TIPOS DE INTERACCIONES ENTRE LOS ALIMENTOS Y LOS MEDICAMENTOS Y ESTUDIO DE LAS MÁS FRECUENTES EN LA FARMACIA COMUNITARIA

POR EL ACADÉMICO ELECTO

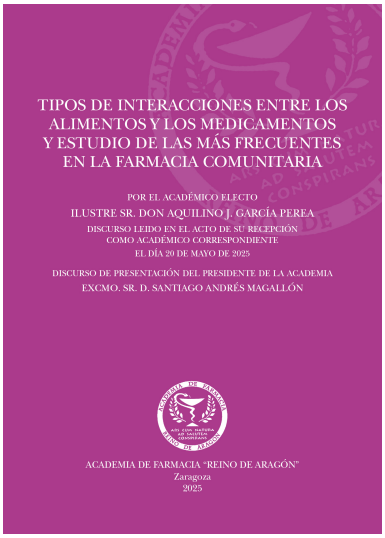
ILUSTRE SR. DON AQUILINO J. GARCÍA PEREA

DISCURSO LEIDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE
EL DÍA 20 DE MAYO DE 2025

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL PRESIDENTE DE LA ACADEMIA

EXCMO. SR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN

ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"
Zaragoza
2025



Edita:
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:
Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:
Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:
Z 782-2025

Sumario

Discurso de Presentación
Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón 5

Tipos de interacciones entre los alimentos y los medicamentos y estudio de las más frecuentes en la farmacia comunitaria
Ilustre Sr. Don Aquilino J. García Perea 9

INTRODUCCIÓN 11

A. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES ENTRE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS 17
Interacciones entre alimento medicamento (IAM) 17
Interacciones fisicoquímicas 18
Interacciones farmacocinéticas 19
Liberación 19
Absorción 19
Distribución 20
Metabolismo 20
Excrección 21
Interacciones farmacodinámicas 22
Interacciones entre medicamento alimento (IMA) 22

B. INTERACCIONES MÁS FRECUENTES 25
Interacciones de los alimentos con el acenocumarol 25
Interacciones de los alimentos con los IECA 26
Interacciones de los alimentos con la metformina 27
Interacciones de los alimentos con las estatinas 29
Interacciones de los alimentos con la levotiroxina sódica 31
Interacciones de los alimentos con los antibacterianos 31
Interacciones de los alimentos con los antagonistas del calcio 35

Interacciones de los alimentos con los diuréticos..... 36
Interacciones de los alimentos con los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)..... 37
Interacciones de los alimentos con los digitálicos..... 38
Interacciones de los medicamentos con la cafeína..... 39
Interacciones de los alimentos con el paracetamol..... 41
Interacciones de los alimentos con el ácido acetil salicílico..... 41
Interacciones de los alimentos con el metamizol..... 42
Ideas que tienen que quedar claras..... 43
El medicamento más problemático..... 43
El alimento más problemático..... 43
BIBLIOGRAFÍA..... 45

Discurso de Presentación

Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón

Presidente de la Academia de Farmacia Reino de Aragón

Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Presidentes y representantes de las Reales Academias de Farmacia españolas, de la Real de Medicina de Zaragoza, Colegios de Farmacéuticos de Zaragoza, Huesca y Teruel, Consejo de Colegios de Farmacéuticos, Colegios profesionales de Aragón,

Autoridades Civiles y Militares,

Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,

Señoras y Señores:

Es una gran satisfacción, tanto desde el punto de vista personal, como profesional, presentar al Ilustre Farmacéutico Dr. Aquilino García Perea en el solemne acto de su recepción académica; aunque ya es conocido en nuestra Academia, por haber pronunciado una extraordinaria conferencia en el cierre del curso 2024, titulada «Calidad de vida y bienestar nutricional de la población del Reino de Aragón».

El Dr. Aquilino García nació en Cuenca en 1957.

Es Ldo. en Farmacia y Dr. en Ciencias Farmacéuticas con la calificación de sobresaliente «cum Laude» por unanimidad.

Graduado en Nutrición Humana y Dietética.

Es Socio de Honor de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos.

Farmacéutico Especialista en Análisis Clínicos y Diplomado en Sanidad por la Escuela Nacional de Sanidad de Madrid.

Dentro del mundo colegial ha sido Tesorero, Vocal Nacional de Alimentación del Consejo General de Farmacéuticos de España durante 21 años y director de la revista científica «Panorama actual del medicamento». Actualmente es asesor del Comité Científico de la Vocalía de Alimentación del Consejo General de Farmacéuticos.

Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Nutrición, actualmente Tesorero, habiendo formado parte de numerosos Comités Científicos.

Fue profesor de la Universidad Internacional Isabel I de Castilla.

Dentro del Mundo Académico es:

Académico de Número de la Academia Española de Nutrición y Dietética y Académico de Honor de la misma Academia.

Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña.

Académico correspondiente de la Real Academia Europea de Doctores.

