológica de los medicamentos, es decir la farmacocinética y farmacodinamia de ellos, reduciendo o aumentando su efecto terapéutico.

La interacción entre alimentos y medicamentos se da a partir de la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal o bien por la presencia de componentes concretos de éstos, como es el caso de la fibra que interfiere en

la absorción de Levotiroxina, el ácido fólico u oxálico que interfieren en la absorción de minerales como el calcio y el hierro, entre otras (18). Este fenómeno de interacción alimento sobre medicamento determina el proceso de farmacocinética y farmacodinamia de medicamentos. Farmacocinética como se mencionó anteriormente está determinada por los procesos de absorción, distribución y excreción de fármacos y la farmacodinamia hace referencia al efecto del fármaco sobre el organismo (13).

Interacciones farmacocinéticas

En cuanto a la **absorción** la presencia de alimento determina la absorción del fármaco ya que puede modificar el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal, el flujo sanguíneo esplénico, la secreción de bilis, pH a nivel estomacal e intestinal (18). Se encuentra condicionada por las interacciones fisicoquímicas que se dan entre alimentos y medicamentos que se mencionarán a continuación.

Formación de complejos insolubles: a partir de la quelación de cationes o por formación de complejos insolubles de los fármacos con las proteínas o con la fibra de los alimentos, interfiriendo en la absorción, tanto del fármaco como del nutriente. Como ocurre a partir de la combinación de ácido fólico u oxálico con el calcio y el hierro (4).

Adsorción: Los fármacos pueden adsorberse en la fibra o en la pectina de los alimentos disminuyendo la absorción, como el caso del paracetamol con fibra soluble (4).

La fibra dietética se define como la parte comestible de plantas o análogos de carbohidratos que son resistentes a la digestión y absorción del intestino del ser humano, con completa o parcial fermentación en el intestino grueso. Se caracterizan por su resistencia a la digestión, su capacidad de absorber y retener agua, fijar sustancias orgánicas e inorgánicas y fermentar en el intestino grueso (22).

De acuerdo al grado de fermentación se clasifican en:

- Poco fermentables o fibra insoluble: fibra rica en celulosa y lignina, resistentes a la degradación bacteriana del colon y son expulsadas por las heces de manera intacta, como el salvado de trigo, harina y cereales integrales de trigo, coles, chauchas, cáscara de las frutas (22).
- Muy fermentables o fibra soluble: fibras ricas en hemicelulosa, arabinosilanos, ácido glucurónico y pectinas que son fermentadas y degradadas por la fibra del colon. Se encuentran en salvado de trigo, cereales integrales, pulpa de zapallitos y berenjena (hemicelulosa), avena, salvado de avena, legumbres, habas secas (gomas), manzana, cítricos y frutilla (pectinas) (22).

Solubilidad: los alimentos ricos en grasa incrementan la solubilidad de fármacos liposolubles (4).

Ácido/base: por su grado de ionización los fármacos son ácidos o bases débiles. En el medio ácido gástrico, los fármacos básicos se ionizan, mientras que los ácidos quedan sin ionizar, por lo que estos últimos serán mejor absorbidos en este medio. Mientras que en el intestino, se absorberán mejor aquellos que presenten un pH básico, al no ionizarse. Por este motivo al modificar el pH gástrico e intestinal, se modifica la cantidad de medicamento o nutriente que se absorbe (4).

La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal supone una variación en la acidez gástrica, vaciamiento gástrico alterando la solubilidad y absorción de fármacos.

Mecanismo redox: Estas interacciones ocurren cuando se lleva a cabo una reacción de óxido-reducción entre los nutrientes y los fármacos. Por ejemplo, el hierro es útil en su estado ferroso y si se ingiere en estado férrico (no hem), la vitamina C o ácido ascórbico, así como otros ácidos, por medio de un mecanismo redox, transforma el hierro férrico en estado ferroso favoreciendo su absorción y biodisponibilidad (4).

Por otra parte el proceso de absorción de fármacos puede verse condicionada ante la influencia de alimentos en el proceso de vaciamiento gástrico (18).

Características de la dieta que retrasan el vaciamiento gástrico: (22)

- Hiperconcentración de grasas
- Hiperconcentración de azúcar
- Temperaturas elevadas
- Fibra soluble
- Volúmenes aumentados.

Florez, en su libro “Farmacología Humana”, indica de qué manera la absorción de fármacos se ve condicionada ante la presencia de alimentos, aunque no determina cómo se comportan los fármacos ante macro y micronutrientes, sin especificar que alimentos ocasionan interacción (13).

Tabla 5 Absorción de fármacos ante la presencia de alimentos

<i>Absorción de fármacos ante la presencia de alimentos</i>			
DISMINUYE	RETRASA	NO CAMBIA	AUMENTA
Ácido Acetilsalicílico	Amoxicilina	Bendroflumetiazida	Carbamazepina
Amoxicilina	Aspirina	Clorpropamida	Clorotiazida
Amipicilina	Bumetadina	Diazepam	Diazepam
Ciprofloxacino	Cefaclor	Digoxina	Dicumarol
Eritromicina base	Cefalexina	Doxiciclina	Eritromicina
Fluorouracilo	Cefradina	Eritromicina	estearato
Hidroclorotiazida	Cimetidina	estolato	Eritromicina
Isoniazida	Cinoxacino	Espiramicina	etilsuccinato
Ketoconazol	Diflunisal	Glibenclamida	Espiromicina
Levodopa	Digoxina	Glipizida	Fenitoína
Penicilina V	Eritromicina	Indoprofeno	Griseofulvina
Pivampicilina	Furosemida	Metronidazol	Hidralazina
Propantelina	Indoprofeno	Minociclina	Hidroclorotiazida
Rifampicina	Nitrofurantoína	Oxazepam	Labetalol
Sotalol	Paracetamol	Paracetamol	Litio
Teofilina	Potasio	Penicilinas	Mebendazol
Tetraciclina	Sulfadiazina	Prednisona	Metoprolol
Trazodona	Sulfisoxazol	Propiltiouracilo	Nitrofurantoína
	Teofilina	Sulfamida	Propoxifeno

	Valproato	Sulfonilureas Teofilina Tolbutamida	Propanolol
--	-----------	---	------------

Fuente: Florez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología Humana, Barcelona España, Masson, 2004.

Distribución: se ve modificada cuando algún nutriente compite con un fármaco por la unión a proteínas plasmáticas; también, cuando hay una disminución de las proteínas plasmáticas por desnutrición; cuando el paciente está deshidratado o cuando es obeso o caquético (17).

Los fármacos circulan en la sangre unidos a proteínas plasmáticas. En este caso se puede producir por un lado, el desplazamiento de fármacos, ya que los nutrientes se unen a proteínas para distribuirse o también el déficit de proteínas en la alimentación, determina la baja disponibilidad de proteínas para permitir la distribución tanto de nutrientes como de fármacos. En ambos casos, significa un aumento de la fracción libre del fármaco desplazado, lo cual puede potenciar sus efectos, provocando toxicidad (18), como se mencionó en el capítulo 1 (5).

Metabolización: el metabolismo de los fármacos puede verse afectado por alimentos inductores que aceleren la función hepática y, por lo tanto, aceleren su metabolismo; o por alimentos inhibidores de las enzimas hepáticas, como el jugo de pomelo o naranja, que aumentan las concentraciones plasmáticas del fármaco al retardar su metabolización (17).

El metabolismo de fármacos tiene como fin convertir los fármacos en sustancias hidrosolubles para poder eliminarlos por vía urinaria. Este proceso consta de diferentes reacciones mediadas por sistemas enzimáticos, conocidos como citocromo P450, el hígado es el principal órgano donde se lleva a cabo el metabolismo, sin embargo estos sistemas enzimáticos se hacen presentes en otros órganos como en el intestino delgado. Los citocromos de mayor importancia clínica son CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y

CYP2E. El más abundante es el CYP3A4, responsable de la biotransformación del 50% de los medicamentos administrados por vía oral (18).

El exceso o déficit de nutrientes en la dieta puede provocar cambios en los sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo de fármacos. Una dieta hiperproteica (>2g/kg de proteínas), puede provocar un aumento en la disponibilidad de dichos sistemas, aumentando la capacidad de metabolización de los fármacos (18).

Por otra parte, algunos alimentos o componentes determinados de éstos, actúan como inductores o inhibidores de los sistemas enzimáticos, estimulando o inhibiendo el metabolismo de fármacos, lo que conlleva a un aumento o disminución en su concentración y en el efecto terapéutico (18), tal es el caso de polifenoles que inhiben o inducen la actividad de determinados citocromos (25).

Los polifenoles son componentes naturales de los alimentos, su nombre radica a partir del anillo fenólico que conforma su estructura química. Dentro de éste se encuentra un subgrupo denominados flavonoides, que a su vez se dividen en diferentes subgrupos, entre ellos (26):

- Flavonoles, el compuesto más representativo es la quercetina, se encuentra en frutas, vegetales, vino y té.
- Flavonas, son los menos distribuidos en los alimentos como perejil y apio.
- Flavanonas, se encuentra en el tomate, cítricos y menta.
- Isoflavonas, se encuentra en leguminosas, especialmente en la soja.
- Antocianidinas en cereales, vino tinto y frutas

No flavonoides conformados por:

- resveratrol en vino y frutos rojos
- ácido caféico.

