

# 10. Interacciones entre alimentos y medicamentos

M.<sup>a</sup> CARMEN VIDAL CAROU, JOAN BOSCH FUSTÉ



## Conceptos clave

- Las interacciones entre alimentos y medicamentos se traducen en la aparición de efectos inesperados, aunque no siempre adversos o negativos, derivados de la toma conjunta de alimentos y fármacos.
- Al prescribir y/o dispensar un determinado fármaco sería deseable tener en cuenta, por lo menos en principio, la dieta del paciente, pues son ya numerosas las interacciones conocidas entre medicamentos y alimentos, aun cuando se trata de un campo en el que presumiblemente todavía hay muchas incógnitas por resolver.
- Las interacciones pueden afectar al fármaco y también a la normal utilización metabólica de los nutrientes y por tanto al estado nutricional del individuo. Igualmente, pueden ser de tipo farmacocinético, si se alteran los procesos de absorción, distribución, metabolización y/o excreción, o farmacodinámico, cuando se afecta directamente, por potenciación o antagonismo, la acción biológica o la terapéutica.
- La población geriátrica es especialmente susceptible a sufrir las consecuencias adversas de las interacciones entre fármacos y alimentos por razones diversas, que incluyen el mayor uso de medicamentos por prescripción facultativa y también por automedicación, unas capacidades reducidas y/o alteradas para la absorción, metabolización y excreción de fármacos y por su mayor riesgo de padecer deficiencias nutricionales.
- La presencia de alimentos en el tracto GI provoca, en comparación con el estado de ayuno, cambios de pH, osmolaridad, motilidad, secreciones digestivas y veloci-





dad de la circulación enterohepática, que además pueden ser distintos en función de la cantidad y de la naturaleza de los alimentos ingeridos.

- La dieta aporta materiales necesarios para la síntesis de sustratos y enzimas necesarios para la metabolización de fármacos, pero además puede aportar componentes bioactivos que específicamente provoquen la inducción o inhibición de isoenzimas del citocromo P450 del sistema microsómico hepático (SMH), que es el principal responsable de la metabolización de muchos xenobióticos en general y de fármacos en particular.
- No hay pautas generales que permitan prever si es mejor tomar el medicamento junto o separado de las comidas y por tanto se ha de contemplar una valoración caso a caso. Sin embargo, por aplicación del principio de precaución, como normal general se puede indicar que debe evitarse la ingesta conjunta de medicamentos con leche, café, té y complementos de fibra y minerales.
- De algunas interacciones se conocen con precisión cuáles son los sustratos concretos que interaccionan, el mecanismo por el que se producen, así como su efecto y/o consecuencias. Por el contrario, de otras muchas se dispone de pocos datos y en ocasiones algunos son contradictorios.
- Se han descrito numerosas interacciones atribuibles a determinados componentes bioactivos de los alimentos, tales como algunas aminas biógenas (histamina y tiramina), ciertos compuestos fenólicos (las furanocumarinas del zumo de pomelo y las isoflavonas de la soja), el ácido glicirretínico del regaliz, la cafeína, la fibra alimentaria y, por descontado, el alcohol.
- La exposición prolongada a algunos contaminantes en los alimentos, como los hidrocarburos policlorados (dioxinas, furanos, etc.) o los hidrocarburos aromáticos policíclicos (benzopirenos y otros), puede a la larga alterar la farmacocinética de muchos medicamentos debido a su capacidad de actuar como inductores de los enzimas responsables de la metabolización de fármacos.
- El efecto inductor del humo del tabaco sobre algunos isoenzimas del citocromo P450 puede explicar diferencias en la actividad terapéutica entre población fumadora y no fumadora.
- El uso combinado de plantas medicinales y medicamentos puede alterar la acción terapéutica provocando desde una sobreexposición al fármaco (con riesgos toxicológicos) hasta una pérdida significativa de su eficacia.
- Cuando aparece un efecto inesperado de un fármaco, o una pérdida de eficacia del mismo, a pesar de que la dosificación sea la adecuada, hay que pensar en la posibilidad de una interacción y no relacionarlo siempre con una presunta idiosincrasia del individuo que presenta la respuesta anómala.
- Para poder confirmar una interacción es necesario disponer de suficientes datos para que puedan obtenerse conclusiones significativas, compensando posibles

diferencias dietéticas y de estilo de vida y también diferencias interindividuales que, obviamente, también existen. Las experiencias con animales de laboratorio tienen un interés limitado, ya que su alimentación y su cronobiología no son las mismas que las de los seres humanos.

- En el caso de estudios de interacciones realizados con voluntarios humanos, hay que contar con todos sus requerimientos técnicos y éticos. Es habitual que los datos procedan de estudios clínicos con pocos individuos y quizás esta sea la causa de que no siempre los resultados sean reproducibles en estudios posteriores. Sin embargo, al igual que en el caso de las observaciones aisladas, son datos de interés que es conveniente tener en cuenta porque en muchos casos son los únicos que hay. También es frecuente que la información provenga de observaciones aisladas y no siempre confirmadas, pero a las que en principio hay que prestar atención, pues pueden ser un primer indicio que luego habrá que contrastar.
- Aunque año tras año se van obteniendo más datos y mejor documentados sobre las interacciones entre alimentos y medicamentos, todavía la información disponible en las fichas técnicas y prospectos de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España es muy escasa, e inferior a la recomendable, tanto cuantitativa como cualitativamente.
- Como ya señalaban Roe y Colin Campbell en 1984<sup>(1)</sup>, “para muchos científicos y profesionales del ámbito de la salud, el conocimiento de las interacciones entre fármacos y alimentos ha llegado a ser una responsabilidad”.

## 1 • Introducción y antecedentes

Las interacciones entre medicamentos y alimentos se refieren a la aparición de efectos “inesperados”, aunque no siempre adversos o negativos, como consecuencia de la toma conjunta de alimentos y fármacos. Las repercusiones negativas pueden ser desde clínicamente negligibles hasta claramente perjudiciales e incluso graves, pero también son conocidas interacciones con efectos positivos que pueden resultar útiles terapéuticamente, ya sea para mejorar la eficacia del fármaco o para reducir sus eventuales efectos secundarios.

Las primeras descripciones de interacciones entre alimentos y medicamentos aparecieron en

el siglo XX y se referían a efectos provocados por los fármacos sobre el aprovechamiento de nutrientes. En 1927 Burrows y Farr indicaron por primera vez que los aceites minerales laxantes, como el aceite de parafina, podían disminuir o incluso impedir la absorción de vitaminas liposolubles. Años más tarde, en 1939, Curtis y Balmer lo constataron al estudiar los efectos de los aceites minerales sobre la absorción del  $\beta$ -caroteno (provitamina A), confirmando que algunos medicamentos pueden disminuir la absorción de nutrientes debido a fenómenos físico-químicos. Así, la afinidad de las vitaminas para ser arrastradas por el laxante predomina con respecto a la absorción fisiológica de las mismas, de forma que las vitaminas son eliminadas por vía fecal. Las consecuencias nutricionales

(1)  
Roe DA, Colin Campbell T  
(eds.). *Drugs and nutrients. The  
interactive effects: XI-XIV. Marcel  
Dekker. New York. 1984.*

(2)

Mariné A, Codony R, Godia O y col. *Manual de interacciones alimentos-medicamentos*. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona. 1986.

(3)

Mariné A, Vidal MC, Codony R. *Interacciones entre fármacos y alimentos*. Nutrición y Dietética. Aspectos sanitarios. Mataix J (dir.). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 1993.

(4)

Blackwell B, Marley E, Price J y col. *Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuff*. Br J Psychiatry 1967;113:349-365.

(5)

Mccabe-Sellers BJ, Staggs CC, Bogle L. *Tyramine in food and monoamineoxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge*. J Food Compost Anal 2006;19:S58-S65.

(6)

Montoro JB, Salgado A (coord.). *Interacciones fármacos-alimentos*. Novartis, Rubes Editorial. Barcelona. 1999.

(7)

Schmidt LE, Dalhoff K. *Food-drug interactions*. Drugs 2002;62(10):1481-1502.

de esta interacción son dosis-dependientes y dependerán de la cantidad de laxante ingerida y de su frecuencia de uso, así como de que haya una mayor o menor reserva fisiológica de esta vitamina. Así, un consumo ocasional del laxante probablemente no tenga ninguna repercusión, pero el uso reiterado del mismo puede conducir a situaciones de déficit vitamínico, especialmente si además la dieta no las aporta en cantidad suficiente<sup>(2,3)</sup>.

Las primeras observaciones sobre la capacidad de ciertos medicamentos para inducir estados de malnutrición, al afectar a la absorción o la utilización metabólica de los nutrientes, se realizaron a lo largo de los años 1940 y 1950. Un ejemplo ilustrativo es el déficit de piridoxina o vitamina B<sub>6</sub> inducido por la isoniazida, observado por primera vez a principios de los años 50 y descrito como una interferencia del fármaco en la metabolización de la vitamina, asimilando el efecto de la isoniazida al de una antivitaminas. El conocimiento de esta interacción permite aconsejar que, en el caso de un tratamiento con isoniazida y a fin de evitar deficiencias clínicas o subclínicas de vitamina B<sub>6</sub>, sea conveniente suplementar la dieta con esta vitamina<sup>(2,3)</sup>.

Sin embargo, fueron unos casos espectaculares por su gravedad los que contribuyeron decisivamente a llamar la atención sobre las interacciones entre alimentos y medicamentos y a que fueran objeto de estudios más o menos sistemáticos. Ello ocurrió a partir de 1963, por las publicaciones de Blackwell, Asatoor<sup>(4)</sup> y otros autores, sobre crisis hipertensivas graves debidas a la interacción de los inhibidores de la mono-amino-oxidasa (IMAO) con aminas biógenas (tiramina y otras) que se encuentran en diversos alimentos y bebidas. Este síndrome hipertensivo se designó como “síndrome del queso”, ya que una de las primeras observaciones del trastorno se hizo en una paciente que

tomaba un IMAO y había ingerido queso. Los quesos pueden contener tiramina (etimológicamente “amina del queso”) que en dosis relativamente altas tiene un efecto hipertensor. El mecanismo de acción en este caso no es una alteración en la absorción, sino que el medicamento impide la normal metabolización de la tiramina y de otras aminas biógenas, que al acumularse causan las crisis hipertensivas<sup>(5)</sup>.

## 2 • Tipos de interacciones entre alimentos y medicamentos

Las interacciones entre alimentos y medicamentos pueden clasificarse en función de cuál de ambos sustratos es el que ve modificada su función por la presencia del otro<sup>(2,6)</sup>. Así, pueden existir:

- **Interacciones alimento-medicamento (IAM):** la alimentación, los alimentos, o sus componentes, naturales o adicionados, pueden hacer variar la biodisponibilidad o el comportamiento farmacocinético o farmacodinámico del medicamento.
- **Interacciones medicamento-alimento (IMA):** los medicamentos pueden modificar la absorción, utilización metabólica y eliminación de los nutrientes y afectar al estado nutricional.

En función del mecanismo que explica las interacciones, y de forma análoga a las interacciones entre medicamentos, las interacciones entre alimentos y medicamentos también pueden subdividirse en<sup>(2,6,7)</sup>:

- **Farmacocinéticas:** si se afectan los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción.
- **Farmacodinámicas:** si se afecta directamente la acción farmacológica.

### 3 • Poblaciones más sensibles a efectos adversos debidos a interacciones entre alimentos y medicamentos

La posibilidad de que se presenten efectos adversos derivados de una interacción entre fármacos y alimentos depende de varios factores relacionados con el tipo de fármaco pero también de la situación fisiopatológica, y especialmente del estado nutricional de la persona en tratamiento.