Ha publicado numerosos trabajos científicos sobre Nutrición y Dietética en importantes revistas científicas nacionales e internacionales.

Centenares de conferencias y comunicaciones impartidas en Congresos, cursos y jornadas Farmacéuticas Profesionales, tanto en el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España, como en la mayor parte de los Colegios de Farmacéuticos Provinciales. De la misma forma, ha participado en otras Instituciones Sanitarias y Académicas, en numerosos másteres, cursillos, seminarios y conferencias, sobre los temas antes mencionados de la nutrición y su influencia en las farmacoterapias.

Miembro de diez tribunales de Tesis Doctorales y de informes de evaluación.

En el ámbito familiar, no debemos olvidar el apoyo que el Dr. Aquilino García ha tenido de su esposa María Ángeles, también farmacéutica, que le ha dado dos hijos: Marian, que ha seguido los pasos de su Padre, ya que es farmacéutica y una gran asesora científica con amplísima repercusión en las redes sociales (por no usar el anglicismo), con más de ochocientos mil seguidores. Su otro hijo, Carlos, es arquitecto superior y trabaja en Estados Unidos.

Es por todos los méritos antes citados que, una vez leído su discurso reglamentario, solicito le sean entregados los atributos que le acrediten como Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» del Instituto de España.

Ilustre Sr. Dr. García Perea, estimado Aquilino, en nombre de nuestra Academia, mi más cordial enhorabuena, extensiva a tu familia, compañeros y amigos. Estoy seguro que tus conocimientos sobre las ciencias de la alimentación, junto con los expertos que ya pertenecen a nuestra Institución, contribuirán a elevar el prestigio de nuestra querida Academia de Farmacia.

Muchas gracias a todos por su atención.

He dicho.

Tipos de interacciones entre los alimentos y los medicamentos y estudio de las más frecuentes en la farmacia comunitaria

Ilustre Sr. Don Aquilino García Perea

Académico Correspondiente

INTRODUCCIÓN

Excelentísimo Señor presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón».

Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades académicas, colegiales, compañeros, señoras y señores.

Quiero que mis primeras palabras sean de gratitud sincera hacia el Excelentísimo señor presidente de esta docta Academia, Dr. Santiago Andrés, al señor secretario Dr. Ignacio Andrés y a todas las Señoras y Señores Académicos que han tenido a bien considerar que podía formar parte de tan insigne institución.

Quiero también dar las gracias a la presidenta del COF de Zaragoza, Raquel García y a su vicepresidenta, Pilar Labat, antigua Vocal Provincial de Alimentación de Zaragoza por su apoyo y afecto personal.

Quede constancia de mi reconocimiento a las personas y a las instituciones que me han acompañado y que me han hecho crecer profesionalmente a lo largo de los años. Sobre todo en mi actividad como Vocal Nacional de Alimentación del Consejo General de Farmacéuticos de España (CONGRAL), o en la Junta Directiva de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ), que han ocupado buena parte de mi tiempo como farmacéutico/nutricionista, y donde he desarrollado los trabajos por los que creo, hoy estoy aquí.

Son para mí también muy importantes profesionalmente, el presidente del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (CONGRAL), D. Jesús Aguilar, mis antiguos compañeros de la Asamblea y del Pleno del CONGRAL, los Vocales Nacionales de las distintas secciones de la profesión farmacéutica, especialmente mi predecesora Montserrat Rivero, todas las Juntas de Gobierno, Grupos de Trabajo y Comités

Científicos de la Vocalía Nacional de Alimentación que he dirigido como Vocal Nacional. También a todos los Vocales Provinciales de Farmacéuticos en la Alimentación con los que he coincidido en el tiempo. Especialmente valiosas han sido las aportaciones, hace tiempo, de Charo, María José Alonso, Francisco Casamayor, exvocal de Teruel y, en los últimos años, las de María Jesús Moreno, Fermín, Felipe, Blanca, Rebeca, María José, Loreto, Pasión, Cristina, Teresa, Paula, Ana, Rosa, Leticia, Elva, Pura, etc.

Quiero mostrar mi reconocimiento y muy especial afecto por el profesor Josep Tur, catedrático de fisiología de las Islas Baleares, coordinador también del libro de IAM y miembro de esta Academia.

Mi especial afecto también para la Dra. Carmen del Campo, que me ha sucedido en la Vocalía Nacional de Alimentación y es la tercera coordinadora, a su vez, del libro de Interacciones. Ellos dos han sido pilares robustos en los que me he apoyado en los últimos años de Vocal Nacional. Con Pep, Carmen y otros vocales del comité científico, hemos recorrido casi todos los Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España organizando cursos de alimentación/nutrición. A este Colegio de Zaragoza hemos venido dos veces, además de organizar las Jornadas Nacionales de Alimentación de 2018 en el Patio de la Infanta.

Con todos ellos, actuales y anteriores, quiero compartir esta distinción, pues buena parte de los trabajos realizados o dirigidos por mí no se hubieran podido desarrollar sin su ayuda.