Tabla 6 Polifenoles inductores e inhibidores de citocromos (26)

<i>Polifenoles inductores e inhibidores de citocromos</i>		
Polifenoles	Inhibición	Inducción
<i>FLAVONOIDES</i>		
Flavanona		CYP3A4
Flavona	CYP1A2	
Kaempferol	CYP3A4	
Quercetina	CYP3A4	
<i>NO FLAVONOIDES</i>		
Ácido caféico	CYP1A2	
Resveratrol	CYP1A2, CYP3A4	

Adaptación. Fuente: Rodeiro, Donato, Lahoz, Garrido, Delgado y Gómez. Interactions of Polyphenols with the P450 System: Possible Implications on Human Therapeutics. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2008; 8 (1).

Es necesario aclarar que los métodos de cocción, subdivisión como pelado a los que se someten alimentos fuente de polifenoles puede provocar una disminución de hasta 75% del contenido de estos compuestos. A su vez la concentración de polifenoles que contengan los alimentos está determinada por el cultivo, las características del suelo, riego, grado de iluminación o irradiación solar (26).

El jugo de pomelo inhibe la actividad del sistema enzimático CYP3A4 del citocromo ubicado en la pared intestinal, llevando a un aumento en la concentración intestinal de medicamentos.

Excreción: la excreción de fármacos y de nutrientes se ve afectada por la presencia de diuréticos (naturales o de origen medicamentoso) y por cambios en el pH de la orina. Se debe tener en cuenta la carga ácida renal potencial de los alimentos que acidifican o alcalinizan el medio, de esta manera, orinas alcalinas, promueven la eliminación de ácidos mientras que orinas ácidas eliminarán bases, como se mencionó anteriormente acerca de los alimentos que tienden a acidificar o alcalinizar el medio (17).

Interacciones farmacodinámicas.

Son las interacciones que surgen cuando el nutriente se comporta como agonista o antagonista de un fármaco y viceversa. Por ejemplo, el sodio antagoniza a los antihipertensivos; los hidratos de carbono antagonizan a los hipoglucemiantes orales; y la vitamina K antagoniza a la warfarina (anticoagulante). La cafeína y el alcohol son agonistas porque estimulan muchos receptores del sistema nervioso al igual que los fármacos (4)

Ante la posibilidad de interacciones entre fármacos y alimentos, se considera que tomar un medicamento lejos de las comidas es o una hora antes o dos horas después de dicha comida (16).

Capítulo 4 CONSIDERACIONES GENERALES DEL SISTEMA NERVIOSO Y PSICOFÁRMACOS

El sistema nervioso. Consideraciones generales

La unidad estructural del sistema nervioso es la neurona, una célula que posee la capacidad de convertir estímulos en señales electroquímicas, conducidas rápidamente a una gran distancia. Las neuronas transmiten estas señales a otras mediante un mecanismo denominado sinapsis, a partir de la liberación de neurotransmisores, sustancias químicas, liberadas al espacio sináptico (27, 28).

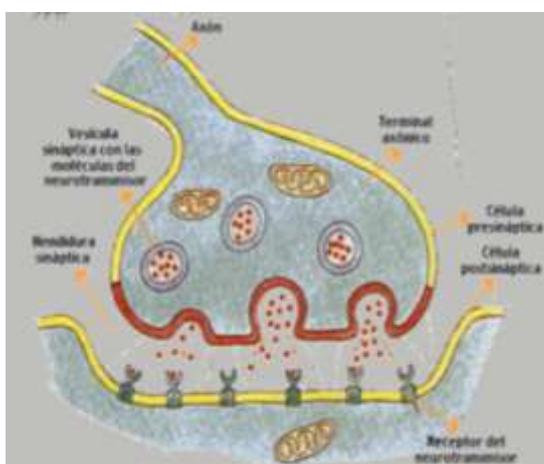


Ilustración I: Neurona unidad estructural del sistema nervioso.

Fuente: Curtis H, Barnes N, Schneck A, Flores G, Biología, Panamericana, Buenos Aires, 2000.

“Sinapsis eléctrica: la llegada de un potencial de acción a la terminal axónica de la célula presináptica, está acompañada por cambios en la concentración iónica. Estos cambios son transmitidos a través de hendiduras de la célula postsináptica, donde despolarizan la membrana celular e inician un nuevo potencial de acción.

Sinapsis química: la llegada de un potencial de acción en la terminal axónica inicia la fusión de vesículas sinápticas con la membrana del axón, liberando moléculas de neurotransmisor en la hendidura sináptica. Estas moléculas difunden a la célula postsináptica, donde se combinan con receptores específicos de la membrana celular” (27).

Tabla 7 Principales Neurotransmisores (27)

Principales Neurotransmisores		
Neurotransmisor		Características
Aminas biógenas	Acetilcolina	Se elabora a partir de la colina y de la acetil-coenzima A. La enzima que une estas dos moléculas para producir acetilcolina es la colina-acetiltransferasa. Funciones: mnésicas, ligadas a la memoria, transmisión del dolor, el calor y los sabores, regulación de los movimientos voluntarios y el control del ciclo sueño-vigilia.
	Dopamina	Precursor de noradrenalina. Se sintetiza a partir del aminoácido L tirosina, ésta por medio de reacciones enzimáticas se transforma en dopamina y esta última en noradrenalina. Interviene en el sistema motor.
	Serotonina	Se sintetiza a partir del aminoácido triptófano Involucrada en la atención.
	Histamina	Se sintetiza a partir del aminoácido histidina. Participa en la respuesta inmune.
	Noradrenalina	Se sintetiza a partir de dopamina Mantiene el tono vasomotor y la presión arterial, por medio del sistema nervioso simpático.
	Adrenalina	Se sintetiza a partir de dopamina. El sistema nervioso simpático se expresa a partir de la secreción de adrenalina para las funciones de emergencia provocando hipoglucemia, hipotensión, frío, hemorragia, etc.
Aminoácidos	GABA	Derivado del ácido glutámico. Inhibidor del sistema nervioso central.
	Glicina	Sintetizada a partir de serina. Inhibidor del sistema nervioso central.
	Glutamato	Excitatorio del SNC.

	Aspartato	Excitatorio del SNC.
--	-----------	----------------------

Adaptación. Fuente: Curtis H, Barnes N, Schneck A, Flores G, Biología, Panamericana, Buenos Aires, 2000.

Psicofármacos

Definición de Psicofármaco (Disposición ANMAT N° 885/10) En el artículo 1° de la citada norma se define a psicofármaco como todo producto farmacéutico compuesto por sustancias psicotrópicas, utilizado como objeto del tratamiento de padecimientos psíquicos o neurológicos (1).

Los psicotrópicos, conocidos también como drogas psicoactivas, son agentes farmacológicos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC). Alteran diversos procesos de la mente y producen cambios en la conducta, el humor, el estado de ánimo, la percepción y el estado de conciencia de un sujeto. Ejercen su acción modificando procesos bioquímicos o fisiológicos cerebrales. La mayoría de los psicotrópicos actúan modificando el proceso de neurotransmisión, estimulando o inhibiendo la actividad. Las sustancias psicotrópicas pueden actuar como estimulantes, antipsicóticos, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, entre otros (1).

Clasificación de psicofármacos y descripción

Los psicofármacos se clasifican en tres grandes grupos, por un lado los psicolepticos: que incluyen a los psicofármacos antipsicóticos, ansiolíticos, por otra parte se encuentra el grupo de los psicoanalépticos, incluyendo los antidepresivos y psicoestimulantes y por último los psicodislépticos, dentro de ellos, los alucinógenos (1).

Tabla 8 Clasificación de psicofármacos (1)

<i>Clasificación de Psicofármacos</i>		
PSICOLEPTICOS	ANTIPSIKÓTICOS	litio, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina,

			sales de ácido valproico, clozapina, topiramato, clorpromazina
	ANSIOLÍTICOS	Benzodiazepinas	diazepam, bromazepam, clonazepam, alprazolam, lorazepam, midazolam.
PSICOANALÉPTICOS	ANTIDEPRESIVOS	Antidepresivos tricíclicos	amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desimipramina, clomipramina, doxepina
		Inhibidores selectivos de recaptación de Serotonina	fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram
		Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)	venlafaxina, mirtazapina, trazodone, duloxetina, nefazodona
		Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)	isocarboxidas, fenelcina, trancilpromina, selegilina.

	PSICOESTIMULANTES		metilfenidato, bupropión
PSICODISLÉPTICOS	ALUCINÓGENOS		

Adaptación. Fuente: Balda M, Bisio M, Sabbatini A. Capítulo IV Farmacología de los Psicofármacos. Una visión general. Psicotrónicos y estupefacientes, visión farmacológica y normativa. ANMAT (Comp.) 2014.

El estudio está basado en el grupo de psicofármacos psicolépticos y psicoanalépticos.

PSICOLÉPTICOS

ANTIPSIKÓTICOS:

Los antipsicóticos surgieron en los años cincuenta para el tratamiento de la psicosis, la depresión, la ansiedad, los trastornos bipolares y los trastornos obsesivo-compulsivos. Afectan al cerebro bloqueando los receptores de dopamina y reduciendo los efectos de ésta (7).

ANSIOLÍTICOS

Las benzodiazepinas (BZD) surgen como sucesores de los barbitúricos, en cuanto a sus efectos farmacológicos se utilizan como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes (1).