#### 3.1. Población geriátrica

La incidencia de interacciones entre fármacos y alimentos con significación clínica es mayor en la población de edad avanzada, debido a varias causas, entre las que destacan<sup>(8,9)</sup>:

- Un mayor consumo de fármacos, por prescripción facultativa o por automedicación. Se estima que el 82,8% de las personas mayores de 65 años toman medicamentos habitualmente.
- Una capacidad alterada de absorber, metabolizar y/o excretar fármacos.
- Un mayor riesgo de déficits nutricionales, ya sea por un consumo de alimentos bajo o desequilibrado o por presentar un estado de malabsorción de nutrientes que, a su vez, también puede estar provocado o favorecido por la ingesta de medicamentos.

#### 3.2. Población automedicada

La automedicación, en población geriátrica o en cualquier otra franja de edad, supone un factor de riesgo para la aparición de efectos adversos, o al menos inesperados, de los tratamientos farmacológicos. Estos efectos pueden deberse

a interacciones entre los fármacos consumidos, pero también pueden estar implicados alimentos o pautas de administración incorrectas en cuanto al horario en que deben tomarse los medicamentos en relación a las comidas<sup>(10)</sup>.

Según la Encuesta Nacional de Salud de 2001, cuatro de cada diez personas en España se automedican con fármacos, principalmente para el dolor, la fiebre, la gripe, el estreñimiento y la diarrea<sup>(11)</sup>. En general, los medicamentos que con más frecuencia son objeto de automedicación, y susceptibles de interacción con alimentos en su sentido más amplio son analgésicos, antibióticos, laxantes, antiácidos y antihistamínicos. No todos estos fármacos son productos OTC (*over the counter*), o de no obligada prescripción médica, sino que algunos precisan receta.

#### 3.3. Pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

La alimentación en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es de suma importancia y también, obviamente, su medicación. Las interacciones en estos pacientes pueden ser relevantes, ya que deben ser tratados por numerosos trastornos asociados y suelen presentar cuadros de desnutrición más o menos severos. Sin embargo, también en este colectivo las interacciones entre alimentos y medicamentos pueden ser positivas, sirva como ejemplo el efecto de los alimentos sobre el ganciclovir, antivírico de elección para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los alimentos aumentan la biodisponibilidad oral del ganciclovir, por lo que se recomienda su administración junto con alimentos para aumentar la eficacia del fármaco.

(8)

Singh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Drug Disposition* 1999;37(3):213-255.

(9)

Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Tratado de geriatría para residentes*. Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEEG). 2006.

(10)

McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ (eds.). *Handbook of food-drug interactions*. CRC Press. Boca Ratón (Florida-USA). 2003.

(11)

Barberá JM. Presentada la encuesta nacional de salud 2001: La mitad de los españoles se automedica. *El Farmacéutico*. 2003;309:20-23.

(2)

Mariné A, Codony R, Godia O y col. *Manual de interacciones alimentos-medicamentos*. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona. 1986.

(6)

Montoro JB, Salgado A (coord.). *Interacciones fármacos-alimentos*. Novartis, Rubes Editorial. Barcelona. 1999.

### 3.4. Población con regímenes especiales

Se han descrito algunas interacciones con manifestaciones clínicas en individuos que durante un tratamiento farmacológico han cambiado de forma brusca sus hábitos alimentarios, por ejemplo, por la instauración de regímenes de adelgazamiento o de dietas vegetarianas. Algunos medicamentos deben consumirse junto con alimentos o incluso en algunos casos se necesita la presencia de grasa en la dieta para poder ser correctamente absorbidos. Por tanto, si ésta se reduce puede disminuir en consonancia la absorción y biodisponibilidad de los fármacos. Igualmente, el cambio a una dieta baja o rica en sal puede tener consecuencias en la eficacia o incluso en el riesgo toxicológico de ciertos medicamentos. Este es por ejemplo el caso del litio, cuya reabsorción a nivel renal está claramente condicionada por la cantidad de sodio de la dieta.

Otro ejemplo ilustrativo de riesgo de interacciones entre fármacos y pautas de alimentación se encuentra en la población musulmana durante el ayuno del Ramadán, ya que pueden aparecer efectos adversos que derivan de la influencia del factor tiempo (hora de administración) y de los ritmos biológicos (la cronobiología y la cronofarmacología). Así, se ha observado que al limitar la ingesta de alimentos a una única comida al día, se suele modificar también la pauta de administración de los medicamentos, acumulando la dosis diaria del fármaco (o fármacos) en una sola toma, coincidiendo con esta comida, con la consiguiente alteración de la pauta de dosificación, o manteniendo las diversas tomas del fármaco (o fármacos) pero sin el acompañamiento de la comida, con la aparición de problemas de irritación GI, entre otros.

## 4 • Interacciones de los fármacos sobre los nutrientes o el estado nutricional

Algunos fármacos pueden alterar la normal utilización de los nutrientes, comprometiendo con ello el estado nutricional del paciente. Los efectos que pueden ejercer los fármacos sobre los nutrientes o el estado nutricional son:

- Efecto antinutriente.
- Maldigestión y/o malabsorción.
- Cambios en la utilización metabólica.
- Hiperexcreción urinaria de vitaminas y/o oligoelementos.
- Hipermetabolismo de nutrientes.
- Estrés catabólico con pérdida de peso corporal.
- Disminución de la ingesta por pérdida de apetito.

Realmente, estas interacciones sólo suelen tener importancia en pacientes con ciertos tratamientos crónicos, así como en poblaciones malnutridas. Si el tratamiento farmacológico es de corta duración y la persona que lo sigue está bien alimentada, el organismo dispone de las reservas necesarias para que no aparezcan problemas de déficit nutricional. Los desequilibrios nutricionales que pueden aparecer como consecuencia de la administración de fármacos pueden compensarse en muchos casos con una suplementación de la dieta con los nutrientes afectados. La **Tabla 1** resume las principales interacciones descritas de los fármacos sobre los nutrientes o el estado nutricional<sup>[2,6]</sup>.

También pueden clasificarse como interacciones de los medicamentos sobre los nutrientes, o más específicamente sobre la alimentación, los efectos de algunos medicamentos sobre el apetito y el gusto. Este es el caso, por ejemplo, de algunos agentes psicotrópicos (tranquilizantes,

**Tabla 1.** Interacciones de los fármacos sobre los nutrientes y el estado nutricional

Fármacos	Efecto nutricional	Mecanismo
Dextroanfetamina, levodopa, fenfluramina, naloxona	Malnutrición	Disminución primaria del apetito por afectación de mecanismos primarios
Anfetaminas, benzodiazepinas, captopril, clorpromazina, litio, clofibrato, metimazol, penicilina, propranolol	Malnutrición	Alteraciones en el sentido del gusto y disminución de la ingesta de nutrientes
Aceites minerales	Malabsorción de grasa y vitaminas liposolubles	Solubilización y arrastre de nutrientes
Tetraciclinas, fluoroquinolonas, otros antibióticos	Disminución en la absorción de calcio, magnesio y hierro	Quelación de nutrientes
Biguanidas	Malabsorción de vitamina B <sub>12</sub> , aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína	Alteración de los mecanismos de absorción del nutriente
Antineoplásicos (quimioterapia), antibióticos de amplio espectro, colchicina	Diarrea, malabsorción de proteínas, grasas, vitaminas liposolubles, vitamina B <sub>12</sub> , electrolitos e intolerancia a la lactosa	Daño en las mucosas intestinales, daño en las microvellosidades intestinales, alteración de los enzimas del borde de cepillo y de las lipasas
Antibióticos (en general)	Menor síntesis de vitamina K y biotina, diarrea e intolerancia a la lactosa	Alteración de la flora intestinal
Laxantes, procinéticos	Malabsorción de vitaminas liposolubles, calcio, electrolitos	Aceleración del tránsito intestinal
Antihistamínicos-H <sub>2</sub> (ranitidina, omeprazol), antiácidos	Malabsorción de hierro, calcio, fósforo, folato, vitamina B <sub>12</sub> , tiamina y vitamina A	Modificación del pH GI
Neomicina, orlistat, colestiramina, fibratos	Malabsorción de grasas, vitaminas liposolubles y calcio	Alteración de la función pancreática y/o de la secreción de SB
Anticonvulsivantes, barbitúricos, sulfasalacina, trimetopín, pirimetamina, metformina, colestiramina	Malabsorción de ácido fólico	Alteración de mecanismos de absorción
Metotrexato, pirimetamina, triamtereno, sulfasalacina, pentamidina, trimetopín	Déficit de ácido fólico, menor utilización metabólica por reducción en la síntesis de sus formas activas	Efecto antinutriente, bloqueo metabólico por inhibición del DHF-reductasa
Fenitoína, fenobarbital	Déficit de ácido fólico, descenso de niveles plasmáticos y eritrocitarios, anemia megaloblástica	Alteración en la incorporación del folato a los precursores de los glóbulos rojos
Glucocorticoides, diuréticos, diazóxido, levodopa, fenotiacinas, L-asparaginasa (antileucémico)	Hiper glucemia	Alteración de la homeostasis de la glucosa
IMAO, propranolol, salicilatos, teofilina	Hipoglucemia	Alteración de la homeostasis de la glucosa
Diuréticos, inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina)	Hiponatremia	Aumento de la eliminación renal de sodio

(Continúa)



**Tabla 1.** Interacciones de los fármacos sobre los nutrientes y el estado nutricional (cont.)

Fármacos	Efecto nutricional	Mecanismo
Mineralocorticoides, diazóxido, hidralacina	Hipematremia	Retención de sodio a nivel renal, disminución de su eliminación
Diuréticos (tiacidas, furosemida), esteroides mineral-corticoides, antibióticos aminoglucósidos, anfotericina B, ciclosporina	Hipopotasemia	Aumento de la eliminación renal, Favorecer el paso del potasio al interior de la célula
Diuréticos que interaccionan con la aldosterona (espironolactona), antihipertensivos IECA (captopril), bloqueantes $\beta$ 2-adrenérgicos $\alpha$ -agonistas, digoxina, succinilcolina	Hiperpotasemia	Disminución de la eliminación renal, Favorecer el paso del potasio del líquido intracelular al extracelular
Diuréticos	Déficit de fósforo, cinc y calcio	Aumento de la eliminación renal
Diuréticos, cisplatino, ciclosporina, antibióticos aminoglucósidos	Hipomagnesemia	Aumento de la eliminación renal
D-penicilamina	Malabsorción de cinc	Alteración en absorción intestinal
AINE	Malabsorción de hierro	Erosión de mucosa gástrica e intestinal y aumento de pérdidas digestivas
Glucocorticoides, rifampicina, fenobarbital	Déficit de vitamina D	Aumento del catabolismo
Isoniazida, fenobarbital, fenitoína	Déficit de vitamina D y calcio	Disminución de la forma activa, interferencia en la hidroxilación hepática de la vitamina D, inhibición de síntesis de la proteína ligante del calcio
Isoniacida, hidralacina	Déficit de vitamina B <sub>6</sub>	Efecto antinutriente
Óxido nitroso	Déficit de vitamina B <sub>12</sub>	Efecto antinutriente
Carbamazepina, primidona	Déficit de biotina	Inhibición del transporte intestinal
Warfarina, acenocumarol, moxolactam	Déficit de vitamina K	Efecto antinutriente
Salicilatos	Déficit de vitamina K	Aumento de la forma inactiva en el hígado
Clorpromacina, imipramina, amitriptilina, quinacrina	Déficit de riboflavina	Disminución de la conversión al coenzima activo
Diuréticos	Déficit de tiamina	Aumento excreción urinaria
Isoniacida, hidracida, penicilamina, L-dopa, cicloserina, anticonceptivos orales	Déficit de piridoxina	Formación de compuestos inactivos con piridoxal o piridoxal-fosfato
Isoniacida, hidracida, penicilamina, L-dopa, cicloserina, anticonceptivos orales	Déficit de niacina	Reducción de la síntesis endógena a partir de triptófano, afectación secundaria al déficit de piridoxina activa

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DHF: dihidrofolato; GI: gastrointestinal; IECA: inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina-1; SB: sales biliares.

antidepresivos) que provocan un incremento del apetito que puede derivar en un aumento de peso, o del caso contrario, ciertas anfetaminas que disminuyen el apetito (aunque se hayan utilizado precisamente para ello). También pueden alterar el consumo de alimentos, disminuyéndolo, aquellos medicamentos que provocan estados transitorios de alteración de las sensaciones de sabor o “resabios”. Así, fármacos como la griseofulvina, el clofibrato, la lincomicina, la midodrina y algunos tranquilizantes se han asociado con una disminución de la sensibilidad en el sentido del gusto (hipogeusia) y sensaciones de sabor desagradables o alteradas (disgeusia). En algunos casos, el efecto sobre el gusto sólo se aprecia cuando hay una ingesta simultánea o cercana de alimentos, pero en otros puede ser permanente a lo largo del tratamiento farmacológico. Obviamente, las repercusiones de este efecto pueden ser poco importantes si los tratamientos son cortos y seguidos por pacientes con un buen estado nutricional, pero pueden ser más serias en personas malnutridas<sup>(10,12,13)</sup>.