Puedo afirmar, también con satisfacción, que la relación con todos los nombrados y con otros muchos que, por espacio no puedo nombrar, ha rebasado ampliamente el aspecto político-profesional para pasar al de amistad personal y familiar fuerte

Uno de los frutos más recientes de nuestros trabajos como Vocalía Nacional es el libro de «Interacciones entre alimentos y medicamentos», (IAM) un libro necesario que estaba por escribir y que sólo podían hacerlo, con el rigor suficiente, aquellos profesionales que aúnen en ellos los conocimientos de farmacología y de nutrición, como es el caso de nuestro grupo de vocales farmacéuticos / nutricionistas.

Estoy especialmente orgulloso de este libro. Nacido en el Consejo General y editado por Editorial Médica Iberoamericana, he tenido el honor de coordinarlo junto con los dos compañeros ya nombrados y es la base y fuente principal del discurso que expondré más adelante.

Agradezco el aprecio de los doctores Ventura, y Permanyer, miembros de esta Academia y presidentes de la Real Academia de Farmacia de Cataluña a la que también tengo la satisfacción de pertenecer.

Mi reconocimiento también a mis compañeros, los miembros de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ) y a sus presidentes que han contado conmigo, desde antiguo, para su equipo directivo, en especial al Dr. Salvador Zamora, a la Dra. Ascensión Marcos, a la Dra. Marcela González Gross, actual presidenta, trabajadora e inteligente y al Dr. Rafael Urrialde, con los que tanto he trabajado y sigo trabajando.

Ya en el terreno personal quisiera dar las gracias a mi familia, a mis padres, por ser como fueron y por lo que nos enseñaron. Y por supuesto gracias a mis hermanos, cuñados, sobrinos y amigos.

Y el agradecimiento más emocionado para mi mujer, María de los Ángeles, farmacéutica y compañera desde los tiempos de la Facultad en la Universidad Complutense. Mi dedicación a la nutrición y a la política profesional han sido la causa de muchas ausencias y de carga de trabajo adicional para ella. Gracias a mi hija Marián, a mi hijo Carlos, a mi yerno Javier, a mi nuera María, de Belchite, y a mis nietos Carlos, Carmen y Lola. Ellos me han ayudado a crecer como persona y sin ellos tampoco estaría hoy aquí.

Quede constancia de mi deuda de afecto y gratitud para todos los nombrados anteriormente, así como de otras muchas personas o instituciones que por espacio no puedo nombrar, pero que también han dejado huella en mi formación o en mi persona.

A lo largo de la exposición intentaré, de forma breve, abordar las interacciones entre los alimentos y los medicamentos, los conceptos necesarios para comprenderlas y describir las interacciones más relevantes y conocidas hasta ahora.

Los farmacéuticos somos por definición los técnicos de los medicamentos, pero por formación de grado y posgrado somos también técnicos en alimentación y nutrición.

Con estas premisas, podemos asegurar que no hay otro profesional de la salud como los farmacéuticos, que reúna los conocimientos suficientes para poder hablar con tanto rigor sobre las interacciones entre alimentos y medicamentos, o mejor aún, entre nutrientes y fármacos (1).

Los farmacéuticos observamos a diario cómo es costumbre de nuestros pacientes tomar los medicamentos juntamente con las comidas, por lo que continuamente ofrecemos consejos sobre qué medicamentos debemos unir o no a ellas (1).

Cuando la salud se altera o se pierde recurrimos a los fármacos para luchar contra la enfermedad, pero de forma simultánea el ser humano tiene que seguir alimentándose. Esto supone una confluencia en tiempo y vía de administración de los **nutrientes de los alimentos** y de los **principios activos de los medicamentos**. No olvidemos que ambos son **sustancias químicas** que pueden utilizar las mismas vías metabólicas, competir entre ellos en el organismo por los mismos receptores o los mismos vehículos que los trasportan, pudiendo crearse así las interacciones entre estos medicamentos y estos nutrientes.

Es fundamental que los pacientes salgan de la consulta del médico, o de la farmacia, conociendo exactamente cómo deben tomar el medicamento prescrito (2).

La gran pregunta es: ¿Cómo me lo tomo? En ese «cómo me lo tomo» deben ir incluidos varios epígrafes: dosis, cuántas veces al día, etc., pero también si tomarlo antes o después de comer, o si debo tomarlo con algún alimento específico, o evitar algún alimento para que el fármaco que me han prescrito obtenga el efecto deseado en tiempo y forma.

Aunque las interacciones entre alimentos y medicamentos no se detectan con tanta facilidad como las interacciones entre unos medicamentos y otros, su frecuencia es mucho mayor, al ser costumbre arraigada tomar los medicamentos juntamente con las comidas.

Hipócrates ya afirmaba en el siglo V Antes de Cristo «Que tu alimento sea tu medicamento y que tu medicamento sea tu alimento» (3) (4) (5).