PSICOANALÉPTICOS

ANTIDEPRESIVOS

Antidepresivos tricíclicos

Surgieron a mediados de la década del 50, se utilizan en el tratamiento de la depresión mayor. Afectan a los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico bloqueando los transportadores de serotonina y noradrenalina (7).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS inhiben la recaptación de serotonina en las neuronas, provocando, a partir del tratamiento, un incremento en los niveles de serotonina en el cerebro (7).

Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)

En este caso este grupo de fármacos no solo inhiben la recaptación de serotonina, sino también la de norepinefrina o noradrenalina, lo que lleva a un aumento en las concentraciones a nivel cerebral de dichos neurotransmisores (7).

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)

La monoaminoxidasa es una enzima que participa en la eliminación neurotransmisores norepinefrina, serotonina y dopamina del cerebro. Este grupo de fármacos al inhibir dicha enzima, lleva a un aumento en las concentraciones de estos neurotransmisores (7).

PSICOESTIMULANTES

Estimulan la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina, desde diferentes regiones cerebrales. Son utilizados como tratamiento ante Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (7).

Capítulo 5 INTERACCIÓN DE PSICOFÁRMACOS SOBRE NUTRIENTES

A partir de la interacción entre psicofármacos y nutrientes, se debe tener en cuenta el riesgo de deficiencias nutricionales que se pueden dar en estos casos, considerando que la población que consume habitualmente esta clase de fármacos, lo realizan por períodos prolongados y en muchos casos se da una situación de polifarmacia. Por lo cual son factores que como Nutricionistas y Licenciados en Nutrición se deben conocer para tener en cuenta las deficiencias nutricionales que se pueden desarrollar.

Psicofármacos y nutrientes

ANTIPSIKÓTICOS

Ácido valproico

Interacción entre ácido valproico, vitamina D y calcio

El ácido valproico puede provocar deficiencia de vitamina D y consecuente malabsorción de calcio, al aumentar el metabolismo de dicha vitamina (7). La deficiencia de vitamina D puede ocasionar osteomalacia (reducción de la densidad ósea), fracturas y osteoporosis (reducción de la masa ósea, lo que ocasiona hueso poroso) (19).

Interacción ácido valproico y ácido fólico.

El ácido valproico inhibe la glutamato formiltransferasa, enzima responsable de la conversión del tetrahidrofolato a 5 CHO- tetrahidrofolato alterando, de esta manera, la distribución de derivados del ácido fólico. Esto lleva a un aumento en la concentración de homocisteína. La homocisteína se forma a partir de la desmetilación de la metionina (10).

La enzima metiltransferasa, enzima dependiente de vitamina B12, es la encargada de regenerar la metionina a partir de la remetilación de la homocisteína. Para que ello se produzca, el grupo metilo es donado por 5 metil tetrahidrofólico, el ácido valproico al disminuir los niveles de ácido fólico, inhibe la síntesis de metionina a partir de la homocisteína, provocando hiperhomocisteinemia, es decir, aumenta los niveles séricos de homocisteína. (10).

Tabla 9 Niveles plasmáticos de homocisteína

<i>Niveles plasmáticos de homocisteína</i>		
	Mujeres	Hombres
Normal	8-10 μm	10-12 μm
Hiperhomocisteinemia		
Moderada	16-30 μm	
Intermedia	31-100 μm	
Severa	>100 μm	

Elaboración propia.

La hiperhomocisteinemia se relaciona con enfermedades cardiovasculares, sobretodo arterioesclerosis, es decir, una inflamación crónica que produce la aparición de cicatrices en la pared vascular, disminuyendo el flujo sanguíneo hacia diferentes tejidos (29).

Carbamazepina

Interacción carbamazepina y ácido fólico.

Este medicamento incrementa la degradación de ácido fólico, provocando los efectos anteriormente mencionados (10).

Interacción entre carbamazepina calcio y vitamina D

La carbamazepina al inducir el metabolismo de la vitamina D, produce una disminución en los niveles de esta vitamina, con una consecuente disminución en la absorción de calcio (10).

Interacción carbamazepina y vitamina K

El consumo de carbamazepina se relaciona con mayor riesgo de hemorragia fetal. El mecanismo consiste en la capacidad del medicamento por atravesar la placenta y penetrar en el hígado fetal disminuyendo los valores de vitamina K y los factores de la coagulación dependientes de dicha vitamina (10).

Clorpromacina

Interacción clorpromacina y Riboflavina

La clorpromacina produce deficiencia de riboflavina (7).

La riboflavina es esencial para el metabolismo de hidratos de carbono, aminoácidos y lípidos, con propiedades antioxidantes. La deficiencia puede provocar ulceración y ardor en labios, boca y lengua, queilosis (escamas y fisuras en labios y boca) (interfiriendo en la ingesta de alimentos), fotofobia, prurito ocular, lagrimeo, dermatitis seborreica en el surco nasolabial, párpados, escroto y vulva (proceso inflamatorio crónico con formación de escamas y costras) (19).

Interacción clorpromacina y vitamina B12

La clorpromacina produce deficiencia de vitamina B12 (7). La deficiencia de dicha vitamina desencadena anemia megaloblástica, incluye síntomas comunes de la anemia como palidez de las mucosas, fatiga, palpitaciones respuesta disminuida al ejercicio (19).

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

La imipramina, desimipramina, amitriptilina, nortriptilina pueden disminuir los niveles de riboflavina (7).

Interacción psicofármacos sobre nutrientes y su influencia en el estado nutricional.

El rol de los psicofármacos en el estado nutricional

Como se mencionó anteriormente algunos fármacos influyen de manera significativa en los procesos de ingesta, absorción, metabolismo y excreción de nutrientes, condicionando el estado nutricional. A continuación en este apartado se hará hincapié en aquellos psicofármacos que alteran los procesos mencionados.

Psicofármacos con efectos anticolinérgicos (30)

Reducen las secreciones salivales, provocando xerostomía (sequedad bucal), también reducen las secreciones intestinales, disminuyendo el peristaltismo y ocasionando estreñimiento (30):

IMAOS: isocarboxacida, fenelcina, trancilpromina (30)

Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina (7,23)

Antipsicóticos: Haloperidol, clorpromacina, clozapina, olanzapina (30).

La xerostomía provoca pérdida en el sentido del gusto y si esta condición perdura el tiempo, puede producir caries, pérdida de piezas dentarias, trastornos gingivales (como inflamación de encías), estomatitis (inflamación de la mucosa bucal) y glositis (inflamación de la lengua), condicionando la ingesta de alimentos y la consecuente pérdida de peso o desequilibrio nutricional (29).

Psicofármacos que alteran el sentido del gusto (disgeusia) (30)

Clomipramina, litio.

Por su parte psicofármacos que producen xerostomía, pueden provocar disgeusia como los mencionados anteriormente.

Psicofármacos que producen irritación gástrica (30):

Pueden provocar hemorragia digestiva, incluso si se consumen junto a AINES

Antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina, en especial la fluoxetina (30).

El rol de psicofármacos en el cambio de peso corporal

El cambio en el peso corporal, en algunos casos, puede ser determinante ante la adherencia al tratamiento farmacológico, por ello la importancia de tener una somera noción de la forma en la que los psicofármacos impactan en el peso corporal, para de esta manera intervenir a partir del tratamiento nutricional.

Los psicofármacos que producen aumento de peso corporal componen el grupo de ansiolíticos, precisamente benzodiacepinas (7, 23).

Dentro del grupo de antidepresivos, se encuentran los antidepresivos tricíclicos, antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) y los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRSS).

En cuanto a antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina, producen incremento de peso, si bien se desconoce el mecanismo por el cual se da este fenómeno, entre sus causas se observa que lleva a un aumento en el apetito y en el consumo de bebidas azucaradas, debido a la sequedad bucal. Existe un apetito selectivo por los alimentos fuente de Hidratos de Carbono, a su vez se evidencia una disminución en la tasa metabólica basal y en la termogénesis (7, 23).

En cuanto a los antidepresivos Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos (IMAO no selectivos), precisamente isocarboxacida, fenelcina, tranilcipromina, llevan a un aumento de peso corporal, al estimular el apetito por hidratos de carbono (7, 23).

Una situación muy diferente presentan los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS). Su mecanismo de acción se basa en bloquear la recaptación de serotonina a nivel hipotalámico y algunos de ellos presentan capacidad anorexígena, es decir, disminuyen el apetito, tal es el caso de la fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram (23).

La fluoxetina es la que posee mayor capacidad para reducir el peso corporal, favoreciendo el descenso de circunferencia abdominal y tejido graso, aumenta las concentraciones séricas de colesterol HDL y disminuye triglicéridos plasmáticos (7, 23). En cuanto a paroxetina y citalopram producen aumento de peso en tratamientos prolongados (23). Por su parte la sertralina y paroxetina se relacionan con un aumento del colesterol LDL en tratamientos prolongados, provocando riesgo de enfermedades cardiovasculares (7).

En lo que respecta a los Antidepresivos Inhibidores de la recaptación de la serotonina no selectivos (conformado por venlafaxina, mirtazapina, trazodone,

duloxetina, nefazodona) también refiere un aumento de peso en cuanto a sus efectos adversos, con excepción de bupropión y sibutramina (23).