Por último, cabe recordar que existen también interacciones en las que la influencia o interacción es mutua, es decir, el alimento (o uno de sus componentes) afecta al fármaco y este a su vez afecta a algún nutriente. Un ejemplo importante es la interacción entre el calcio y algunos antibióticos, que puede dar lugar tanto a aparentes infradosificaciones del fármaco como a déficits de calcio, especialmente si se presentan en grupos de población con ingestas reducidas de este elemento mineral.

## 5 • Interacciones de los alimentos o la alimentación sobre los medicamentos

Se incluyen bajo este epígrafe la influencia de la alimentación, los alimentos o alguno de sus

componentes sobre el fármaco, ya sea en su biodisponibilidad o en su acción terapéutica. Estas interacciones pueden producirse por:

- Efectos inespecíficos provocados por la presencia de alimentos en el tracto GI.
- Efectos específicos provocados por un componente concreto de los alimentos.
- Efectos debidos a un desequilibrio nutricional.

La mayoría de los medicamentos se toman por vía oral y con frecuencia junto con comida por diversas razones: mejorar la adhesión de los pacientes al tratamiento, facilitar la deglución, evitar irritaciones GI, acelerar el tránsito esofágico, evitar efectos adversos de tipo irritativo sobre el esófago y/o mejorar la absorción en algunos casos. No obstante, los alimentos o sus componentes pueden influir en la biodisponibilidad y actividad terapéutica de algunos principios activos, por lo que en ocasiones deben tomarse en ayunas o con un vaso de agua.

En comparación con la administración en ayunas o con un vaso de agua, la diferencia fundamental de la administración del fármaco junto con la comida es la mayor permanencia del fármaco en el estómago, debido al retraso en el vaciado gástrico que provoca la presencia de alimentos. Esta mayor permanencia puede ser favorable para la biodisponibilidad de fármacos difícilmente solubles, o perjudicial para aquellos que son lábiles en medio ácido o para aquellos que pueden formar complejos o precipitados no absorbibles con los principios activos.

No todos los efectos de los alimentos sobre los fármacos tienen trascendencia clínica. En algunos casos se pueden observar diferencias de biodisponibilidad, cuando se compara la administración junto con comida y con un vaso de agua, pero estas diferencias no son suficientes para afectar de forma significativa la actividad

(10)

McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ (eds.). *Handbook of food-drug interactions*. CRC Press. Boca Raton (Florida-USA). 2003.

(12)

Roe DA. Diet, nutrition and drug reactions. En: *Modern Nutrition in Health and Disease*. Shils ME, Olson JA, Shike M (eds.). Lea & Feiger. Philadelphia. 1994.

(13)

Boullata JJ, Armenti VT. *Handbook of drug-nutrient interactions*. Humana Press. New York, NY. 2010.

(2)

Mariné A, Codony R, Godia O y col. *Manual de interacciones alimentos-medicamentos. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona*. 1986.

(6)

Montoro JB, Salgado A (coord.). *Interacciones fármacos-alimentos. Novartis, Rubes Editorial. Barcelona*. 1999.

(7)

Schmidt LE, Dalhoff K. *Food-drug interactions. Drugs* 2002;62(10):1481-1502.

(8)

Singh BN. *Effects of food on clinical pharmacokinetics. Drug Disposition* 1999;37(3):213-255.

(14)

Tuneu L. *Interacción de fármacos-nutrientes. En: Nutrición y Dietética Clínica. Salas-Salvado J (ed.) Barcelona: Elsevier*. 2008.

(15)

Baraza JC. *Aspectos fundamentales e interés clínico de las interacciones entre los alimentos o nutrientes y fármacos. Nutr Clin* 1994;XIV(1):35-36.

(16)

Bermejo T, de Juana P, Hidalgo FJ. *Interacciones entre fármacos y nutrientes. En: Tratado de Nutrición. Tomo IV. Nutrición clínica. Gil Hernández A (ed.). Acción Médica. Madrid*. 2005. p. 563-407.

terapéutica del fármaco. Los medicamentos cuyas interacciones con alimentos pueden dar lugar con mayor frecuencia a manifestaciones clínicas importantes son:

- **Fármacos que tienen un margen terapéutico estrecho**, es decir, aquellos cuya dosis terapéutica está próxima a la dosis tóxica. En este caso existe el riesgo de que puedan aparecer problemas por aparente sobredosificación o incluso posibles efectos toxicológicos, si la biodisponibilidad del fármaco aumenta por el hecho de tomarlo con o sin alimentos. Entre estos fármacos, se pueden destacar la warfarina (presumiblemente también el acenocumarol), la fenitoína, los hipoglucemiantes orales, los hipotensores, la digoxina, los contraceptivos orales, las sales de litio y algunos medicamentos de acción sobre el SNC.
- **Fármacos que deben mantener una concentración plasmática sostenida** para ser eficaces. Los antibióticos son un claro ejemplo, ya que su eficacia puede comprometerse si no se mantienen durante el tratamiento unos niveles plasmáticos por encima de la concentración mínima inhibitoria. Muchos antibióticos, y no sólo algunas tetraciclinas, son peor absorbidos en presencia de elementos minerales divalentes o trivalentes, como el calcio, el hierro, el cinc, etc. Esta baja absorción puede comprometer la eficacia del fármaco, alargando el tratamiento, pero también hay que prestar atención a la posibilidad de que contribuya a que aparezcan tolerancias debido al desarrollo de resistencia microbiana frente al antibiótico.

## 5.1. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas son las más frecuentes y pueden producirse a lo largo de la

secuencia de etapas que sigue el fármaco en el organismo y que se conocen con el acrónimo LADME: Liberación, Absorción, Distribución, Metabolización y Eliminación<sup>(2,6-8,14-16)</sup>.

### Absorción

La presencia de alimentos en el tracto GI puede modificar la biodisponibilidad de los fármacos debido a que se afectan parámetros fisiológicos que influyen en la absorción de los mismos. La presencia de alimentos en el tracto GI provoca, en comparación con el estado de ayuno, cambios de pH, osmolaridad, motilidad, secreciones digestivas e incluso de la velocidad de la circulación enterohepática, que además pueden ser distintos en intensidad según la cantidad y la naturaleza de los alimentos ingeridos. También se puede modificar la absorción de algunos principios activos por el efecto específico de algún componente concreto de los alimentos, natural o incorporado, voluntaria o accidentalmente.

Muchas de las interacciones que se producen al nivel de absorción se deben a un mecanismo exclusivamente físico-químico y, por tanto, se pueden producir sin necesidad de que intervengan procesos fisiológicos del organismo. Estas interacciones se denominan también en ocasiones como *in vitro* porque se producen en el medio externo, entendiéndose que el interior del tracto GI sigue siendo medio externo. El resultado de estas interacciones es siempre una modificación en la cantidad de fármaco que se absorbe. En general, las más frecuentes son las que causan una disminución de la absorción, pero también hay casos de incremento.

Los mecanismos que pueden explicar este tipo de interacciones son los siguientes:

- Formación de complejos o precipitados insolubles entre fármacos y componentes de los alimentos.

- Degradación del fármaco por cambios de pH (*in vitro* e *in vivo*).
- Cambios en el grado de ionización de fármacos en función del pH.
- Adsorción del fármaco por parte de componentes no digeribles de la dieta.

La clásica interacción entre algunas tetraciclinas y el calcio es un ejemplo de las primeras y las de la fibra adsorbiendo la lovastatina (hipocolesterolemizante) lo es de las últimas. En ambos casos, el resultado es una pérdida por heces de parte del principio activo. Si el componente responsable de la interacción es un nutriente (calcio) también se pierde.

Muchos medicamentos son sales de ácidos y bases débiles y por tanto el pH del medio puede afectar a su grado de ionización. El pH del medio condiciona el equilibrio entre la forma ionizada y la no ionizada del fármaco y dado que en la mayoría de los casos las formas que se absorben son las no ionizadas, si se modifica este equilibrio puede favorecerse una mayor o menor absorción.

Cabe recordar, además, que algunos fármacos son lábiles en medio ácido y por ello deben administrarse en formas protegidas para resistir el paso por el medio ácido del estómago, o bien ser dosificados de forma que tras este paso quede una cantidad suficiente del fármaco para ser eficaz. Es posible también que la pauta de administración deba ser tomar el fármaco con agua, alejado de las comidas, para así conseguir que la presencia del principio activo en el estómago sea la mínima posible. Si se modifica la pauta de administración del medicamento, por ejemplo tomándolo conjuntamente con alimentos, el resultado sería una mayor permanencia del fármaco en el estómago y, si éste no está protegido, una mayor degradación del mismo y en consecuencia una menor biodisponibilidad.

También cabría contemplar aquí otros posibles efectos derivados de una mala praxis en la pauta de administración del fármaco. Concretamente, es lo que sucedería si, con el objeto de facilitar la ingesta o de enmascarar un sabor desagradable, se altera la forma farmacéutica del fármaco y se disuelve, diluye o disgrega, por ejemplo, en líquidos con una cierta acidez, como zumos de frutas, bebidas refrescantes, etc. Estas bebidas pueden presentar un pH ácido que, en el caso de medicamentos sensibles a la acidez, puede hacer que se degraden incluso antes de llegar al estómago. Por ello, para estos medicamentos, se debería hacer una mención expresa de no diluirlos con este tipo de bebidas. En este sentido, algunos antibióticos  $\beta$ -lactámicos (penicilinas), macrólidos (eritromicinas) y lincosamidas (lincomicina), dependiendo de su forma farmacéutica, pueden ser mal absorbidos por vía oral, especialmente si se toman junto con alimentos, debido a que se favorece su degradación gástrica al permanecer más tiempo en el estómago. Igualmente, se ha señalado una menor biodisponibilidad cuando se administran la isoniazida (antituberculoso) y la didanosina, (antiviral utilizado para el SIDA) junto con alimentos, ya que su absorción puede reducirse en más de un 50% debido a la degradación de los fármacos en el estómago.