¿Cuáles son las consecuencias de estas Interacciones? Generalmente la mayoría resultan leves y no suelen ser tomadas en consideración. Sin embargo, a veces, los efectos farmacológicos sí son apreciables y se hace incluso necesario reajustar la posología del medicamento para conseguir el efecto deseado.

En unos casos el alimento actuará como vehículo que haga más rápida la llegada del medicamento al órgano de destino, con un efecto beneficioso. En otras el alimento actuará como un obstáculo que le dificultará la llegada al fármaco, a veces como un muro infranqueable y otras como una pequeña piedra que habrá que rodear.

Las interacciones entre alimentos y medicamentos pueden considerarse como el resultado de las posibles interferencias entre los tres agentes presentes en cada ocasión que se aplica la farmacoterapia: **el medicamento, el nutriente y el paciente** (6) (7).

De qué factores depende?

Hay factores dependientes de los medicamentos:

Las formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, cápsulas, etc.) presentan más interacciones potenciales que las formas líquidas orales.

Entre las primeras, las formulaciones tipo «retard» o de «liberación prolongada», pueden ser más susceptibles de ocasionar interacciones por sus requerimientos del medio para poder liberar adecuadamente el principio activo, como sucede con las teofilinas «retard».

Los medicamentos que más interacciones pueden presentar son:

— Los que tienen un estrecho margen terapéutico, es decir que la dosis terapéutica es próxima a la dosis tóxica (definido como la proporción entre la Dosis Tóxica 50/Dosis Eficaz 50) o una curva dosis-respuesta de pendiente pronunciada (digoxina) (6).

— Los que necesitan mantener una determinada concentración plasmática (antibióticos).

— Los que requieren ajustar la dosis a las necesidades del paciente.

Otros Factores dependen de los alimentos:

La composición de la dieta, el contenido y proporción de grasas, proteínas e hidratos de carbono, o el volumen de líquido que se ingiere, son factores decisivos en las interacciones de los alimentos y los medicamentos, así con los horarios de la ingesta de alimentos en relación con la toma de medicamentos (7).

Hay también Factores dependientes del paciente:

La respuesta farmacológica puede variar en función de la edad, del género, de factores genéticos del paciente, de estados fisiológicos (embarazo, lactancia), de estados carenciales nutritivos, o de estados patológicos que afecten a la función renal o hepática, entre otros (7).

Según el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) (8), cada día es más conocida la influencia de los polimorfismos en diferentes genes que codifican la expresión de los transportadores de fármacos, o de las enzimas metabolizadoras, en particular de las isoenzimas del citocromo P450 (p. ej., CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6), que explican la variabilidad (7).

Poblaciones sensibles de sufrir Interacciones.

Población Geriátrica.

Población Pediátrica.

Personas con VIH.

Obesos.

Personas que se automedican.

Población extranjera (Etapas de ayuno en el Ramadán).

A. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES ENTRE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS

Tabla 1. *Tipos de interacciones entre alimentos y medicamentos (5).*

Alimento – Medicamento (IAM)	Medicamento – Alimento (IMA)
• Efectos inespecíficos provocados por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. • Efectos de un componente concreto del alimento. • Efectos derivados de un desequilibrio (aumento o disminución) significativo de algún componente de la dieta.	• Interacción directa entre un nutriente y el fármaco. • Efectos provocados por el fármaco en las funciones fisiológicas orgánicas.

INTERACCIONES ENTRE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS (IAM)

En las IAM, la alimentación en general, los alimentos, o sus componentes, naturales o adicionados, pueden hacer variar el comportamiento del medicamento (1).

Algunos autores denominan a este grupo «reacciones ex vivo» o «in vitro» ya que pueden tener lugar tanto en el lumen gastrointestinal como en el tubo de nutrición enteral (sonda nasogástrica, gastrostomía, yeyunostomía) (9).

Ejemplos:

Es curioso observar cómo influye hasta la forma de preparación de los alimentos en la acción de los medicamentos: El carbón vegetal

para preparar carnes a la brasa puede, al arder, originar la formación de sustancias llamadas benzopirenos, que tras volatilizarse se depositan sobre la carne. Estos benzopirenos influyen sobre el metabolismo de un gran número de fármacos como paracetamol, clozapina y teofilina, entre otros (4) (10) (11) (12) (13) (14.)

En las IAM la clasificación más lógica, de acuerdo con sus mecanismos de acción, es aquella que divide las interacciones en (15).

— Fisicoquímicas.

— Farmacocinéticas

— Farmacodinámicas.

Las Interacciones fisicoquímicas se deben a fenómenos de tipo fisicoquímico exclusivamente y, por tanto, se producen sin necesidad de que intervengan procesos fisiológicos del organismo.

El resultado de este tipo de interacciones es casi siempre una disminución en la cantidad de fármaco que se absorbe.