Dentro del grupo de psicofármacos antipsicótico, entre ellos, Litio, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina y sales de ácido valproico, producen aumento de peso al producir incremento en el apetito, disminución del gasto metabólico basal, termogénesis y aumento en los niveles de leptina (23). La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo y tiene como fin regular el apetito y balance energético. En cambio el topiramato se relaciona con descenso de peso corporal ya que produce disminución en el apetito (23).

INTERACCIÓN ALIMENTO PSICOFÁRMACO

Fibra

En un estudio referido sobre la interacción de la fibra dietética con los fármacos, basado en publicaciones previas concernientes al tema, expone acerca del papel que cumple la fibra alimentaria ya sea aumentando o disminuyendo la biodisponibilidad de los psicofármacos. Hace mención que la fibra ispagula Husk disminuye los niveles séricos de litio cuando se administran juntos, al retirar este componente de la dieta, los valores séricos de litio aumentan (31).

En lo que respecta a antidepresivos tricíclicos, sobretodo amitriptilina, doxepina e imipramina, la fibra también disminuye los niveles séricos de estos fármacos, por lo que excluir la fibra de la dieta resulta beneficioso para aumentar la biodisponibilidad de estos fármacos. El mismo fenómeno se da en cuanto a la carbamazepina (31).

Por otra parte se evidencia una interacción favorable en cuanto a psicofármacos y fibra, se trata de la interacción que se da entre la Levodopa y la fibra insoluble, el estudio demostró que el consumo, durante dos meses, de fibra insoluble, principalmente salvado de trigo (al menos 15 gramos diarios sobre un total de 28 gramos de fibra) junto con una dosis determinada de Levodopa (525 mg por día) produjo a un incremento de los niveles séricos de dicho fármaco, luego de los 30 a 60 minutos de su ingestión. A su vez se determinan otros beneficios como la mejoría en cuanto a la coordinación motriz

del paciente y al estreñimiento crónico que suelen presentar (31). Por lo que el consumo de fibra en esta situación puntual brindaría muchos beneficios.

Proteínas

Como se mencionó anteriormente en dietas hiperproteicas (2g de proteínas por kg), los aminoácidos compiten con los fármacos por los mismos transportadores, esto provoca mayor concentración de fármaco libre, incrementando el riesgo en cuanto a su toxicidad. Por otra parte, este tipo de dietas suponen un aumento en la velocidad de metabolización de fármacos, por presentar una mayor disponibilidad en cuanto a sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo de fármacos (5).

Por otra parte aumentan la secreción ácida del estómago, por lo que algunos fármacos básicos podrían precipitar y no absorberse.

Grasas

Aumentan la absorción de quetiapina, carbamazepina y diazepam, por tratarse de fármacos con características liposolubles, al incrementar la secreción de sales biliares (16).

Tiramina

Al combinar la tiramina con Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs) produce crisis hipertensivas. Alimentos ricos en aminas vasoactivas, como la tiramina al combinarlos con dichos fármacos, ingresan a la circulación general provocando liberación de noradrenalina al ingresar a las vesículas de las neuronas presinápticas, como consecuencia generan crisis hipertensivas, cefaleas y otras manifestaciones de hiperactividad simpática. Se recomienda evitar el consumo de alimentos fuentes de tiramina durante el tratamiento hasta 3 semanas después de haber concluido con la toma de dichos medicamentos (32).

Alimentos que se deben evitar combinar con IMAOs por ser fuente de tiramina: quesos maduros como Gruyere, Camembert, Cheddar, de rallar (Reggianito, Parmesano, Sardo), pescados ahumados o en salmuera, arenque, carnes

envasadas como paté, embutidos, extracto de carne, levadura de cerveza, habas, soja, alimentos en conserva o fermentados como el chucrut (30).

Cafeína

La cafeína al combinarla con IMAOs (inhibidores de la monoaminoxidasa) y litio se producen crisis hipertensivas.

En cuanto a las benzodiazepinas, la cafeína antagoniza el efecto de dichos fármacos, al estimular el sistema nervioso central. Disminuye las concentraciones de benzodiazepinas (33).

La cafeína disminuye los niveles séricos del litio, al aumentar la excreción renal de dicho fármaco (33).

Tabla 10 Contenido de cafeína en alimentos (33)

<i>Contenido de cafeína en alimentos</i>	
Café instantáneo	74mg
Café infusión	83mg
Taza de té	27mg
Barra de chocolate	20mg
Bebidas "cola" 300 cc	31mg

Adaptación. Fuente: Raimondo Emilia. Guía didáctica para educación a distancia. Tóxicos naturales. [diapositiva]. Facultad de Ciencias de la Nutrición. Universidad Juan Agustín Maza. 2011.

Sal

Al combinar Litio y dietas con gran contenido de sodio, disminuyen la respuesta del fármaco al estimular su excreción a nivel renal. En cuanto a las dietas hiposódicas, intensifican la acción de dicho fármacos, por lo cual se debe monitorear los niveles de ambos (16). Se considera dieta hiposódica aquella que aporta entre 1000 a 2000 mg de sodio por día (35). Dieta normosódica aporta 2000 a 2400 mg de sodio o 5 a 6 g de ClNa.

Alimentos fuente de sodio: sal, fiambres y embutidos, quesos maduros, productos para copetín, caldos y sopas concentradas, productos enlatados,

aderezos comerciales, productos de pastelería, pan, galletas, manteca, margarina, agua mineral o mineralizada con alto contenido de sodio (21).

INDUCTORES ENZIMÁTICOS

Carne asada a la parrilla

Algunos estudios mencionan que la carne asada, a partir de la formación de hidrocarburos aromáticos policíclicos como benzopireno, inducen la actividad de citocromos, provocando la disminución en cuanto la acción y concentración de ciertos fármacos como antidepresivos y benzodiazepinas (36).

Uva

El resveratrol componente de dichos alimentos, induce el citocromo CYP1A2 (37), responsable del metabolismo de diferentes fármacos como amitriptilina, imipramina (antidepresivos tricíclicos), clozapina, olanzapina y haloperidol (antipsicóticos) (14), incrementando su metabolismo, provocando una disminución en las concentraciones sérica de dichos fármacos, que puede significar fracaso terapéutico, aunque no se ha determinado clínicamente dicha interacción.

Alcohol

La ingesta crónica de alcohol incrementa la actividad de CYP1A2 (34), disminuyendo las concentraciones séricas de antidepresivos como amitriptilina e imipramina y antipsicóticos como clozapina, olanzapina y haloperidol (15), lo que puede resultar fracaso terapéutico, aunque dichas interacciones no se han demostrado clínicamente.

INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

Cebolla, manzana, brócoli, cereza, uva y repollo rojo (38)

La quercetina, flavonoide de dichos alimentos inhiben el citocromo CYP3A4 (26), por lo cual inhibe el metabolismo de benzodiazepinas como alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, y antipsicótico como carbamazepina (15), aumentando el riesgo de toxicidad de dichos fármacos, aunque no se ha demostrado clínicamente.

Puerro, brócoli, rábano, endivia y remolacha roja (38)

El Kaempferol, flavonoide componente de estos alimentos, Inhibe el citocromo CYP3A4 (26), por lo cual impide el metabolismo de benzodiazepinas como alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, y antipsicótico como carbamazepina (15). Aumentando el riesgo de toxicidad de dichos fármacos, aunque no se ha comprobado clínicamente la influencia en la farmacocinética de dichos fármacos.

Jugo de pomelo

El jugo de pomelo es inhibidor de la actividad metabólica del sistema enzimático CYP3A4, por lo cual lleva a un aumento en la concentración de psicofármacos como alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, carbamazepina, (16) como resultado se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas, provocando mayor riesgo de toxicidad. Se debe tener en cuenta que citocromo CYP3A4 interviene en el metabolismo del 50% de fármacos que se consumen (13). El mecanismo por el cual se inhibe la actividad del citocromo CYP3A4, es a través de las furanocumarinas, componentes del pomelo. Dichos compuestos son metabolizados a nivel intestinal por CYP3A4 a compuestos reactivos. Los metabolitos que resultan del metabolismo de las furanocumarinas, se unen al sitio activo de dichas enzimas provocando su inactivación irreversible (39). Algunos estudios establecen que el jugo de pomelo no es necesario consumirlo en simultáneo a la medicación para que se produzca interacción, incluso al realizar el consumo luego de 12 horas se produce interacción entre ambos (39).

Mandarina

Algunos estudios establecen que la tangeretina, un tipo de flavonoide que se encuentra en la mandarina tiene la capacidad de inhibir la actividad del CYP3A4 y CYP1A2 (39), por lo cual puede aumentar las concentraciones séricas de benzodiazepinas alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, antipsicóticos como carbamazepina, clozapina, olanzapina y haloperidol, antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, imipramina (15), provocando mayor

riesgo de toxicidad. Aunque en estudios clínicos no se ha demostrado la influencia en cuanto a la farmacocinética de dichos medicamentos (39).

Uva

El resveratrol, componente de la uva, inhibe los citocromos CYP3A4 (benzodiazepinas como alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam y antipsicótico como carbamazepina), CYP2D6 (antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, imipramina, nortriptilina, antipsicótico como clorpromacina y haloperidol e IRSS como venlafaxina y fluoxetina), CYP2C9 (IRSS como fluoxetina) (37). Al inhibir el metabolismo de éstos fármacos, se puede producir un aumento en las concentraciones séricas, presentado mayor riesgo de toxicidad, aunque no se ha demostrado en estudios clínicos.