La mayor permanencia del fármaco en el estómago, debido a la presencia de alimentos, no sólo puede traducirse en una degradación del principio activo y por tanto en una menor cantidad de fármaco en disposición de ser absorbido, sino que puede dar lugar a la aparición de efectos adversos. Este es el caso, por ejemplo, del laxante bisacodilo, que se comercializa protegido con una cubierta protectora que permite su llegada al intestino sin degradarse. Si se administra con leche, o conjuntamente con antiácidos, se ha descrito la aparición de problemas de irritación gástrica debido a que se degrada la

cubierta protectora. Por esto, las formas orales de bisacodilo se tomarán enteras, sin masticar ni romper y acompañadas de una pequeña cantidad de agua, nunca de leche.

No existen pautas generales para decidir si es mejor tomar el medicamento junto o separado de las comidas y, por tanto, no queda más remedio que hacer una valoración caso por caso. Quizás, aplicando el principio de precaución, se puede concluir que como norma general debe evitarse la ingesta conjunta de medicamentos con leche, café, té y complementos de fibra y de minerales. No obstante, un elemento clave a tener en cuenta es la eventual posibilidad de que un determinado fármaco deba tomarse con alimentos para paliar su efecto irritante a nivel GI.

### Distribución

Los fármacos se distribuyen en el organismo principalmente ligados a proteínas plasmáticas. Esta unión puede alterarse por el estado nutricional de los pacientes, ya que una malnutrición se traduce en una disminución del nivel de proteínas plasmáticas, lo que conlleva una mayor cantidad de fármaco libre en disposición de ejercer su efecto farmacológico y, en el caso de fármacos con margen terapéutico estrecho, pueden presentarse incluso riesgos de toxicidad.

Cabe contemplar, por tanto, la necesidad de adaptar las pautas de dosificación en función del estado nutricional y, en particular, hay que valorar esta posibilidad en la población anciana, que por diversas causas puede presentar un cierto grado de desnutrición. Por otra parte, también se han descrito desplazamientos del fármaco de su unión a proteínas plasmáticas en casos de dietas hiperproteicas o como consecuencia de la movilización de grasas por un ayuno prolongado. Es importante que se contemple que el seguimiento de dietas hiperproteicas, tan

populares en la actualidad para el control de peso, pueda tener repercusiones en la eficacia de un tratamiento farmacológico.

### Metabolización

La velocidad de metabolización de los fármacos puede modificarse en función del estado nutricional y por la presencia de alimentos en general y de componentes específicos de los mismos. La dieta aporta materiales para la síntesis de sustratos y enzimas necesarios para la metabolización y, por ello, en situaciones de desnutrición es plausible que este proceso se resienta, siendo el resultado una aparente sobredosificación con los eventuales riesgos que conlleva. Algunos componentes de los alimentos pueden provocar inducción o inhibición de enzimas del SMH, que es el responsable de la metabolización de muchos xenobióticos en general y de fármacos en particular. Estos efectos pueden ser provocados por vitaminas y otros nutrientes como los AGP n-3 (en dosis más elevadas que las requeridas desde un punto de vista nutricional) y por compuestos bioactivos vegetales (indoles, fenoles), pero también por ciertos aditivos alimentarios y contaminantes. La inducción del SMH provoca un aumento en la metabolización de fármacos (menor duración del efecto terapéutico y riesgo de ineficacia), mientras que la inhibición la entelece (efecto farmacológico más sostenido y riesgo de sobredosificación, si no se modifican las pautas de administración).

### Eliminación

La vía mayoritaria para la excreción de fármacos es la vía renal, y el principal modulador de la misma es el pH de la orina. Las interacciones entre alimentos y medicamentos que pueden afectar a la excreción de fármacos se explican por el efecto acidificante o alcalinizante de la orina que pueden ejercer ciertos tipos de dietas. Así, por ejemplo, una dieta acidificante favorece

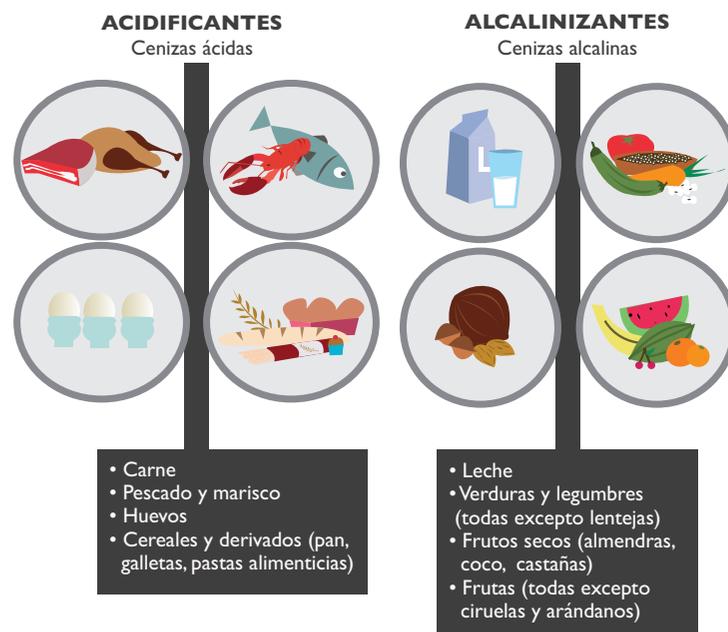
la reabsorción de principios activos ácidos y favorece la eliminación de los de carácter básico, mientras que una dieta alcalinizante provocará el efecto contrario.

Cabe recordar que la acidez o basicidad de un alimento desde un punto de vista químico no está relacionada con su carácter acidificante o alcalinizante de la orina. Desde esta perspectiva, el carácter de acidificante o alcalinizante fisiológico (o de la orina) depende de la acidez o basicidad de las cenizas (componentes minerales) del alimento. Por ejemplo, un zumo cítrico es químicamente ácido, pero sus cenizas son alcalinas y por tanto se trata de un alcalinizante fisiológico. En la **Figura 1** se clasifican los alimentos en función de su carácter acidificante o alcalinizante fisiológico. En general, son acidificantes los alimentos de origen animal (menos la leche y derivados) y los cereales, y son alcalinizantes los productos vegetales (salvo los cereales) y la leche y derivados.

## 5.2. Interacciones farmacodinámicas

Estas interacciones son las que se producen sobre el efecto o acción del fármaco o del componente activo del alimento y pueden ser de tipo agonista (potenciación de efectos) o antagonista (efectos contrarios). Debido a que en el organismo los medicamentos y los alimentos tienen efectos esencialmente distintos, este tipo de interacciones son menos frecuentes que las anteriores, sobre todo porque son pocos los componentes activos de los alimentos con efectos biológicos comparables a los de los fármacos.

Sin embargo, tienen un interés creciente las interacciones que pueden derivarse del consumo de los denominados “alimentos funcionales” o de los conocidos como “nutracéuticos”, ya que sus ingredientes bioactivos tienen precisamente un efecto que va más allá del nutritivo estricto y que en muchos casos cabe calificar como



**Figura 1.** Clasificación de los alimentos en función de su carácter acidificante o alcalinizante de la orina

(2)

Mariné A, Codony R, Godia O y col. *Manual de interacciones alimentos-medicamentos*. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona. 1986.

(3)

Mariné A, Vidal MC, Codony R. *Interacciones entre fármacos y alimentos*. *Nutrición y Dietética*. Aspectos sanitarios. Mataix J (dir.). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 1993.

(17)

Carrillo JA, Benitez J. *Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications*. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(2):127-153.

(18)

Baxter K, Stockley. *Interacciones farmacológicas*, 3.ª ed. Pharma Editores. Barcelona. 2009.

“pseudofarmacológico”. Se abren con estos productos nuevas áreas de interés en el campo de las interacciones, ya que subsiste la pregunta de cómo pueden influir en el efecto terapéutico de los fármacos. Sirvan como ejemplo las posibles interacciones del consumo de alimentos con componentes con efectos hipocolesterolemiantes, antihipertensivos, antiinflamatorios, etc., con los medicamentos que tienen este mismo efecto terapéutico. En sentido estricto, podrían considerarse interacciones farmacológicas aunque uno de los elementos en este caso no fuera un medicamento, sino un alimento o un componente aislado del mismo<sup>(2,3)</sup>.

No sólo se pueden presentar estas interacciones con los nutraceuticos o con los alimentos funcionales sino que, como en el caso del regaliz o del zumo de pomelo, ciertos componentes propios de los alimentos también pueden provocarlas.

Sin lugar a dudas, las interacciones entre fármacos y alimentos de tipo farmacodinámico más abundantes e importantes son las que se producen entre el alcohol y algunos fármacos, y no sólo con los que actúan a nivel del SNC, sino que también pueden darse interferencias en el efecto terapéutico de otros medicamentos o potenciar sus efectos secundarios. Además del alcohol, otro componente natural de algunos alimentos con reconocidos efectos biológicos es la cafeína, que por sus efectos estimulantes puede potenciar el efecto de fármacos que tienen este mismo efecto y antagonizar el de los que tienen el efecto contrario<sup>(17,18)</sup>.

## 6 • Alimentos y componentes de los alimentos implicados en las interacciones

Se han descrito numerosas interacciones atribuibles a la presencia de alimentos en general

en el tracto GI, que se resumen en la **Tabla 2**. Al tratarse de interacciones inespecíficas derivadas de la presencia de alimentos, independientemente de su naturaleza, el mecanismo por el que se produce la interacción sería alguno o varios de los descritos en el apartado 5.1. La concreción del mecanismo exacto no siempre queda reflejada en los trabajos originales y por ello no siempre se detalla en la mencionada tabla. También se incluyen interacciones que se producen particularmente cuando la dieta es rica en algún componente: grasa, proteínas, HC y calcio.

Ciertamente, los alimentos no sólo están formados por nutrientes sino que existen diversos compuestos que, aunque no tienen valor nutritivo, son importantes porque poseen actividad biológica e incluso farmacológica o toxicológica, según las dosis. Cada vez se están conociendo o redescubriendo más sustancias con efectos biológicos (antihipertensivos, hipocolesterolemiantes, antioxidantes, relajantes, estimulantes, inmunomoduladores, etc.), más o menos validados científicamente, según los casos, y cuyo consumo va en aumento en las sociedades desarrolladas. Sin olvidar que muchos alimentos habituales contienen también aditivos alimentarios y ciertos niveles de contaminantes o impurezas, que igualmente se han descrito en algunos casos como responsables de ciertas respuestas inesperadas de los fármacos. Igualmente, el tabaco, aunque no sea un alimento, puede alterar la respuesta terapéutica de algunos medicamentos. En definitiva, el estudio y la evaluación de las interacciones entre alimentos y medicamentos (ya sean IAM o bien IMA) requiere un conocimiento completo de la composición de los alimentos, que va más allá de los componentes nutritivos.

## 6.1. Aminas biógenas

Las aminas biógenas son bases orgánicas de bajo peso molecular, que se encuentran en productos de origen animal, plantas o microorganismos como consecuencia de sus propios procesos metabólicos. Bajo esta definición se agrupan compuestos de estructura variada que tienen en común su origen biótico y la presencia de al menos un grupo amino. Atendiendo a su origen, las aminas biógenas presentes en los alimentos pueden clasificarse en<sup>(19)</sup>:

- Poliaminas, espermina y espermidina, cuya presencia en los alimentos se considera ubicua y no se han relacionado con la aparición de efectos adversos.
- Monoaminas y diaminas, cuya acumulación en alimentos deriva de la actividad aa Descarboxilasa de origen microbiano, incluyéndose en este grupo histamina, tiramina, β-feniletilamina, triptamina, putrescina y cadaverina, resultantes de la descarboxilación de sus correspondientes aa precursores.