Son varios los mecanismos fisicoquímicos (6):

— **Formación de precipitados insolubles** con algún componente del alimento (cationes, proteínas, fosfatos, fitatos, taninos, fibra…) Es el caso de la interacción entre las tetraciclinas y la leche y los derivados lácteos con la formación de un precipitado insoluble y, por tanto, no absorbible entre el calcio y el fármaco. La leche reduce aproximadamente en un 50-60 % la concentración sérica de tetraciclina y oxitetraciclina. La doxiciclina no se ve tan influenciada por esta interacción (6).

— **Adsorción del medicamento** a un componente de la dieta o viceversa dando lugar a una disminución de la biodisponibilidad. Parece depender principalmente del contenido en fibra y pectina de la dieta (6).

— **Aumento de la solubilidad del fármaco** debido a algún componente de los alimentos como la grasa. Así las sales biliares pueden facilitar la disolución de medicamentos liposolubles y su absorción posterior, (16). como es el caso de la griseofulvina.

— **Modificaciones del pH gastrointestinal**. Según San Miguel, los problemas pueden derivarse de alteraciones en la estabilidad de los fármacos a pH ácido o de posibles variaciones en el grado de disociación que afectarán a fármacos o nutrientes que puedan absorberse en el estómago. Así, algunos medicamentos, tales como eritromicina base y penicilina G, pueden sufrir una degradación durante su paso por el estómago debido a alteraciones en el pH producidas por los alimentos (6).

— Interacciones basadas en **un mecanismo redox**. Un ejemplo es el efecto que pueden ejercer los alimentos ricos en vitamina C (ácido ascórbico) en la absorción del hierro, ya que este mineral solo se absorbe si se encuentra en estado de oxidación II. El ácido ascórbico, por su carácter reductor, puede facilitar la transformación del Fe3+ en Fe2+ favoreciendo, por tanto, su absorción (6).

En las **Interacciones farmacocinéticas** el alimento modifica la farmacocinética normal del medicamento, de forma que provoca una modificación de la concentración del fármaco en el organismo y, como consecuencia, en sus lugares de acción, que puede afectar a su actividad terapéutica, aumentándola o disminuyéndola, o simplemente retrasándola según los casos (6).

Suelen ser las más frecuentes y pueden producirse a lo largo de la secuencia de etapas que sigue el fármaco en el organismo de

— Liberación.

— Absorción.

— Distribución.

— Metabolismo.

— Excreción (17).

Liberación: La velocidad de disgregación del fármaco tras administración oral depende de diversos factores como la forma farmacéutica del medicamento, el pH, la motilidad intestinal y las secreciones gastrointestinales; que pueden afectarse por la presencia de alimentos (6) (11) (18).

Absorción: Los alimentos pueden modificar la velocidad de absorción y también la cantidad total de fármaco absorbido.

Si se retrasa la absorción por acción de los alimentos se va a producir también retraso en alcanzar la concentración máxima del fármaco en sangre y en el inicio del efecto farmacológico, lo que puede ser perjudicial si buscamos un efecto rápido del medicamento (5) (19).

El efecto terapéutico de los anticoagulantes se ha reducido en pacientes con una dieta rica en grasas, que causa una disminución en la biodisponibilidad de los anticoagulantes, bien por una disminución en la absorción, bien por un aumento del metabolismo (20).

Similares resultados se han notificado con dietas ricas en vegetales de la familia de las crucíferas (coles de Bruselas, coliflor, brócoli, remolacha, repollo, etc.) que contienen indoles. Estos compuestos presentan una importante capacidad para inducir el metabolismo oxidativo (cito-

cromo P450 1A2, o CYP1A2). Por todo ello se debe evitar la ingestión de cantidades abundantes de estos alimentos simultáneamente con anticoagulantes orales.

Distribución: Los fármacos se distribuyen en el organismo principalmente ligados a proteínas plasmáticas. Una situación de 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 estrecho margen terapéutico, pueden presentarse incluso riesgos de toxicidad. Por ello, hay que adaptar las pautas de dosificación en función del estado nutricional de la persona.

También se han descrito desplazamientos del fármaco de su unión a proteínas plasmáticas en casos de dietas hiperproteicas, por lo que es importante su seguimiento por profesionales sanitarios adecuados.

En ambos casos, el resultado de la interacción es un aumento de la actividad del fármaco, pues habrá mayor cantidad de fármaco libre, que es el que puede ejercer el efecto (6) .

En la práctica clínica, el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas no suele tener consecuencias clínicas a pesar de aumentar la fracción libre de fármaco.

Metabolismo: según Romero RM et al, el hígado es el órgano más importante en la metabolización de los fármacos, concretamente el sistema enzimático microsomal hepático (SMH). El citocromo P450 (CYP) es un sistema enzimático que constituye el principal catalizador de las reacciones de transformación de medicamentos. Está formado por varias familias y subfamilias de enzimas, de las cuales las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 son las responsables del metabolismo de la mayoría de los fármacos (12) (21).