Arándanos

Los arándanos contienen antocianinas, proantocianidinas, ácidos orgánicos y ácido fenólico, inhibe el citocromo CYP3A4 (39), puede provocar un aumento en las concentraciones de algunas benzodiazepinas como alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam y antipsicóticos como carbamazepina (15), aunque los efectos no se hayan demostrado clínicamente.

Granada

La granada contiene pectinas, taninos, flavonoides y antocianinas, tiene la capacidad de inhibir el citocromo CYP3A4, se comprobó mediante estudios de laboratorio que influye en la farmacocinética de carbamazepina, aunque los estudios se realizaron en ratas (39), a su vez al inhibir el citocromo CYP2C9 puede aumentar las concentraciones séricas de fluoxetina (15), aunque se requieren de más estudios para determinar dicha interacción.

Pimienta negra

La piperina componente de la pimienta negra inhibe el metabolismo de carbamazepina, antipsicótico, por lo que el consumo de altas concentraciones mayor a (35mg/kg) de pimienta negra puede provocar un aumento en las concentraciones séricas de dicho fármaco (40).

Soja

El contenido de fitoestrógenos e isoflavonas de la soja pueden ser los responsables de inhibir las isoenzimas CYP1A2 (32), por lo cual pueden aumentar los niveles séricos de los antipsicóticos como clozapina, haloperidol y olanzapina y antidepresivos como imipramina y amitriptilina (15). El mismo mecanismo sucede con la fluoxetina, ya que también inhiben la isoenzima CYP2C9 (32). Al aumentar las concentraciones de dichos fármacos incrementan el riesgo de toxicidad. Aunque dichas interacciones no se han probado clínicamente.

Lectura de prospectos

ANTIPSIKÓTICOS

Carbamazepina: el laboratorio Bagó establece que se utiliza para el tratamiento de Epilepsia, Psicosis – maníaco- depresivo, neuralgia del trigémino, no refiere interacción con alimentos.

Lamotrigina del laboratorio ELEA, se usa ante el tratamiento de epilepsia y trastorno bipolar. Especifica que los alimentos no influyen en la absorción ni concentraciones plasmáticas del medicamento.

Gabapentina: destinada al tratamiento de la Esquizofrenia y Epilepsia. El laboratorio Raffo establece que la absorción de ésta no se ve modificada ante la presencia de alimentos, incluso alimentos grasos no interfieren en su absorción.

Olanzapina: de origen brasilero del laboratorio Eli Lilly, distribuido en Argentina por Gador, es un fármaco utilizado para el tratamiento de la Esquizofrenia. El laboratorio expresa que los alimentos no interfieren en la farmacocinética del fármaco.

Aripiprazol de Roemmers, destinado al tratamiento de Esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno Bipolar, Trastorno Autista. Su farmacocinética no se ve alterada ante la presencia de alimentos.

Quetiapina antipsicótico del laboratorio Bailarda, especifica que los alimentos retrasan la velocidad de absorción y aumentan la concentración del fármaco. Mientras que los alimentos ricos en grasa producen el efecto contrario.

Risperidona: antipsicótico, destinado al tratamiento de la Esquizofrenia del laboratorio Gador, declara que los alimentos no interfieren en la farmacocinética del fármaco.

BENZODIACEPINAS

Diazepam: fármaco utilizado con fines ansiolíticos, tranquilizante y miorrelajante. El laboratorio no menciona interacción con alimentos.

En cuanto a bromazepan, clordiazepóxido y alprazolam del laboratorio Bagó, Roche y Gador, respectivamente, establecen que el alcohol potencia el efecto de éstos.

Clonazepam: utilizado para el tratamiento de la epilepsia, de los laboratorios Investi, Roche y Gador, no mencionan interacción con alimentos.

Este grupo de fármacos al metabolizarse a través del citocromo P450, los alimentos implicados en la inhibición de éste producen un aumento en las concentraciones plasmáticas, elevando el riesgo de toxicidad.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Amitriptilina el laboratorio Bagó no refiere interacción con alimentos.

Nortriptilina del laboratorio Pharmadorf, hace referencia al efecto sedativo aumentado al combinar el fármaco con alcohol.

Clomipramina, el laboratorio Novartis expresa que al combinar el fármaco con la hierba de San Juan, puede provocar una disminución en las concentraciones séricas de éste.

Doxepina, el laboratorio Pfizer no refiere que exista interacción con alimentos.

Clorpromazina, del laboratorio Sanofi- Aventis, en el prospecto establece que el alcohol potencia el efecto sedativo del fármaco.

ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA.

Fluoxetina: antiepiléptico y antidepresivo, el laboratorio Gador declara que los alimentos disminuyen la velocidad de absorción, sin alterar la biodisponibilidad del fármaco, aunque no especifica que alimentos provocan dicho efecto.

Sertralina: antidepresivo del laboratorio Raffo, el prospecto hace mención al rol que cumplen los alimentos al aumentar la biodisponibilidad del fármaco, al combinarlos, sin embargo no determina los alimentos o las características de los alimentos responsables de dicha interacción.

Paroxetina: el laboratorio ELEA no refiere interacción con alimentos.

Citalopram: Roemmers especifica que los alimentos no influyen en la farmacocinética del fármaco.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NOREPINEFRINA.

Venlafaxina del laboratorio Gador, destinado al tratamiento del trastorno depresivo mayor. Se especifica que los alimentos no intervienen en la farmacocinética del fármaco.

Duloxetina, indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. El laboratorio Gador refiere que los alimentos retrasan la velocidad de absorción del fármaco, sin especificar que alimentos ocasionan esto.

Mirtazapina, destinada al tratamiento de la depresión, Bagó refiere que la presencia de alimentos en el estómago influye mínimamente en la absorción del fármaco, aunque determina que no es necesario realizar ajustes en la dosis. Sin embargo no especifica qué alimentos son los responsables de dicha interacción.

PSICOESTIMULANTES

En cuanto al metilfenidato y bupropión del laboratorio Bagó y Raffo respectivamente, determinan que los alimentos aceleran la velocidad de absorción, sin alterar su biodisponibilidad. No especifican los alimentos responsables de dicho efecto.

Capítulo 6 CONSIDERACIONES GENERALES DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs)

Los AINEs son fármacos que poseen acción analgésica, antiinflamatoria y antitérmica, al inhibir la síntesis de prostaglandinas (2). Se los denomina por su acrónimo AINEs (Antiinflamatorios No Esteroideos). Dentro del grupo de AINES, incluye a los tradicionales como ibuprofeno, naproxeno y diclofenac, a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX2), también denominados coxib y al ácido acetil salicílico (2).

Por lo general se adquieren sin prescripción médica, destinados a tratar el dolor de cabeza, muela, trastornos musculoesqueléticos, artritis reumatoide, etc. No son eficaces para el tratamiento del dolor visceral como el caso de infarto agudo de miocardio o cólicos renales, ya que en estos casos se requieren de analgésicos opioides (14).

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que se caracteriza por acumulación de células inflamatorias, angiogénesis y formación de pannus, que recubre el cartílago y lo aísla del líquido sinovial nutricio (13).

En cuanto a las vías de administración resulta ser eficaz la vía oral. Los niveles de toxicidad son similares tanto en la vía oral como en la rectal, intramuscular e intravenosa. Es por este motivo que en procesos agudos es aconsejable utilizar los AINEs durante el menor tiempo posible y a la dosis tolerada suficiente para ser eficaz (2). En cuanto a los procesos crónicos, los AINE se deben utilizar a la dosis mínima necesaria para mantener respuesta clínica favorable (24).

Farmacocinética

La farmacocinética de los AINEs está conformada por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de dichos fármacos.

ABSORCIÓN

Todos los AINEs se absorben rápidamente y casi completamente al administrarse por vía oral. Como son ácidos débiles, en el medio ácido de la

mucosa gástrica no se ionizan, sino que por sus características liposolubles, difunden dentro de las células gástricas, donde el pH es muy alto y la droga termina disociándose, de esta manera, los AINEs quedan atrapados dentro de las células gástricas. Al administrarse junto con antiácidos, se retarda la absorción, pero la cantidad de droga absorbida es la misma (13, 42).

Una fracción se absorbe en intestino delgado.

La absorción por vía rectal es errática e incompleta, por este motivo se prefiere la vía oral (42).

En el plasma los AINEs se combinan con albúmina, sin embargo sólo la droga libre es activa, capaz de producir efectos terapéuticos o tóxicos, disponibles tanto para el metabolismo como para su eliminación (42).

DISTRIBUCIÓN

Los AINEs se distribuyen de manera uniforme por todo el organismo. Sólo las moléculas no ionizadas son liposolubles y capaces de difundir a través de las membranas biológicas. Por lo tanto si hay disminución del pH sérico, aumenta la fracción AINE no ionizada y el consecuente movimiento de la droga desde el plasma a los tejidos.

Se metabolizan en el hígado y se produce una circulación enterohepática, contribuyendo a la persistencia de niveles sanguíneos terapéuticos (42).

ELIMINACIÓN

Casi todos los AINEs se eliminan por vía renal, como metabolitos (42).

Farmacodinamia

Su principal mecanismo de acción consiste en inhibir la actividad de ciclooxigenasas, éstas son enzimas que convierten el ácido araquidónico, que se encuentra en membranas celulares, en prostaglandinas y tromboxanos. Cabe destacar que participan en los mecanismos patogénicos del dolor, la fiebre y la inflamación, por lo que al inhibir su síntesis, los AINEs serían responsables de dicha actividad terapéutica (13).