El estudio de las aminas biógenas en los alimentos surgió indudablemente de la identificación de la histamina como agente etiológico de la intoxicación histamínica, pero también del conocimiento de su interacción con medicamentos IMAO, popularmente conocida como “síndrome del queso”, y que se caracteriza por elevaciones importantes y potencialmente mortales de la PA (crisis hipertensivas). La gravedad de las consecuencias de la interacción entre los medicamentos IMAO clásicos y las aminas biógenas de los alimentos llevó a la estricta recomendación de eliminar de la dieta de los pacientes bajo tratamiento con IMAO una larga lista de alimentos susceptibles de contener tiramina y otras aminas biógenas<sup>(5,20)</sup>. La **Tabla 3** clasifica los alimentos en “permitidos” y “a evitar” en función del contenido de las dos aminas biógenas

que con más frecuencia se encuentran en alimentos y que son las principales responsables de la interacción con algunos medicamentos.

Los medicamentos IMAO, indicados para el tratamiento de la depresión y la enfermedad de Parkinson, inhiben, como su propio nombre indica, el enzima mono-amino-oxidasa (MAO), que es uno de los responsables de la metabolización de las aminas endógenas y exógenas (procedentes de la dieta). Su efectividad para la inhibición de este enzima es variable. Los fármacos IMAO tienen como objetivo concreto la inhibición del MAO cerebral, pero su administración por vía oral puede afectar a la actividad de este enzima en otras localizaciones, principalmente en el intestino y en el hígado, donde cataliza la oxidación de la tiramina y la histamina de origen dietético<sup>(13,18)</sup>. Los IMAO más antiguos no son selectivos e inhiben los dos isoenzimas de la MAO. Son medicamentos de efecto irreversible y de acción prolongada, ya que tras su uso la recuperación de la actividad MAO depende de la síntesis de nuevos enzimas. Como resultado de la irreversibilidad, los IMAO clásicos pueden continuar teniendo actividad durante dos o tres semanas después de su administración, con lo que la posibilidad de interaccionar con las aminas biógenas de los alimentos se mantiene también. Para obtener el efecto antidepressivo es necesario inhibir el MAO-A y es precisamente por eso que los antidepressivos de aparición más reciente en el mercado, como la moclobemida, inhiben selectivamente este isoenzima. Estos IMAO-A selectivos se denominan también bajo el acrónimo IRMA (inhibidores reversibles de la mono-amino-oxidasa A). Actúan sin afectar prácticamente a la MAO-B, de modo que todavía queda disponible una vía metabólica para la metabolización de las aminas dietéticas. Por ello, se estima que la cantidad de tiramina necesaria para desencadenar crisis hipertensivas en

(5)

Mccabe-Sellers BJ, Staggs CC, Bogle L. Tyramine in food and monoamineoxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge. *J Food Compost Anal* 2006;19:S58-S65.

(13)

Boullata JJ, Armenti VT. *Handbook of drug-nutrient interactions*. Humana Press. New York, NY. 2010.

(19)

Vidal Carou MC, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML y col. *Biogenic Amines: Risk and control*, Cap 3. En: *Handbook of fermented meat and poultry*. Toldrá F (ed.) Blackwell Publishing, Ames, Iowa. 2007. pp: 455-468.

(20)

Veciana-Nogués MT, Vidal Carou MC. *Dieta baja en histamina*. Capítulo 45. En: *Nutrición y Dietética Clínica*. Salas-Salvador J (ed). Elsevier. Barcelona. 2008. p. 443-448.

Tabla 2. Interacciones entre fármacos y alimentos en general

Grupo farmacológico/ indicación	Fármaco	Alimento/dieta
Antipsicóticos (benzodiazepinas)	Clozapina, zuclopentixol, ziprasidona, fenotiazina, quazepam	Alimentos en general y, en especial, alimentos grasos
Antiepilépticos	Fenitoína, rufinamida	Dietas ricas en grasa y proteínas
Antiparkinsonianos	Levodopa	Alimentos ricos en proteínas
Antiarrítmicos	Lidocaína	Alimentos en general
	Propafenona	Alimentos en general
	Flecainida	Dieta rica en lácteos
	Propranolol	Dietas ricas en proteínas
Antihipertensivos	Nifedipino	Alimentos en general y, en especial, alimentos grasos
Antitrombóticos	Warfarina, acenocumarol	Alimentos ricos en vitamina K (hígado, brócoli)
Antihistamínicos	Ebastina	Alimentos en general
Antiulcerosos	Cimetidina	Alimentos en general
	Omeprazol, lanzoprazol, subcitrato de bismuto	Alimentos en general
Antieméticos	Ondansetrón	Alimentos en general
Antiespasmódicos	Propantelina	Alimentos en general
	Furosemida, bumetanida	Alimentos en general
Diuréticos	Espironolactona	Alimentos en general
Disfunción eréctil	Sildenafil	Alimentos en general
Antibióticos	Tetraciclinas	Alimentos en general y, en especial, los ricos en calcio (leche)
	Amoxicilina, ampicilina	Alimentos en general
	Penicilina, cefalexina	Leche
	Cefuroxima	Leche
	Acetato de eritromicina	Alimentos en general
	Ciprofloxacino, norfloxacino	Alimentos en general y, en especial, los ricos en calcio
Antituberculosos	Isoniazida	Alimentos en general
	Rifampicina, cicloserina, etambutol	Alimentos en general
Antileprosos	Clofazimina	Alimentos en general y, en especial, alimentos grasos
Antivirales	Entecavir	Alimentos en general
	Indinavir	Dietas ricas en grasa
	Nelfinavir, saquinavir, ritonavir, ganciclovir, darunavir	Alimentos en general y, en especial, alimentos grasos
Antimicóticos	Griseofulvina, posaconazol, itraconazol, ketokonazol	Alimentos en general y, en especial, alimentos grasos
Antiparasitarios	Atovacuona, praziquantel, albendazol, mefloquina	Alimentos en general y, en especial, alimentos grasos
Antineoplásicos	Mercaptopurina, metotrexato, melfalan, 5-fluorouracilo	Alimentos en general
	Mercaptopurina	Leche fresca o pasteurizada
	Metotrexato, estramustina	Leche
Inmunosupresores	Tacrólimus	Alimentos en general
	Sirólimus	Alimentos en general
Hipoglucemiantes	Metformina	Alimentos en general
Osteoporosis	Étidronato, alendronato, risedronato, clodronato	Alimentos en general y, en especial, los ricos en calcio
Antigotosos	Alopurinol	Dietas ricas en proteínas

aa: aminoácidos

Tipo de interacción y mecanismo	Efectos y observaciones
Farmacocinética: incremento de la solubilidad del fármaco	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad Alprazolam, diazepam y nitrazepam: no hay interacción
Farmacocinética: incremento de la solubilidad del fármaco	Incremento de la biodisponibilidad Carbamazepina, gabapentina, ácido valproico y fenitoína: no hay interacción
Farmacocinética: disminución de la absorción por competencia entre la levodopa y los aa por los transportadores intestinales	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: saturación del metabolismo hepático de primer paso por incremento del flujo sanguíneo esplácnico	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: saturación del metabolismo hepático por incremento del flujo esplácnico	Incremento de la biodisponibilidad en las personas metabolizadoras rápidas Sin efecto en las metabolizadoras lentas
Farmacocinética: incremento de la reabsorción renal del fármaco debido a una alcalinización de la orina	Incremento de la biodisponibilidad
-	Incremento de la biodisponibilidad No hay interacción con dietas ricas en glúcidos
Farmacocinética: incremento de la solubilidad del fármaco	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacodinámica: la vitamina K favorece la síntesis de los factores de coagulación	Disminución del efecto terapéutico
Farmacocinética: incremento de la solubilidad del fármaco	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Demora en la absorción del fármaco sin afectación de la acción terapéutica
-	Disminución del efecto terapéutico
-	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: saturación del metabolismo hepático por incremento del flujo esplácnico	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: formación de precipitados insolubles	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: se favorece la presencia de las formas no ionizadas (no absorbibles) del fármaco por modificación del pH gástrico	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: formación de precipitados insolubles	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad No hay interacción con eritromicina base
Farmacocinética: formación de precipitados insolubles	Disminución de la biodisponibilidad No hay interacción con enoxacino y ofloxacino
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: incremento de la solubilidad del fármaco	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad No hay interacción con dietas bajas en grasa
Farmacocinética	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad
Farmacocinética: incremento de la solubilidad del fármaco	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad No se observa el efecto con fluconazol
Farmacocinética	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad No se observa el efecto con metronidazol
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: degradación de la mercaptopurina por acción de la xantina oxidasa de la leche	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: formación de precipitados insolubles	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: absorción facilitada y cierta inhibición del metabolismo	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: disminución del aclaramiento renal	Incremento de la biodisponibilidad No hay interacción con dietas bajas en proteínas

**Tabla 3.** Clasificación de los alimentos en función del riesgo de interactuar con medicamentos por su contenido en histamina y tiramina

Alimento	Contenido mg/kg Histamina - Tiramina		Alimento	Contenido mg/kg Histamina - Tiramina	
<b>Pescado azul</b> Conservas: atún, sardina o caballa Semiconservas: anchoas o arenques 	ND-2.400 ND-1.500	ND-40 ND-88,5	<b>Pescado azul</b> Fresco: atún, sardina, caballa, boquerón 	ND-10	ND-2,25
<b>Cárnicos crudos curados</b> Chorizo, salchichón, salami, fuet, sobrasada 	ND-350	ND-1.550	<b>Pescado blanco</b> Fresco y congelado: merluza, bacalao 	ND-2	ND
<b>Cárnicos cocidos</b> Jamón York, mortadela, butifarra catalana 			<b>Carne</b> Fresca: vacuno, porcino 	ND-4	ND
<b>Quesos madurados</b> Manchego, Parmesano, Gouda, Emmental, Gruyère, Roquefort, Camembert 	ND-700	ND-4.200	<b>Cárnicos crudos curados</b> Jamón salado 	ND-10	ND-15
<b>Productos vegetales fermentados</b> Chucrut Derivados de soja Extractos de levadura 	ND-200 ND-2.300	ND-55 ND-878 50-3.000	<b>Cárnicos cocidos</b> Jamón York, mortadela, butifarra catalana 	ND-5	ND-10
<b>Bebidas alcohólicas</b> Vino tinto Vino blanco Vino espumoso Cerveza embotellada 	ND-13 ND-21 ND-6,3 ND-2	ND-7,5 ND-15,9 ND-2,7 ND-52	<b>Lácteos</b> Leche Yogur Queso fresco 	ND ND-13 ND-5	ND ND ND-1
			<b>Vegetales</b> Acelgas Tomate: fresco, salsa, zumo Espinacas Legumbres (lentejas, garbanzos y judías) 	ND-2 0,5-8 20-50 ND-10	0,5-2 0,5-3 ND-5 ND
			<b>Otros</b> Harina de trigo, arroz, etc. Setas y champiñones Aceitunas Zumos de fruta Chocolate 	ND-5 ND-1,8 ND-2 ND-1,5 ND-0,5	ND-0,5 ND ND-2 ND ND-8

ND: no definido.

pacientes tratados con IRMA es del orden de diez veces mayor de lo que sería si estuvieran tomando un IMAO clásico. En consecuencia, las restricciones dietéticas para los pacientes tratados con estos medicamentos tienen que ser menos exigentes que para los tratados con IMAO clásicos.

Como se puede observar en la [Tabla 4](#), además de los propios medicamentos IMAO, otros medicamentos con aplicaciones terapéuticas diversas tienen también capacidad de inhibir el MAO y por tanto de interactuar con las aminas de la dieta.