Los procesos enzimáticos responsables del metabolismo de los fármacos pueden ser modificados por la alimentación (21).

Algunas vitaminas y otros nutrientes como los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGP-3, en dosis más elevadas que las requeridas desde un punto de vista nutricional) y compuestos bioactivos vegetales (indoles, fenoles), y ciertos aditivos alimentarios y contaminantes pueden provocar inducción o inhibición de enzimas del SMH con el consiguiente aumento en la metabolización de fármacos (menor duración del efecto terapéutico y riesgo de ineficacia (18).

El tipo de dieta puede influir en la dotación de enzimas metabólicas, lo que lo convierte en un factor de variabilidad individual frente

a la acción de los fármacos. Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones opuestas sobre la oxidación de los medicamentos: la dieta hiperproteica tiende a incrementar el metabolismo oxidativo vía CYP450. Por otro lado, la dieta rica en hidratos de carbono lo reducirá (22) (23) (24) (25).

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 enlentece (efecto farmacológico más sostenido y riesgo de sobredosificación, si no se modifican las pautas de administración).

Inducción enzimática.

La inducción enzimática provoca un aumento en la síntesis de la enzima. Los procesos de inducción enzimática más estudiados implican a las familias de enzimas CYP, UGT (uridinadifosfato-glucuronil transferasa) y GST (glutatión transferasa) (6) (12) (22).

El tipo de dieta puede influir en la dotación de enzimas metabólicos, lo que lo convierte en un factor de variabilidad individual frente a la acción de los fármacos. Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones opuestas sobre la oxidación de los medicamentos: la dieta hiperproteica tiende a incrementar el metabolismo vía oxidativo P-450. Por otro, la dieta rica en hidratos de carbono reduce el contenido de P-450 (22) (23) (24) (25).

Inhibición enzimática.

El proceso de inhibición puede ocasionar un aumento en la semivida del fármaco que en muchas ocasiones se asocia a un aumento de la actividad o incluso, a toxicidad (12).

La mayoría de los fármacos objeto de esta interacción sufren un metabolismo de primer paso por CYP3A4 en el intestino, (26) de lo que se deduce su falta de efecto en la farmacocinética de medicamentos administrados por vía intravenosa (24) (27).

La **eliminación** de fármacos ácidos aumenta al alcalinizar la orina y la eliminación de fármacos básicos al acidificarla. La influencia de los alimentos, en este sentido, depende de su capacidad para acidificar o alcalinizar la orina. Son las «cenizas del alimento» las que influyen en la acidez o basicidad de la orina.

Según Vidal, MC *et al.*, alimentos acidificantes (cenizas ácidas) son la carne, el pescado y marisco, los huevos, los quesos, cereales y derivados, los pasteles, las lentejas, las ciruelas y los arándanos.

Alimentos alcalinizantes (cenizas alcalinas) son la leche, las verduras y legumbres (todas excepto las lentejas) y las frutas (todas excepto ciruelas y arándanos).

Así, por ejemplo, una dieta hiperproteica produce una orina ácida, que aumenta la velocidad de excreción de fármacos catiónicos tales como la amitriptilina.

Las Interacciones farmacodinámicas son poco frecuentes, sin embargo, existen algunas interacciones relevantes muy frecuentes como es el caso de la sal con los antihipertensivos, cuya ingesta conjunta produce un aumento en la presión arterial sistólica y diastólica (28).

La interacción de este tipo más conocida es la que se da en dietas ricas en vitamina K, que pueden reducir el efecto de los anticoagulantes orales antivitamina K (29) (30).

Otra interacción farmacodinámica es la que se produce con los alimentos ricos en tiramina (embutidos, chocolate, queso, yogur, vino, cerveza, ahumados y en escabeche) que pueden provocar crisis hipertensivas en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (31).

También la vitamina E en dosis elevadas (>400 UI) y los AGP omega-3, contenidos en los aceites de pescado, pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes orales (5).

El regaliz (Glycyrrhiza glabra) o su extracto poseen acción mineralocorticoide que antagoniza el efecto de los diuréticos tiazídicos y puede producir toxicidad con fármacos digitálicos (6) (10) (31).

INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS (IMA)

Al contrario que en las anteriores, en las IMA, son los medicamentos los que pueden alterar el aprovechamiento de los nutrientes. Los medicamentos pueden modificar la absorción, utilización metabólica y eliminación de los nutrientes y así afectar al estado nutricional.

Es importante en tratamientos crónicos y en poblaciones malnutridas. Los pacientes polimedicados, o que siguen tratamientos crónicos, frecuentemente presentan deficiencias de uno o varios nutrientes.

Los grupos de riesgo más importantes de sufrir IMA son los pacientes ancianos, mujeres embarazadas, niños y adolescentes. En el caso de adolescentes, dado que su necesidad de nutrientes es mayor que en el adulto, las IMA tienen mayor potencial de ocasionar déficits nutricionales (32).