Existen dos isoformas de ciclooxigenasas, ciclooxigenasas 1 (COX1) y ciclooxigenasas 2 (COX2) (43).

La COX-1 desempeña un papel importante en la síntesis de los prostaglandinas con fines fisiológicos y regula funciones como la protección gastrointestinal, la homeostasis vascular, la hemodinámica renal y la función plaquetaria (43).

La COX - 2 aparece rápidamente tras la exposición de la célula a agentes como lipopolisacáridos o citocinas proinflamatorias, y regula la producción de los prostaglandinas que participan en la inflamación y en otros procesos no inflamatorios, tanto fisiológicos como patológicos (43).

Las ciclooxigenasas y el tracto gastrointestinal

La COX1 interviene en la síntesis de prostaglandinas que se encargan de reducir la producción del ácido gástrico y produce vasodilatación de la mucosa, aumenta la secreción de moco, jugo gástrico y bicarbonato duodenal (43). La inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica produce, con frecuencia, trastornos gastrointestinales como dispepsia, náuseas y gastritis. Por otra parte se pueden registrar efectos adversos más importantes como es el caso de hemorragias y perforaciones gastrointestinales (14).

La inhibición de las COX2 es responsable de la actividad antiinflamatoria de los AINEs, mientras que la inhibición de la COX1 produce efectos adversos en la mucosa gastrointestinal (14), ya que la mayoría de las prostaglandinas con efecto protector de la mucosa gástrica son sintetizadas a partir de esta última (2). Cabe aclarar que la mayoría de los AINEs son selectivos de la COX 1 (14).

Farmacodinamia de AINEs

Acción analgésica

La acción analgésica de los AINE, se dan tanto a nivel del SNC como de tejidos periféricos. A nivel periférico, al inhibir la síntesis de prostaglandinas, producidas por ambas isoformas (COX-1 y COX-2), en respuesta a una lesión tisular, impiden la acción estimulante dolorosa mediada por histamina, bradiquinina sobre las terminaciones nerviosas (14).

Acción antiinflamatoria

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales a partir de las cuales el organismo se defiende frente a agresiones producidas por gran variedad de estímulos, como infecciones, lesiones, etcétera (13).

La respuesta inflamatoria se puede dividir en tres fases:

Fase aguda: como signos distintivos se presenta vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar.

Fase subaguda: se produce infiltración leucocitaria y de células fagocíticas.

Fase crónica, en la cual existen signos de degeneración y fibrosis de tejidos afectados (13).

Los AINE son más eficaces ante procesos inflamatorios agudos, al inhibir la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, reducen su actividad sensibilizadora de las terminaciones sensitivas, así como la vasodilatación y quimiotaxia, interfiriendo en uno de los mecanismos iniciales de la inflamación (14).

El rol de las prostaglandinas en la inflamación, se da a partir de estimular vasodilatación y aumentar la permeabilidad vascular. Sin embargo la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINEs, sólo atenúa la inflamación en vez de abolirla, ya que estos fármacos no inhiben otros mediadores de la inflamación (14).

Acción antipirética

La fiebre es una respuesta autónoma que se desencadena ante la presencia de una infección, lesión tisular, inflamación, etc. Tiene una doble finalidad, por un lado, alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su manifestación es la elevación de la temperatura corporal de 1 a 4°C (13).

La acción antitérmica de los AINE se da a partir de la capacidad de disminuir las concentraciones de prostaglandinas mediante la inhibición directa de la COX-2.

Los AINEs no reducen la temperatura corporal normal ni las elevadas del golpe de calor, que se deben a una disfunción hipotalámica. Sino que durante el estado febril se libera un pirógeno endógeno, denominado interleucina 1, de los leucocitos, que actúan directamente sobre el centro termorregulador del hipotálamo para elevar la temperatura corporal. El efecto se asocia con un aumento de las prostaglandinas cerebrales que son pirógenas. La aspirina previene los efectos de aumento de la temperatura que produce la interleucina 1, al impedir que se eleven los niveles de prostaglandinas en el cerebro (14).

Tabla 11 Clasificación de AINEs

<i>Clasificación de AINEs</i>					
AINEs	Ácidos	Salicílico		Aspirina	
		Enólico	Pirazolonas		
			Pirazolidindionas		
			Exicams		
		Acético	Indolacético		
			Pirrolacético		
			Fenilacético		
		Propiónico		Ibuprofeno y Naproxeno	
	Antranílico				
	Nicotínico				
	Inhibidores de la COX-2	Sulfonamida		Etoricoxib, Celecoxib, Valdecoxib.	
Metilsulfofenilo					

Adaptación. Fuente: Florez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología Humana, Barcelona España, Masson, 2004.

Consideraciones generales de AINES más comunes

Derivados del ácido salicílico: aspirina

La aspirina o Ácido Acetilsalicílico, posee efecto analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario, presenta una duración de aproximadamente 4 horas. Se absorbe por vía oral. Debido a sus características ácidas, en el pH ácido del estómago se mantiene una fracción de la aspirina en forma no ionizada, promoviendo su absorción en esta región del tubo digestivo, también se absorbe en el intestino delgado.

La aspirina absorbida es hidrolizada a salicilatos (compuestos activos) y a ácido acético. Los salicilatos se convierten en el hígado en conjugados hidrosolubles que se excretan rápidamente por el riñón. La alcalinización de la orina los ioniza, aumentando su excreción (5, 14). Ante esto es necesario tener en cuenta el rol de los alimentos en la alcalinización de la orina, citado en capítulos anteriores.

Derivados del Ácido Propiónico

El ibuprofeno y naproxeno son considerados como fármacos de primera elección para el tratamiento de la enfermedad articular inflamatoria, ya que presenta menor incidencia en efectos colaterales (14).

Reacciones adversas comunes de AINES

Tracto gastrointestinal

Los AINE se caracterizan por provocar un gran número de alteraciones gastrointestinales (como pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico) y cardiovasculares (44).

Con fines prácticos podemos dividir a dichos fármacos en dos grupos, por un lado se encuentran los AINES clásicos, inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX1), y por otro, los AINES inhibidores selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX2). Los primeros se relacionan con alteraciones gastrointestinales y cardiovasculares.

Esto se debe a que su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de ciclooxigenasas 1 (COX1), en el estómago, estas enzimas producen prostaglandinas que estimulan la secreción de moco, bicarbonato e incrementan el flujo sanguíneo, con el fin de proteger la mucosa gástrica. Los AINEs clásicos al inhibir la COX1, reducen la acción protectora de las prostaglandinas, ocasionando efectos colaterales a nivel gastrointestinal como úlceras, gastritis y hemorragias digestivas (14).

Con el fin de reducir los efectos gastrointestinales ocasionados por los AINEs clásicos, surgieron en el mercado los AINEs inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX2), conocidos como coxib, éstos en un primer momento vinieron a ser la solución ante los efectos adversos ocasionados por los clásicos, ya que las COX2 son las enzimas que intervienen en la síntesis de prostaglandinas ante situaciones de inflamación o dolor. No ocasionan alteraciones gastrointestinales, pero se descubrió que también eran responsables de alteraciones cardiovasculares (44).

Una revisión realizada en el año 2015 denominada “Antiinflamatorios No Esteroideos: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal”, establece que las enzimas ciclooxigenasas 2 (COX-2) forman parte, junto con las ciclooxigenasas 1 (COX1), del sistema que se encarga de sintetizar prostaglandinas destinadas a proteger la mucosa gástrica, al producir moco, bicarbonato y elevar el flujo sanguíneo. Si bien las ciclooxigenasas 2 no poseen un papel esencial en el mecanismo defensivo de la mucosa gástrica, actúan en caso de lesión o injuria de ésta, asistiendo a las ciclooxigenasas 1. Por lo que la lesión gástrica inducida por los AINEs selectivos de la ciclooxigenasa 2 o coxib, encargados de inhibir las ciclooxigenasas 2, no se hace presente en la mucosa gástrica sana, sino que se evidencia ante la defensa de la mucosa dañada. Por este motivo los coxib pierden su ventaja ante los AINEs clásicos respecto a las alteraciones gastrointestinales ocasionadas (45).

Alteraciones cardiovasculares

Los AINEs selectivos de la COX2 o coxib, como se mencionó anteriormente, surgieron con el fin de contrarrestar los efectos adversos a nivel gastrointestinal vinculado a los AINEs clásicos, sin embargo al inhibir las COX2 se anula la

acción protectora que ejercen estas enzimas en las plaquetas y células endoteliales (46). Las COX 2 reacciona en situaciones de inflamación sintetizando ácido araquidónico y a partir de éste, prostaglandinas que son las encargadas de ocasionar dolor, producen vasodilatación e inhiben las células musculares lisas y agregación plaquetaria. Los AINEs inhibidores selectivos de las COX 2 o coxib, anulan la formación de ácido araquidónico y como consecuencia inhiben la síntesis de prostaglandinas, dando como resultado vasoconstricción, activación plaquetaria y proliferación de células musculares lisas. A su vez los coxibs no inhiben la formación de tromboxanos, de esta manera favorecen a la agregación plaquetaria, produciendo mayor riesgo cardiovascular (47).