Además de las crisis hipertensivas derivadas de la interacción entre aminas e IMAO, otra interacción posible de estos compuestos, mucho menos conocida, es la que se deriva de la inhibición del di-amino-oxidasa (DAO), que es otro enzima (junto con el MAO) implicado en la metabolización de las aminas biógenas en el organismo, y en el caso del DAO particularmente importante en la metabolización intestinal de la histamina y las diaminas procedentes de los alimentos. La consecuencia de la interacción es la aparición de cuadros de intolerancia a la histamina, que cursan con síntomas muy variados, que incluyen cefaleas después de la ingesta de algunos alimentos, síntomas cutáneos análogos

**Tabla 4.** Medicamentos que inhiben el enzima MAO

Grupo farmacológico	Principio activo
Antidrepresivos IMAO (no selectivos)	Isocarboxazida, iproniazida, fenelzina, mebanazina, nialamida, pargilina, tranicpromina
Antidepresivos IRMA	Brofaromina, moclobemida, toloxatona
Antiparkinsonianos IMAO-B	Rasagilina, selegilina
Analgésicos	Meperidina
Antibióticos (no selectivos)	Linezolid
Antineoplásicos	Procarbazina
Antisépticos (no selectivos)	Furazolidona

IMAO: inhibidores de la mono-amino-oxidasa; IRMA: inhibidores reversibles de la mono-amino-oxidasa A.

a los de las alergias (sarpullidos, urticaria, edema e inflamación) y digestivos (náuseas, vómitos y diarreas), entre otros.

La posibilidad de que aparezca una intolerancia a la histamina por bloqueo farmacológico del DAO es relativamente importante, teniendo en cuenta que se ha descrito esta posibilidad para unos 90 medicamentos, algunos de ellos de uso común. Algunos autores han señalado que un 20% de la población consume algún tipo de fármaco con capacidad de inhibir el DAO y por tanto este dato aumenta notablemente el porcentaje de población expuesta a sufrir intolerancia a la histamina. En la **Tabla 5** se muestran algunos principios activos para los que se ha descrito esta capacidad y se puede observar que pertenecen a grupos terapéuticos muy distintos.

## 6.2. Componentes bioactivos de los alimentos

En los alimentos existen diversos compuestos que, aunque estrictamente no tienen valor nutricional, son importantes porque poseen actividad biológica. Dado que los medicamentos son también sustancias con acciones biológicas, no

es extraño que puedan presentarse interacciones entre ambas y que puedan darse efectos antagónicos, aditivos o incluso sinérgicos. La **Tabla 6** resume las interacciones descritas entre medicamentos y componentes bioactivos de los alimentos, considerados en sentido amplio. Algunas, la mayoría, de estas interacciones se producen a nivel de la metabolización de los fármacos y concretamente por afectación de los enzimas implicados en estos procesos.

Finalmente, es importante tener presente que, si bien ya existe bastante información sobre interacciones entre componentes bioactivos de los alimentos y medicamentos, son necesarios más estudios estructurados y sistemáticos, ya que se detectan en la literatura algunos datos contradictorios que será necesario contrastar.

Los compuestos indólicos presentes en las verduras de la familia de las **crucíferas** pueden actuar como inductores de los enzimas del citocromo P450, por lo que pueden reducir la eficacia terapéutica de fármacos que se metabolizan mayoritariamente por estos enzimas. Sin embargo, no siempre los componentes bioactivos presentes en los alimentos son inductores, sino que pueden actuar en sentido

(2)

Mariné A, Codony R, Godia O y col. *Manual de interacciones alimentos-medicamentos*. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona. 1986.

(6)

Montoro JB, Salgado A (coord.). *Interacciones fármacos-alimentos*. Novartis, Rubes Editorial. Barcelona. 1999.

(13)

Boullata JJ, Armenti VT. *Handbook of drug-nutrient interactions*. Humana Press. New York, NY. 2010.

(21)

Girenavar B, Jayaprakasha G, Patil BS. *Potent inhibition of human cytochrome P450 3A4, 2D6 and 2C9 isoenzymes by grapefruit juice and its furocoumarins*. *Food Chem Toxicol*. 2007;72(8):417-421.

**Tabla 5.** Medicamentos inhibidores del enzima DAO

Grupo farmacológico	Principio activo
Analgésicos	Metamizol
Antihistamínicos	Difenhidramina, cimetidina
Antiarrítmicos	Quinidina, propafenona
Antiasmáticos	Teofilina
Antibióticos	Ácido clavulánico, cefotiam, cefiroxina, cicloserina, cloroquina, framacetina, pentamicina
Antidepresivos	Amitriptilina
Antihipertensivos	Dihidralazina, verapamilo
Antihipotensores	Dobutamina
Antirreumáticos	Acemetacina
Antisépticos	Acriflavina
Antituberculosos	Isoniazida
Bronquiolíticos	Aminofilina
Diuréticos	Amilorida, furosemida
Mucolíticos	Acetilcisteína, ambroxol
Neurolepticos	Haloperidol
Procinéticos	Metoclopramida
Tranquilizantes	Diazepam
Relajantes musculares	Pancuronio

contrario, es decir, inhibiendo la actividad del citocromo P450, como es el caso de algunos componentes de tipo fenólico, siendo los más estudiados los del **pomelo**<sup>(2,6,13,21)</sup>. El zumo de esta fruta interacciona con numerosos medicamentos con el resultado de un aumento de su actividad farmacológica e incluso en algunos casos de su toxicidad. Los compuestos fenólicos del zumo de pomelo responsables de la interacción son las furanocumarinas, que son capaces de inhibir diversos isoenzimas del sistema microsómico hepático (citocromo P450) así como la glucoproteína P de los enterocitos de la pared intestinal, que es una proteína de membrana que actúa como una bomba de extracción devolviendo a la luz intestinal parte de los fármacos absorbidos. Esto implica un au-

mento de la concentración plasmática de numerosos medicamentos, entre los que destacan: antihipertensivos, bloqueadores de los canales de calcio, antihistamínicos, inmunosupresores, benzodiazepinas y estatinas. En nuestro entorno, el zumo de pomelo no es una bebida muy consumida. No obstante, y sobre todo como medida de precaución, se debería recomendar que no se consumiera este tipo de zumo en tratamientos con los fármacos citados.

Las isoflavonas de la **soja**, compuestos de tipo fenólico, también actúan como inhibidores de varios isoenzimas del citocromo P450, por lo que potencialmente pueden incrementar los efectos adversos de diversos fármacos, tal como se recoge también en la **Tabla 6**. Este es

un aspecto que debería considerarse sobre todo en mujeres que pueden estar tomando complementos alimenticios a base de soja como medida de prevención de la sintomatología propia de la menopausia.

Las interacciones de la **cafeína** de mayor relevancia clínica son principalmente de tipo farmacocinético, afectando alguna etapa del LADME. Sin embargo, es importante destacar que también ciertos medicamentos pueden aumentar los efectos de la cafeína. Así, numerosos fármacos con capacidad de inhibir la CYP1A2 pueden aumentar los efectos de la cafeína (por inhibición de su metabolismo) lo cual puede provocar manifestaciones clínicas adversas como temblores, náuseas o insomnio, que frecuentemente se confunden con efectos adversos de los propios fármacos. Es importante conocer el consumo de café del paciente y valorar si es aconsejable que durante el tratamiento farmacológico reduzca su consumo o lo sustituya por productos descafeinados<sup>(17)</sup>.

La **fibra alimentaria** interacciona con un número elevado de fármacos. El uso de fibra como coadyuvante del tratamiento de muchas enfermedades, como la DM, la hipercolesterolemia o el estreñimiento, hace necesario revisar en profundidad el papel de la fibra en la biodisponibilidad de muchos fármacos, porque los estudios realizados al respecto no son muy abundantes y tienen resultados variables, aunque la mayoría coinciden en asignar a la fibra un papel en la reducción de la absorción de muchos fármacos. Este efecto puede tener lugar tanto con la FI (o no fermentable) como con la FS (o fermentable).

Para la fibra se han descrito interacciones con efectos negativos con algunos fármacos (estatinas), mientras que con otros (hipoglucemiantes orales) se han descrito interacciones con efectos

tanto negativos como positivos. Si no se dispone de datos concluyentes sobre el efecto específico de cada fibra sobre cada fármaco, la recomendación es que la ingestión de la fibra se realice de forma separada a la toma del fármaco y así aprovechar con seguridad los efectos individuales beneficiosos de ambos.

Las interacciones del **regaliz** con medicamentos se pueden inscribir en el marco de las interacciones farmacodinámicas, ya que lo que se produce es una suma o un antagonismo de efectos. El componente activo es la glicirricina (ácido glicirricico, glicirricinato, ácido glicirretínico) que inhibe la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ -HSD), lo que provoca una activación exagerada de los receptores mineralcorticoides renales. El efecto de esta activación es una mayor reabsorción de sodio y una mayor excreción de potasio. Existen diversos trabajos en los que se ha evidenciado una HTA resistente a fármacos antihipertensivos que, finalmente, se pudo atribuir al consumo prolongado y excesivo de regaliz. Aunque se ha señalado que la HTA era uno de los efectos adversos del consumo excesivo de regaliz, cabe indicar que también se han descrito cuadros tóxicos en los que no se apreciaba HTA, aunque sí hipopotasemia e hipernatremia.

El regaliz interacciona, por ejemplo, con diuréticos como la hidroclorotiazida, la espironolactona o la furosemida, cuyo objetivo es aumentar la eliminación de sodio y reducir la natremia. El consumo elevado de regaliz junto con estos fármacos puede causar severas hiponatremias. Con otros fármacos como la insulina y los laxantes pueden aparecer descensos importantes de los niveles de potasio. En este sentido, son muy importantes los problemas que puede provocar el regaliz en el caso de los pacientes tratados con digoxina, ya que entre sus efectos secundarios se encuentra la hipopotasemia que puede verse potenciada por el consumo de regaliz.

(17)

Carillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(2):127-153.



Tabla 6. Interacciones de los fármacos con componentes bioactivos de los alimentos

Grupo terapéutico/indicación	Fármaco	Componente bioactivo/alimento
Analgésicos	Paracetamol	Cafeína (dosis bajas)
	Metadona	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Antiarítmicos	Amiodarona	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
	Propafenona	Cafeína
Antibióticos	Amoxicilina	Fibra: salvado de trigo
	Penicilina	Fibra: goma guar
	Eritromicina (todas las formas)	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
	Ciprofloxacino	Alimentos ricos en cafeína
	Levofloxacino	Zumo de naranja
Anticonceptivos orales	Etinilestradiol	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina	Fluoxetina, paroxetina, sertralina	Cafeína
	Sertralina	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Antieméticos	Ondansetrón	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Antiepilépticos	Carbamazepina	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
		Cafeína
	Ácido valproico	Fibra alimentaria tipo chitosán
Antihipertensivos	Nifedipino, felodipino, nisoldipino	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
	Nifedipino	Zumo de arándanos
Antihistamínicos	Terfenadina, fexofenadina	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Antimicóticos	Itraconazol	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Antiparasitarios	Praziquantel, albendazol	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Antipsicóticos (benzodiazepinas)	Clozapina	Alimentos ricos en cafeína
	Clozapina, haloperidol, olanzapina	Isoflavonas (soja)
	Quazepam, midazolam, triazolam	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Antitrombóticos	Warfarina	Isoflavonas (soja)
Antivirales	Saquinavir	Compuestos organosulfurados (ajo)
	Saquinavir, ritonavir	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Broncodilatadores	–	Compuestos organosulfurados (ajo)
Disfunción eréctil	Sildenafil	Cafeína
Diuréticos antihipertensivos	Diuréticos tiazídicos	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Glucocorticoides	Metilprednisona	Ácido glicirretínico (regaliz)
Hipnóticos	Zolpidem	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Hipoglucemiantes	Metformina	Alimentos ricos en cafeína
	Glibenclamida	Fibra tipo goma guar
	Clorpropamida	Fibra tipo goma guar
Hipolipemiantes	Lovastatina, sinvastatina	Compuestos organosulfurados (complementos de ajo)
	Lovastatina, sinvastatina	Fibra tipo plantago
	Lovastatina, sinvastatina, pravastatina	Furanocumarinas (zumo de pomelo)
Hipotiroideos	Levotiroxina	Esteroles vegetales
Inmunosupresores	Ciclosporina	Cafeína
	Ciclosporina, tacrólimus	Taninos (vino tinto)
		Furanocumarinas (zumo de pomelo)