Ejemplos:

Una interacción destacada es la que provoca el metotrexato, que se emplea para enfermedades autoinmunes y para algunos tipos de cáncer, interacciona con el ácido fólico -necesario en el embarazo- ya que impiden la conversión del ácido fólico en su forma activa (13).

El déficit de carnitina ocurre en algunos pacientes que han seguido tratamientos crónicos con ácido valproico; ambos la carnitina y el ácido valproico son sustratos del transportador de carnitina/cationes orgánicos tipo 2 (OCTN2), que pertenece a la familia SLC (SLC22A) (33).

El uso crónico de inhibidores de la bomba de protones puede impedir la absorción intestinal de vitamina B12, calcio, zinc y magnesio, originando los déficits correspondientes (14).

B. INTERACCIONES MÁS FRECUENTES

En las siguientes páginas vamos a reseñar, de forma muy sencilla, algunas de las interacciones de los alimentos con los medicamentos más frecuentes que vemos en la Oficina de Farmacia. Y vamos a utilizar para ello las primeras infografías que, desde la Vocalía Nacional de Alimentación, se han preparado para que las puedan utilizar, de forma práctica, los farmacéuticos en sus farmacias. Por supuesto no están todas las interacciones existentes sino sólo, por cuestión de espacio y tiempo, las primeras en publicarse. Estas infografías a su vez están extraídas del libro de «Interacciones entre Alimentos y Medicamentos», de la Vocalía Nacional de Alimentación del Consejo General de Farmacéuticos de España. Doy por ello las gracias a todos los autores de las infografías y del libro.

Estas infografías han servido para poner en marcha una campaña dirigida a ciudadanos y profesionales con el fin de formar, informar y prevenir la aparición de posibles interacciones alimento-medicamento. Con este fin, a través del portal de la Organización Farmacéutica Colegial —farmacéuticos.com— y sus redes sociales, se han publicado quincenalmente nuevas infografías dirigidas a la población con recomendaciones, consejos farmacéuticos y fichas para profesionales, de los principios activos o grupos terapéuticos que presentan interacciones de relevancia.

ACENOCUMAROL (SINTROM)

ES un agente antitrombótico, antagonista de la vitamina K. El acenocumarol es un anticoagulante oral que inhibe la acción de la vitamina K sobre la gamma-carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico, localizadas en los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX, X

y así como de las proteínas anticoagulantes C y S y sin la cual no puede desencadenarse la coagulación sanguínea.

Se utiliza en el tratamiento y profilaxis de alteraciones tromboembólicas primarias y secundarias, como el tromboembolismo venoso, incluyendo embolia pulmonar, tromboembolismo asociado a síndrome antifosfolípido, tromboembolismo secundario asociado a fibrilación auricular, a infarto agudo de miocardio con riesgo incrementado de complicaciones tromboembólicas, a valvulopatía mitral reumática con aurícula izquierda dilatada, a prótesis valvular cardiaca biológica mitral y a prótesis valvulares cardiacas mecánicas (aórticas, mitrales o en miocardiopatía dilatada)

Las principales interacciones son con:

— Alimentos ricos en vitamina k tales como coles, brócoli, repollo, castañas, espinacas, acelgas y también mango, ajo y alcohol.

Consejo farmacéutico:

— Mantener una dieta equilibrada con composición estable diaria de alimentos ricos en vitamina K y así evitar oscilaciones del parámetro INR debidas a la dieta.

MUY IMPORTANTE: No se trata de eliminar el consumo de vitamina K, sino de mantener una dieta con una composición moderada y estable diaria de alimentos con esta vitamina y así evitar oscilaciones, debidas a la dieta, que influyan en la dosis del Sintrom.

— Moderar el consumo de mango y ajo por posible aumento del INR y para evitar la potenciación del efecto anticoagulante, respectivamente.

— Evitar el consumo de alcohol tanto en bebedores ocasionales (potenciación del efecto) como en bebedores crónicos (disminución del efecto) (17) (34) (35).

IECA

La hipertensión arterial (HTA) constituye la primera causa de mortalidad en la población general. A nivel mundial es la causante de la mitad de las defunciones por accidente cerebrovascular o cardiopatía. En los países desarrollados, el diagnóstico y tratamiento generalizado con hipertensivos de los pacientes con HTA, ha contribuido a reducir la mortalidad.

Los IECA (**enalapril, captopril, lisinopril**), mediante la inhibición competitiva de la angiotensina convertasa, reducen los niveles plasmá-

ticos y tisulares de angiotensina II, y por tanto su capacidad de activar los receptores AT1, que daría lugar a una potente vasoconstricción arteriovenosa, que incrementa las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial (36).

Se emplean principalmente para el tratamiento de la hipertensión (HTA), ya sea como tratamiento único o en combinación con otros hipotensores como diuréticos o bloqueantes de canales del calcio.

Reducen la morbilidad y prolongan la vida de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Preservan la función renal independiente del control de la tensión arterial y disminuyen la proteinuria tanto en pacientes diabéticos normotensos como hipertensos.