Lo cierto es que ningún AINE es inhibidor selectivo de COX 1 como COX2, de esta manera se concluye que todos los AINEs presentan riesgo cardiovascular con excepción de naproxeno, considerado el AINE más seguro respecto a esto (46).

Nefrotoxicidad

Las prostaglandinas son potentes vasodilatadores sintetizados en la médula y glomérulos del riñón, participan en el control del flujo sanguíneo renal y la excreción de sal y agua. Al inhibir la síntesis de éstas se produce mayor retención de sodio, caída del flujo sanguíneo renal e insuficiencia renal (14).

Capítulo 7 INTERACCIONES ENTRE AINES Y NUTRIENTES

INTERACCIÓN DE AINES SOBRE LOS ALIMENTOS

En esta clase de interacción se debe tener en cuenta la manera en la que los fármacos y más precisamente los AINEs interfieren en los procesos de absorción, metabolismo y excreción de los alimentos.

A partir de la bibliografía consultada se establece que todos los AINEs se deben consumir junto a las comidas, para reducir los efectos gastrointestinales como gastritis, úlceras gástricas y hemorragias digestivas, ocasionadas por este tipo de medicamentos (28, 2, 42, 43, 44, 45, 46). Por ello su consumo se limita a un plazo máximo de 5 días (13). Esto no representa un problema mayor para aquellas personas que utilizan los AINEs con el fin de disminuir dolores ocasionales como musculoesqueléticos, cabeza, etc. Caso contrario es lo que sucede en personas que consumen aspirina como antiagregante plaquetario.

Se debe tener en cuenta que dichos efectos adversos, condicionan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los alimentos.

Como se mencionó anteriormente, la gastritis es uno de los efectos adversos más comunes ocasionados por AINEs. Se la define como una enfermedad aguda o crónica de la mucosa gástrica causada por factores tanto exógenos, (como el consumo de AINEs, entre otros) como endógenos, dando como resultado dispepsia o mala digestión. El daño gástrico depende de la capacidad de protección de la mucosa gástrica y el tiempo de exposición de la mucosa ante diferentes factores injuriantes (48).

La barrera de protección gástrica está constituida por componentes preepiteliales (barrera de moco, bicarbonato y fosfolípidos), epiteliales (referidos a la restitución del epitelio a través de las células existentes en la región lesionada) y los componentes subepiteliales (hace referencia al flujo sanguíneo que descarga nutrientes y bicarbonato en el epitelio). El trastorno de uno o más de estos componentes defensivos, desencadena lesión en la mucosa gástrica (48).

Las úlceras pépticas son defectos excavados de la mucosa gastrointestinal que se producen cuando los efectos cáusticos del ácido y la pepsina presentes en

la luz superan la capacidad de la mucosa para resistir los mismos. Pueden desarrollarse en cualquier porción del tracto gastrointestinal expuesta al ácido y a la pepsina en el tiempo y la concentración suficientes (22).

En patologías crónicas como Artritis Reumatoidea, el consumo de AINEs tiene lugar ante la sintomatología presente. Los AINEs selectivos de las ciclooxigenasas 2 o coxibs, resultan ser la elección ante las características de dicha patología (49).

INTERACCIÓN DE ALIMENTOS SOBRE AINES

Fibra

La fibra en este caso y en particular las pectinas interfieren en la velocidad de absorción de estos fármacos (50), a partir del fenómeno de adsorción (4).

Las pectinas son una clase de fibra alimentaria, más precisamente de fibra soluble. Poseen la capacidad de hidratarse y formar geles en un medio acuoso como en el estómago, por lo cual tienen la propiedad de demorar el vaciado gástrico, reteniendo los alimentos durante tiempos más largos, generando mayor saciedad. Entre los alimentos fuente de pectinas se pueden mencionar la manzana, frutillas y cítricos en general (19).

Ajo, jengibre

Inhiben la agregación plaquetaria por lo que al combinarlos con aspirina, pueden aumentar el riesgo de sangrado (16).

Según el Código Alimentario Argentino, en su capítulo XVI "Correctivos y Coadyuvantes" Artículo 1223, se entiende con el nombre de Jengibre el rizoma lavado y desecado del Zingiber officinal Roscoe, decorticado (Jengibre blanco o pelado) o no (Jengibre gris). Pertenece a la familia de las zingiberáceas, a la cual pertenece también la cúrcuma y el cardamomo. La parte más utilizada son sus rizomas. La presencia del gingerol le confiere un fuerte aroma (41).

INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

Mandarina

A partir del flavonoide tangeretina, la mandarina tiene la capacidad de inhibir la actividad del CYP1A2 (39), por lo cual puede aumentar las concentraciones séricas de naproxeno (AINEs) (15), provocando mayor riesgo de toxicidad. Aunque en estudios clínicos no se ha demostrado la influencia en cuanto a la farmacocinética de dichos medicamentos (39).

Soja

Los fitoestrógenos e isoflavonas, sustancias componentes de la soja, inhiben las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C9 (31). La inhibición del CYP1A2 puede provocar un incremento de las concentraciones plasmáticas de diferentes compuestos como naproxeno (15). La inhibición del CYP2C9 puede inducir un incremento de las concentraciones plasmáticas de AINEs como ácido acetilsalicílico, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, piroxicams, celecoxib (15). Aunque no se ha demostrado clínicamente la influencia sobre la farmacocinética de dichos fármacos.

Uva

El resveratrol componente de dichos alimentos, inhibe el citocromo CYP2C9 (38), que interviene en el metabolismo de AINEs como ácido acetilsalicílico, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, piroxicams, celecoxib (15). Al inhibir su metabolismo puede aumentar las concentraciones séricas de dichos fármacos lo que puede ocasionar mayor riesgo de toxicidad, aunque no se ha demostrado clínicamente.

Arándanos

Los arándanos contienen antocianinas, proantocianidinas, ácidos orgánicos y ácido fenólico, inhibe el citocromo CYP2C9 (39), puede provocar un aumento en las concentraciones de AINEs como ácido acetilsalicílico, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, piroxicams, celecoxib y dentro de los inhibidores de la recaptación de la serotonina, la fluoxetina (15), aunque los efectos no se hayan demostrado clínicamente.

Granada

La granada contiene pectinas, taninos, flavonoides y antocianinas, tiene la capacidad de inhibir el citocromo CYP2C9 (39) puede aumentar las concentraciones séricas de AINEs como ácido acetilsalicílico, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, piroxicams, celecoxib (15), aunque se requieren de más estudios para determinar dicha interacción.

INDUCTORES ENZIMÁTICOS

Uva

El resveratrol componente de dichos alimentos, induce el citocromo CYP1A2 (37), responsable del metabolismo de AINEs como naproxeno (15), incrementando su metabolismo, provocando una disminución en las concentraciones sérica de dicho fármaco, que puede significar fracaso terapéutico.

Carne asada a la parrilla

Algunos estudios establecen que la formación de hidrocarburos aromáticos como benzopireno que se forman a partir de la cocción de la carne asada a la parrilla pueden ser los responsables de inducir la actividad de ciertos citocromos que producen un aumento tanto en la concentración como en la acción de analgésicos (36, 51).

Lectura de prospectos

A partir de la lectura de prospectos de este grupo de fármacos la mayoría establece que se deben consumir junto con los alimentos para disminuir el riesgo de erosión gástrica y sugieren consumirlos con agua.

En cuanto a ketorolac, Roemmers establece que las grasas retrasan el proceso de absorción de dicho fármaco. Con respecto a Ibuprofeno el laboratorio Pfizer, determina que la presencia de alimentos puede disminuir su biodisponibilidad sin especificar aquellos alimentos que pueden provocar dicho efecto.

Conclusión

Conocer las interacciones que surgen entre fármacos y nutrientes es un tema de gran relevancia para los profesionales de la salud en general y para Nutricionistas y Licenciados en Nutrición en particular, al momento de evaluar el estado nutricional del paciente y prescribir el plan alimentario.

A partir del análisis exhaustivo de la bibliografía y estudios de investigación previos centrados en el tema se pudo responder la manera en la que se producen las interacciones entre fármacos y nutrientes, comprendiendo desde los conceptos básicos de la farmacología los mecanismo por los cuales se producen dichas interacciones.

Al ser un estudio descriptivo la limitación más significativa consistió en la escasez de estudios con que se cuentan, sobre el tema, hasta la actualidad, por lo que la revisión de la bibliografía se complementó con la lectura de prospectos de cada fármaco particular implicado en el estudio, interpretación sujeta a la información que brindan los laboratorios respecto al tema. En la mayoría de los casos, especifican que existen interacciones entre alimentos y psicofármacos, sin embargo no determina cuáles son alimentos implicados en dicha interacción. Otros laboratorios no hacen mención al respecto. En cuanto a los AINEs la recomendación por parte de la mayoría de los laboratorios radica en consumir el fármaco acompañado por alimentos y agua para disminuir el riesgo de irritabilidad de la mucosa gástrica.

Ante la escasez de información y datos concluyentes, quien realiza dicha investigación, considera que se deben seguir realizando estudios sobre el tema. Realizar estudios longitudinales sobre todo en aquellas personas que consumen fármacos por largos períodos de tiempo, tener en cuenta las interacciones que surgen con los alimentos para evitar aquellas peligrosas y recomendar las consideradas beneficiosas para el tratamiento.