Tipo de interacción y mecanismo	Efectos y observaciones
–	Potenciación del efecto analgésico
Farmacocinética: inhibición de isoenzimas del citocromo P450	Pequeña disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Incremento de la biodisponibilidad de la cafeína con riesgo de arritmias
Farmacocinética: retención del fármaco por la fibra	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: retención del fármaco por la fibra	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Incremento de la biodisponibilidad de la cafeína con riesgo de arritmias
Farmacocinética: inhibición de transportadores intestinales	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Aparición de efectos secundarios
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
–	No hay interacción con fenitofina
–	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: retención del fármaco por la fibra	Disminución de la absorción y la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
	No hay interacción con amlodipino
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 1A2 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición de algunos isoenzimas (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9) del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición de algunos isoenzimas (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9) del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Potenciación del efecto anticoagulante
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
	No hay interacción con indinavir
Farmacocinética: inducción de la glucoproteína-P y del isoenzima CYP3A4	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Potenciación del efecto broncodilatador
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacodinámica: el componente bioactivo provoca retención de sodio	Disminución del efecto antihipertensivo
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 1A2 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad y efecto antagonista de la cafeína
Farmacodinámica	
Farmacocinética	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética	Incremento de la biodisponibilidad
	No hay efecto con fibra tipo glucomanano
Farmacodinámica	Potenciación efecto hipoglucemiante
Farmacodinámica	Potenciación del efecto hipocolesterolemia
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
	No hay interacción con pravastatina
Farmacodinámica	Potenciación del efecto hipolipemiente
Farmacocinética: formación de precipitados insolubles	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: incremento del aclaramiento plasmático	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
	No hay efecto con zumo de naranja y zumo de arándanos

(22)

Hu Z, Yang X, Ho PC y col.  
Herb-drug interactions: a literature  
review. *Drugs*. 2005;65(9):1239-  
1282.

**Tabla 7.** Interacciones del alcohol con medicamentos

	Fármaco	Alimento
Analgésicos	Ácido acetilsalicílico	Bebidas de alta graduación (40°)
	Paracetamol	Ingesta aguda de alcohol
		Ingesta crónica de alcohol
	Morfina	Alcohol
Antibióticos	Tetraciclinas	Ingesta crónica de alcohol
Antituberculosos	Isoniazida, rifampicina	Alcohol
Antidepresivos tricíclicos	Imipramina	Alcohol
	Doxepina, clomipramina	Alcohol
Antieméticos	Metoclopramida	Alcohol
Antigotosos	Colchicina	Alcohol
Antipsicóticos (benzodiazepinas)	Olanzapina	Alcohol
	Benzodiazepinas en general	Ingesta aguda de alcohol
	Benzodiazepinas en general	Ingesta crónica de alcohol
	Benzodiazepinas en general	Alcohol
Hipnóticos	Clometiazol	Alcohol
Hipoglucemiantes	Metformina, glipizida	Alcohol

El regaliz también puede incrementar los efectos indeseables de algunos fármacos, como la prednisolona, la isocarboxácida, la fenelzina o la tranilcipromina. Igualmente, el regaliz puede disminuir el efecto de los anticonceptivos orales, y en el caso de anticoagulantes como la warfarina y la heparina, se ha apuntado un efecto sinérgico que puede implicar riesgo de sangrado. También se ha señalado este riesgo con el ácido acetilsalicílico<sup>(22)</sup>.

Los efectos del regaliz son reversibles, cuando cesa su consumo desaparecen los síntomas. Esto complica a menudo el diagnóstico correcto, porque es frecuente que al cabo de pocos días del ingreso en un hospital, el paciente aquejado de este problema empiece a resolver su cuadro clínico, debido a que su consumo de regaliz se reduce o elimina en el hospital. Por ello se recomienda realizar una historia dietética adecuada para confirmar un eventual consumo elevado de regaliz, siempre que se presente una hipopotasemia.

Tipo de interacción y mecanismo	Efectos
Farmacocinética: incremento de la absorción farmacodinámica	Incremento de la biodisponibilidad Incremento del riesgo de úlcera gástrica El efecto no se observa con bebidas de baja graduación (vino, cerveza)
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inducción del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad y potenciación de los efectos hepatotóxicos
Farmacodinámica	Potenciación del efecto sedante
Farmacocinética: inducción metabólica	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Potenciación efectos hepatotóxicos
Farmacocinética: inducción metabólica	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Potenciación del efecto sedante
Farmacodinámica	Potenciación del efecto sedante
Farmacocinética: incremento del aclaramiento renal	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Potenciación del efecto sedante
Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacocinética: inducción del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Potenciación del efecto sedante
Farmacocinética: incremento del aclaramiento renal	Incremento de la biodisponibilidad
Farmacodinámica	Potenciación del efecto hipoglucemiante

mia asociada a una hipernatremia, con o sin HTA. Igualmente, se debe sospechar cuando se trate de un paciente que presenta una HTA resistente al tratamiento farmacológico habitual. Actualmente, la legislación alimentaria de la UE, y por lo tanto de España, obliga a que en la relación de componentes de los alimentos figure la presencia de regaliz y su “principio activo”, ya que se ha demostrado que a partir de ciertos niveles puede incrementar la HTA e interferir con los tratamientos con antihipertensivos<sup>(22)</sup>.

### 6.3. Alcohol

El alcohol, o etanol, puede considerarse un nutriente porque aporta un valor calórico de 7 kcal/g, pero también un tóxico, por sus efectos adictivos y porque muchos aspectos de su metabolismo se rigen por principios comunes a la metabolización de otros tóxicos. El alcohol puede interferir en la eficacia y los efectos terapéuticos de los fármacos por múltiples mecanismos, tanto farmacocinéticos como farmacodi-

(2)

Mariné A, Codony R, Godia O y col. *Manual de interacciones alimentos-medicamentos*. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona. 1986.

(18)

Baxter K, Stockley. *Interacciones farmacológicas*, 3.ª ed. Pharma Editores. Barcelona. 2009.

(23)

Mataix J, Matas A. *Medicamentos xenobióticos y detoxificación. Interacciones de medicamentos con alimentos y alcohol*. Nutrición y alimentación 1. Nutrientes y alimentos. Mataix J (ed.). Océano/Ergon. Barcelona. 2009.

(24)

Ciraulo DA, Barnhill JG, Jaffe JH. *Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine in alcoholics and normal volunteers*. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;43:509-518.

(25)

Schaffer SD, Yoon S, Zadezensky I. *A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications*. *J Clin Nurs* 2009;18:1533-1540.

(26)

Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L y col. *The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine*. *Eur J Clin Pharm* 2006;62:1049-1053.

námicos (Tabla 7). Igualmente, algunos fármacos pueden modificar la cinética y los efectos del alcohol, ya sea provocando el denominado “efecto disulfiram o antabús” o potenciando la toxicidad del alcohol<sup>(2)</sup>.

Las interacciones farmacocinéticas provocadas por el alcohol implican cambios en la absorción, la distribución, la metabolización y, ocasionalmente, en la eliminación, modulando de manera muy importante la biodisponibilidad de algunos fármacos. Las interacciones a nivel de absorción dependen de la dosis de alcohol ingerida. Así, una ingesta moderada de alcohol puede favorecer la absorción de algunos fármacos, mientras que una ingesta excesiva disminuye su biodisponibilidad, al provocar la irritación o incluso la inflamación de la mucosa intestinal. A nivel de distribución, el consumo crónico de alcohol reduce los niveles plasmáticos de albúminas, afectando sensiblemente al transporte de algunos fármacos, lo que aumenta la cantidad de fármaco libre en sangre; en consecuencia, puede aparecer una potenciación de los efectos terapéuticos o incluso la aparición de los efectos secundarios. Todos los fármacos que se metabolizan mediante el SMH pueden ver alterada su metabolización por el efecto del alcohol, aunque tal efecto es también distinto en función de si es consumido de forma ocasional o de forma crónica o habitual. Una ingesta ocasional aguda se traduce en una menor metabolización de los fármacos, lo que da lugar a un efecto más prolongado y a un posible riesgo de toxicidad. Por el contrario, la metabolización de fármacos en los alcohólicos crónicos puede estar acelerada, sobre todo si el fármaco se ingiere en estado de abstinencia, debido a que el consumo crónico de alcohol ha provocado una inducción de los enzimas responsables de la metabolización de los xenobióticos en general y, por tanto, también de fármacos y del propio alcohol. En este último caso, la consecuencia es un

efecto terapéutico menos duradero, que puede hacer necesario repetir la dosificación en un periodo de tiempo inferior al recomendado para la población no bebedora<sup>(18,23)</sup>.

Las interacciones farmacodinámicas más importantes del alcohol son las que se producen a nivel del SNC, y pueden ser de tipo agonista, cuando el alcohol potencia los efectos depresores de fármacos sedantes como los antidepresivos o los analgésicos opiáceos, o bien de tipo antagonista, debido a que el alcohol antagoniza los efectos de fármacos estimulantes del SNC<sup>(24)</sup>.

## 6.4. Contaminantes y tabaco

La presencia de algunos contaminantes en los alimentos puede constituir por sí misma un problema de salud pública importante, pero, además, por ser sustancias activas pueden también interactuar con medicamentos. Algunos contaminantes, como por ejemplo las dioxinas o los hidrocarburos aromáticos policíclicos, son inductores enzimáticos y pueden actuar acelerando la metabolización de fármacos, haciendo que su efecto sea menos duradero. Es evidente que las pequeñas cantidades que puede haber de contaminantes en los alimentos aptos para el consumo no van a provocar un efecto directo e instantáneo, pero sí cabe plantear estas interacciones a largo plazo, ya que la exposición a este tipo de contaminantes puede, con el tiempo, dar lugar a respuestas diferentes frente a la misma dosis de fármaco en función precisamente del grado de exposición<sup>(25,26)</sup>.

El tabaco está asociado a numerosas interacciones con medicamentos. Las interacciones entre el tabaco y los medicamentos pueden ser de tipo farmacocinético o farmacodinámico. La mayoría son consecuencia de la inducción por parte de

los hidrocarburos aromáticos policíclicos del humo del tabaco de los enzimas metabolizadores de numerosos medicamentos. Esta inducción puede implicar que sea necesario ajustar la posología de algunos fármacos y, en la mayoría de los casos, esto se traduce en un aumento de dosis en los fumadores respecto a los no fumadores, para conseguir el mismo efecto terapéutico. La **Tabla 8** resume las principales interacciones descritas entre tabaco y fármacos.

Las interacciones farmacodinámicas del tabaco se deben a los efectos farmacológicos de la nicotina y, en especial, a sus acciones en el SNC y en el sistema CV. Estos efectos pueden interferir con la eficacia de determinados fármacos como benzodiazepinas, ciertos  $\beta$ -bloqueantes y la insulina, disminuyendo en la mayoría de los casos la respuesta terapéutica.

Por último, un aspecto importante a destacar en las interacciones tabaco-medicamentos, y que frecuentemente se obvia, son los efectos que se

pueden generar sobre la medicación de un paciente cuando éste deja de fumar, ya sea voluntariamente o por ingreso en un hospital. En algunos casos, los niveles séricos del fármaco (o fármacos) pueden cambiar y puede ser necesario un ajuste en la posología.

## 6.5. Plantas medicinales

El uso de remedios de origen vegetal es una costumbre arraigada en diversas culturas del mundo desde la antigüedad. En los últimos años, el consumo de plantas medicinales ha experimentado un notable incremento en la sociedad española debido a su supuesta eficacia como antidepresivos, antimicrobianos, antihipertensivos, hipolipemiantes, antiateroscleróticos, antifatiga y estimulantes inmunológicos, entre otros. No obstante, sobre todo, su uso se fundamenta en la percepción, muchas veces errónea, de la inocuidad de estos productos<sup>(22,27)</sup>.

(22)

Hu Z, Yang X, Ho PC y col. *Herb-drug interactions: a literature review. Drugs. 2005;65(9):1239-1282.*

(27)

Izzo AA, Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. Drugs 2009;69(13):1777-1798.*

**Tabla 8.** Interacciones entre tabaco y fármacos

Grupo farmacológico	Fármaco	Tipo de interacción y mecanismo	Efectos
Antiarrítmicos	Flecainida, propranolol	Farmacocinética: Inducción de algunas isoenzimas del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad en fumadores
Anticonceptivos orales	Etinilestradiol	-	Mayor riesgo de accidentes CV y tromboembólicos en fumadoras
Antidepresivos tricíclicos	Imipramina	Farmacocinética: Incremento del aclaramiento renal	Disminución de la biodisponibilidad en fumadores
Antipsicóticos	Clozapina, haloperidol, olanzapina, alprazolam, zolpidem	Farmacocinética: inducción de algunas isoenzimas del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad en fumadores No hay interacción con diazepam, quazepam y midazolam
Antitrombóticos	Warfarina	Farmacocinética: inducción de algunas isoenzimas del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad en fumadores
Broncodilatadores	Teofilina	Farmacocinética: inducción de algunas isoenzimas del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad en fumadores

CV: cardiovasculares.



(22)

Hu Z, Yang X, Ho PC y col. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs*. 2005;65(9):1239-1282.

(27)

Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs. *Drugs* 2009;69(13):1777-1798.



Aunque está poco reconocido, hay que tener en cuenta que las plantas medicinales pueden interactuar con los medicamentos denominados “convencionales”. Estas interacciones, al igual que las que se presentan entre dos o más fármacos, pueden producirse por mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos (Tabla 9). La relativamente poca información de la que se dispone sobre estas interacciones procede, básicamente, de estudios preclínicos o clínicos, o bien de la observación de casos aislados de pacientes que tomaban ambos productos concomitantemente. En la mayoría de los casos descritos, estas interacciones no dieron lugar a problemas graves para la salud y, en general, revirtieron los síntomas de la interacción con la supresión de la administración de la planta y/o del medicamento. Sin embargo, en algunos casos, las consecuencias han sido graves e incluso responsables de la muerte de los pacientes<sup>(22,27)</sup>.

El uso combinado de plantas medicinales y medicamentos puede alterar la eficacia del medicamento, pudiendo conducir a una sobreexposición al fármaco o bien a una pérdida de eficacia en el tratamiento. Se han identificado numerosos fármacos que pueden interactuar con plantas medicinales en humanos. La mayoría de las interacciones farmacocinéticas afectan al metabolismo de los fármacos, como resultado de la inhibición o inducción del sistema enzimático CYP450 y la glucoproteína P. A su vez, las interacciones farmacodinámicas entre las plantas medicinales y los fármacos pueden provocar efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos.

La gran mayoría de las interacciones descritas entre plantas medicinales y medicamentos se debe a la inducción del sistema enzimático CYP o/y de la glucoproteína P por parte de ciertos compuestos bioactivos de la planta, lo que

disminuye la biodisponibilidad del fármaco. Plantas como el hipérico, el ginseng, el ajo, el ginkgo, el regaliz o la equinácea, entre muchas otras, se relacionan con este tipo de interacciones farmacocinéticas, provocando niveles plasmáticos subterapéuticos de ciertos fármacos. En ocasiones, estas consecuencias pueden ser críticas, especialmente en fármacos con estrecho margen terapéutico. Este es el caso, por ejemplo, de la interacción entre la ciclosporina, un fármaco inmunosupresor administrado en pacientes trasplantados, y el extracto de hipérico, que puede conllevar el rechazo de un órgano trasplantado. Otra interacción clínicamente importante es la que sucede entre el hipérico y los fármacos antirretrovirales, ya que la disminución de la biodisponibilidad de los fármacos puede comportar el desarrollo de resistencias y/o el fracaso del tratamiento en pacientes con VIH. En ciertas ocasiones, la interacción farmacocinética entre plantas medicinales y medicamentos se da en el sentido contrario. Así, la administración de algunas plantas medicinales supone la inhibición de algún isoenzima CYP o de la glucoproteína P y, por tanto, el resultado es un aumento de la biodisponibilidad del fármaco coadministrado. Este es el caso de las interacciones entre los diuréticos tiazídicos y el ginkgo o entre el antihistamínico fexofenadina y el hipérico<sup>(22,27)</sup>.

Las interacciones farmacodinámicas entre plantas medicinales y medicamentos implican normalmente una potenciación del efecto del fármaco. Una interacción frecuente es la potenciación del efecto de los anticoagulantes orales con plantas con efectos como antiagregante plaquetario, como pueden ser el ajo, el hipérico, el dang gui, el ginkgo y el danshen, entre otras. Los casos clínicos en los que se ha producido este tipo de interacción están asociados a la aparición de hemorragias y hematomas, algunas de ellas de cierta gravedad. Otra

**Tabla 9.** Interacciones entre plantas medicinales y medicamentos

Planta medicinal/complemento alimenticio	Fármaco	Mecanismo y tipo de interacción	Efecto
Ajo-complemento alimenticio ( <i>Allium sativum</i> )	Saquinavir, ritonavir	Farmacocinética: inducción del isoenzima 3A4 del citocromo P450 y de la glucoproteína P	Disminución de la absorción y la biodisponibilidad
	Warfarina	Farmacodinámica	Potenciación del efecto anticoagulante
	Clorpropamida	Farmacodinámica	Potenciación del efecto hipoglucemiante
Cardo mariano ( <i>Silybum marianum</i> )	Indinavir	Farmacocinética: inducción del isoenzima 3A4 del citocromo P450 y de la glucoproteína P	Disminución de la biodisponibilidad
Dang gui ( <i>Angelica sinensis</i> )	Warfarina	Farmacodinámica	Potenciación del efecto anticoagulante
Danshen ( <i>Salvia miltiorrhiza</i> )	Warfarina	Farmacodinámica	Potenciación del efecto anticoagulante
Ginkgo ( <i>Ginkgo biloba</i> )	Ácido valproico, fenitoína, omeprazol, tolbutamida	Farmacocinética: inducción del isoenzima 2C19 del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad
	Diuréticos tiazídicos	Farmacocinética: inducción metabólica	Disminución de la biodisponibilidad
	Warfarina, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, rofecoxib	Farmacodinámica	Potenciación del efecto anticoagulante
Ginseng ( <i>Panax ginseng</i> )	Warfarina	Farmacocinética: inducción metabólica de varios isoenzimas del citocromo P450	Disminución de la absorción y la biodisponibilidad
	Fenelzina	Farmacodinámica	Potenciación de efectos farmacológicos
Hipérico o hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Amitriptilina, ciclosporina, digoxina, tacrólimus	Farmacocinética: inducción del isoenzima 3A4 del citocromo P450 y de la glucoproteína P	Disminución de la biodisponibilidad
	Alprazolam, atorvastatina, simvastatina, midazolam, imatinib, indinavir, irinotecán, verapamilo, ivabradina, quazepam	Farmacocinética: inducción del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad
	Teofilina, warfarina, metadona, nifedipino	Farmacocinética: inducción de isoenzimas del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad
	Anticonceptivos orales	Farmacocinética: inducción del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Sangrado intermenstrual
	Omeprazol	Farmacocinética: inducción del isoenzima 2C19 del citocromo P450	Disminución de la biodisponibilidad
	Talinol, fexofenadina	Farmacocinética: inducción de la glucoproteína P	Disminución de la biodisponibilidad
	Nefazodona, buspirona, bupropion, sertralina, paroxetina, eletriptan, venlafaxina	Farmacodinámica	Síndrome serotoninérgico
Huangqin ( <i>Scutellaria baicalensis</i> )	Irinotecán	Farmacocinética: inhibición metabólica	Incremento de los efectos adversos
Kava ( <i>Piper methysticum</i> )	Alprazolam	Farmacocinética: inhibición del isoenzima 3A4 del citocromo P450	Potenciación del efecto de sedación
	Levodopa	Farmacodinámica: actividad antagonista de la dopamina	Incremento de los periodos <i>off</i>
Piperina ( <i>Piper nigrum</i> )	Propranolol, teofilina	Farmacocinética: inhibición de isoenzimas del citocromo P450 y de la glucoproteína-P	Incremento de la absorción y la biodisponibilidad

interacción destacable es la que ocurre entre el extracto de hipérico y algunos antidepresivos o ansiolíticos, provocando síntomas relacionados con el síndrome serotoninérgico debido al efecto aditivo en la inhibición de la recaptación de serotonina.

El conocimiento de las interacciones entre plantas medicinales y medicamentos “convencionales” es limitado. Esto se explica en parte por factores como:

- La ausencia de estudios formales de interacciones. Son pocos los ensayos clínicos que se han llevado a cabo para valorar la eficacia de las plantas medicinales y sus posibles interacciones, y los datos que se conocen provienen en su mayoría de notificaciones y de publicaciones de casos aislados.

- La falta de incorporación sistemática de las plantas medicinales a los programas de farmacovigilancia.
- La falta de atención de los profesionales sanitarios respecto al consumo de estos productos.

Es importante destacar que, en ciertas ocasiones, los resultados publicados, derivados de estudios y casos clínicos, son contradictorios y que en otros todavía falta información sobre los mecanismos concretos por los que se explicarían las interacciones entre plantas y medicamentos. Ante la duda, para evitar la aparición de posibles interacciones, lo más prudente es desaconsejar el consumo de plantas medicinales junto con ciertos fármacos, sobre todo aquellos con un estrecho margen terapéutico.

#### Siglas utilizadas en este capítulo

**aa:** aminoácidos; **AGP n-3:** ácidos grasos poliinsaturados omega-3; **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **CV:** cardiovascular; **DAO:** di-amino-oxidasa; **DHF:** dihidrofolato; **DM:** diabetes mellitus; **FI:** fibra insoluble; **FS:** fibra soluble; **GI:** gastrointestinal; **HC:** hidratos de carbono; **HTA:** hipertensión arterial; **IAM:** interacciones alimento-medicamento; **IECA:** inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina-I; **IMA:** interacciones medicamento-alimento; **IMAO:** inhibidores de la mono-amino-oxidasa; **IRMA:** inhibidores reversibles de la mono-amino-oxidasa A; **LADME:** liberación, Absorción, Distribución, Metabolización y Eliminación; **MAO:** mono-amino-oxidasa; **ND:** no definido; **PA:** presión arterial; **SB:** sales biliares; **SIDA:** síndrome de inmunodeficiencia adquirida; **SMH:** sistema microsómico hepático; **SNC:** sistema nervioso central; **UE:** Unión Europea; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