En cuanto a la deficiencia de vitaminas y minerales ocasionada por psicofármacos, como vitamina D, ácido fólico, vitamina B12, riboflavina, calcio, se requieren de más estudios referidos al tema para determinar si es necesaria la suplementación.

El desafío como profesionales de la salud radica en una primera instancia en adquirir conocimientos acerca de la interacción fármaco nutriente y abordarla de manera interdisciplinaria, a partir del trabajo conjunto de médicos, Nutricionistas, Licenciados en Nutrición, Bioquímicos, Farmacéuticos y Laboratorios, en beneficio del tratamiento al que se somete cada paciente.

Bibliografía

1. Balda M, Bisio M, Sabattini A. Capítulo IV Farmacología de los Psicofármacos. Una visión general. Psicotrópicos y estupefacientes, visión farmacológica y normativa. ANMAT (Comp.) 2014.
2. Loza E. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber Unidad de Inf Ter Sist Nac de salud. 2011; 35 (3): 88-95.
3. Moro R, Canay R, Brasesco V, Rosendo E, Cadenas N, Somoza M. Consumo de psicofármacos. Estudio nacional de la población de 12 a 65 años. Sobre consumo de sustancias psicoactivas. Argentina 2017.
4. Araujo D. Interacciones fármaco-nutrimiento, una realidad en la práctica clínica hospitalaria. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2015; 20 (2): 125-134.
5. Gómez S, Urdampilleta A. Influencia de la dieta y la actividad físico-deportiva sobre el efecto de los fármacos. Arch Med Deporte. 2013; 30 (1): 34-42.
6. Peixoto J S, Salci M A, Radovanovic C A, Salci T P, Torres M M, Carreira L. Riscos da interação droga-nutriente em idosos de instituição de longa permanência. Rev Gaúcha Enferm. 2012; 33 (3): 156-164.
7. Gezmen-Karadag M, Çelik E, Kadayifçi F, Yeşildemir Ö, Öztürk Y and Ağagündüz D. Role of food-drug interactions in neurological and psychological diseases. Acta Neurobiol Exp 2018, 78: 187–197.
8. González S. Interacciones entre alimentos y medicamentos: aspectos generales. [Maestría]. Cataluña. Universidad Oberta de Catalunya; 2019.
9. Bonafina V. Interacción Fármacos- Nutrientes en Enfermedades Neurológicas de Alta Prevalencia. [Licenciatura]. Buenos Aires: Departamento de Investigaciones, Universidad de Belgrano; 2010.
10. Piñero Corrales G. Interacciones fármaco- nutrientes en patología neurológica. Nutr Hosp Suplementos. 2009; 2 (2): 89-105.

11. Bolaños Molina A. Conocimientos sobre las interacciones fármaco nutriente en patologías que ameriten el uso de fármacos, por parte de nutricionistas adscritos al colegio de profesionales de nutrición en Costa Rica. [Licenciatura]. Costa Rica. Universidad Hispanoamericana. 2015.
12. Volak L, Hanley M, Masse G, Hazarika S, Harmatz J, Badmaev V, "et al". Efecto de un extracto de hierbas que contiene curcumina y piperina sobre la farmacocinética de midazolam, flurbiprofeno y paracetamol (acetaminofeno) en voluntarios sanos. 2013; 75 (2): 450-462.
13. Florez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología Humana, Barcelona España, Masson, 2004.
14. Neal M, Farmacología Médica en Esquemas, Buenos Aires Argentina, Servicios Bibliográficos, 2007.
15. Díaz D, Rodríguez I. Citocromo P-450 ¿Qué, cómo y para qué? Acta Med Colomb 2001; 26 (2).
16. Annetta M. Interacciones Medicamentosas Frecuentes. CLI- RNT- 19. 2017.
17. Osuna Padilla I A, Leal Escobar G, Garza García C A, Rodríguez Castellanos F E. Carga ácida de la dieta; mecanismos y evidencia de sus repercusiones en la salud. Nefrología 2019; 39 (4): 343-354.
18. San Miguel Sámano T, Vargas Castrillón E y Martínez Hernández A. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. An. R. Acad. Nac. Farm., 2004, 70: ane147-179.
19. López L, Suárez M. Fundamentos de Nutrición Normal, El Ateneo, Buenos Aires, Argentina. 2002.
20. Ballesteros M, Luque A, Casariego A, Calleja A, Cano I. Dietoterapia en Nutrición Clínica y Metabolismo. España. Diaz de Santos. 2012.
21. Montoro J, Suñer P, Salgado A, Interacciones Medicamentos Nutrición Enteral, Novartis Consumer Health, Barcelona, 2003.

22. Rodota L, Castro M, Nutrición Clínica y Dietoterapia, Panamericana, Buenos Aires, 2012.
23. Chandler E, Taquini A. Impacto de los psicofármacos sobre el peso corporal y su repercusión emocional. Actualización en Nutrición. 2009, 10; (4)
24. Prospectos AINEs
25. Rodeiro I, Donato M, Lahoz A, Garrido G, Delgado R y Gómez M. Interactions of Polyphenols with the P450 System: Possible Implications on Human Therapeutics. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2008; 8 (1).
26. Quiñones M, Miguel M, y Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. Nutr Hosp. 2012; 27 (1): 76-89.
27. Curtis H, Barnes N, Schneck A, Flores G, Biología, Panamericana, Buenos Aires, 2000.
28. Houssay A, Cingolani H, Fisiología Humana, El Ateneo, 2000.
29. Sánchez C, Planells E, Aranda P, Pérez de la Cruz A, Asensio C, Mataix J y Llopis J. Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica. Nutr Hosp. 2007; 22 (6): 661-71
30. Anexo 7 de la publicación "Promoción de la Salud en Personas con Trastorno Mental Grave. Análisis de situación y Recomendaciones sobre Alimentación Equilibrada y Actividad Física" Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2011.
31. González Canga A, Fernández Martínez N, Sahagún Prieto A, García Vieitez J, Díez Liébana J, Díez Láiz J y Sierra Vega M. La fibra dietética y su interacción con los fármacos. Nutr Hosp. 2010;25(5):535-539
32. Madurga Sanz M, Sánchez Muniz F. Food and drug adverse interactions: types, identification and update. An Real Acad Farm. 2018; 84 (2): 216-225.

33. Sarela García, Masedo Fernández. Transtornos del sueño: las benzodiazepinas y sus interacciones. *Reduca* 2011; 3 (1): 51-52
34. Reconociendo al citocromo P450. *INFAC*. 2019; 27 (6).
35. Gigante S, Noguera F, Gómez A, Aude I, Raggio L, Weinberger B, Garmendia J. Contenido de sodio en aguas minerales envasadas. *Actualización en Nutrición*. 2018; 19 (3): 81-85
36. Galli E y Feijoo L. Citocromo P-450 y su importancia clínica revisión actualizada. *Revista de Neuro-Psiquiatría* 2002; (65): 187-201.
37. Masis Borge A, Vega Solano M, Sanchez Valverde J. El Resveratrol y sus posibles usos como nueva terapia farmacológica. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX*. 2013; (608) 679 – 684.
38. Martínez S, González J, Culebras J, Tuñón M. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr. Hosp*. 2002; 17 (6) 271-278.
39. Rodríguez L, Martínez F, Orozco D, Reyes J, Torres E y Burchiel S. Potential Risks Resulting from Fruit/ Vegetable–Drug Interactions: Effect on Drug- Metabolizing Enzymes and Drug Transporters. *Journal of Food Science*. 2011; 76 (4).
40. Ren T, Yang M, Xiao M, Zhu J, Xie W, Zuo Z. inhibición dependiente del tiempo del metabolismo de la carbamazepina por piperina en el tratamiento antiepiléptico. *Life Sciences*. 2019; 218: 314-323.
41. Koe X, Tengku T, Chong A, Wahab H, Tan M. propiedades de inducción del citocromo P450 de alimentos y compuestos derivados de hierbas utilizando un nuevo ensayo in vitro multiplex RT-qPCR, una herramienta de predicción de interacción fármaco – alimento. *Food Sci Nutr*. 2014; 2 (5): 500-520.
42. Martínez Hernandez E, Garrido Acosta O. Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios. *Rev Hosp | ua Mex*. 2013; 80 (1): 41-53.

43. García Meijide J, Gómez Reino Carnota J. Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. Rev Esp Reumatol. 2000; 27 (1): 33-5.
44. Marcén B, Sostres C, Lanás A. AINE y riesgo digestivo. Atención Primaria. 2016; 48 (2): 73-76.
45. Oscanoa Espinoza T, Lizaraso Soto F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. Rev Gastroenterol Perú. 2015; 35 (1): 63-71.
46. Madrideo Mora R. AINE y riesgo cardiovascular. Aten Primaria. 2012; 44 (1): 3-4.
47. López Zaragoza JL. Actitud ante los inhibidores selectivos de COX-2. Rev Invest Clin 2005; 57 (1): 6-12.
48. Valdivia Roldán M. Gastritis y Gastropatías. Rev. Gastroenterol. Perú. 2011; 31(1): 38-48
49. Porth C. Fisiopatología. Salud- enfermedad: un enfoque conceptual. Argentina; Panamericana. 2006.
50. Torres Ayuso M, Gonzalez Castañé J. Interacción entre analgésicos y nutrición. Serie Congresos Alumnos. 2012; 4 (10): 67.