La administración de captopril junto con alimentos puede reducir y retrasar la absorción del fármaco. Esta interacción no parece ser clínicamente significativa, sin embargo puede considerarse la conveniencia de administrarlo en ayunas si no se alcanza un bien control.

Las principales interacciones las encontramos con el pomelo y los alimentos ricos en potasio; por ello se debe evitar la ingesta de pomelo durante el tratamiento con IECA ya que inhibe su metabolismo y aumenta considerablemente su biodisponibilidad y puede generar toxicidad.

Los IECA favorecen la retención de potasio por lo que se debe evitar la asociación con alimentos ricos en potasio como plátano, naranja, frutos secos y/o legumbres para evitar hiperpotasemia (37) (38).

El regaliz produce una inhibición de la 11-betahidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2, evitando la inactivación del cortisol a cortisona. Como resultado se producen efectos mineralocorticoides como hipertensión e hipopotasemia, lo que se opondría a los efectos beneficiosos de los antihipertensivos reduciendo su eficacia.

Consejo farmacéutico:

Administrar IECA preferiblemente en ayunas, o 1 h antes o 2 h después de las comidas (39) (40.)

METFORMINA

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.

El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia que crea diversas complicaciones en ojos, riñón, nervios, vasos sanguíneos y corazón.

La metformina es una biguanida con efecto antihiperglucemiante que disminuye la producción hepática de glucosa y su absorción intestinal a la vez que mejora la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periférica de la glucosa reduciendo la glucemia basal y posprandial.

Es el tratamiento de elección para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), solo o en combinación con otros antidiabéticos, ya sean por vía oral o subcutánea.

La administración conjunta de la metformina con alimentos reduce la concentración máxima de metformina en un 16% en comparación con el estado de ayuno. Además se observa una disminución del 39% en la concentración máxima con la ingestión de un desayuno hipercalórico, es decir, se evidenció un efecto en la absorción (41) (42).

La administración de metformina reduce la absorción de vitamina B12, por lo que se recomienda suplementar al paciente con esta vitamina (43) (44).

Se ha demostrado que los niveles de las vitaminas del grupo A, C y E se encuentran disminuidos en pacientes con DM2 debido al alto nivel de estrés oxidativo producido por el metabolismo de la glucosa, por lo que se recomienda incluir en la dieta alimentos ricos en estas vitaminas o suplementar (45) (46).

La fibra dietética es un nutriente que se incluye en todas las guías alimentarias para pacientes con DM2 por sus propiedades para ayudar a controlar la glucemia postprandial. No obstante, existe evidencia de que este nutriente disminuye la tasa de absorción de metformina, aunque incrementa la reducción de la glucemia postprandial.

Finalmente, la metformina afecta a la microbiota intestinal, que por una parte ayuda a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) lo cual es beneficioso, pero por otra parte aumenta la producción de E. coli, por lo que explicaría su efecto secundario más frecuente: las diarreas (47).

Aunque la administración de metformina con alimentos no modifica su grado de absorción, teniendo en cuenta los efectos gastrointestinales que la metformina puede ocasionar, se recomienda su toma con alimentos, para así reducir estos efectos adversos.

Consejo Farmacéutico:

1. Tomar la metformina junto con alimentos, o justo después de las comidas.

2. La suplementación con vitaminas A, C y E mejora los valores de glucosa en ayunas, por lo que se puede recomendar la suplementación en pacientes con DM2.

3. La administración de metformina disminuye la absorción de Vitamina B12, por lo que se recomienda suplementar al paciente con esta vitamina.

4. La espirulina potencia el efecto hipoglucemiante de la metformina, por lo que se podría plantear la administración conjunta como suplemento dietético.

5. Evitar o limitar el consumo de alcohol en tratamientos con metformina, ya que incrementa el riesgo de acidosis láctica.

6. El Plantago ovata mejora los niveles de glucemia, por lo que se podría tomar conjuntamente para mejorar el control glucémico (48) (49).

ESTATINAS

La dislipemia se define como la alteración de los niveles de lípidos plasmáticos, tanto del colesterol y sus fracciones, como de los triglicéridos, ya sea por exceso o por defecto (50).

Los niveles plasmáticos altos de colesterol se relacionan con un aumento de la incidencia de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Llevar una dieta adecuada y un estilo de vida saludable la primera medida que debemos poner en marcha, pero en algunos casos además es necesario un tratamiento farmacológico.

El colesterol, debido a su carácter hidrófobo, necesita la ayuda de proteínas para ser transportado a través del plasma, formando complejas macromoléculas denominadas lipoproteínas, y conocidas como LDL y HDL (51).

Las **LDL** o lipoproteínas de baja densidad, favorecen el depósito de colesterol en las arterias, formando placas de ateroma que las van estrechando hasta obstruirlas, ocasionando muerte por enfermedad cardiovascular coronaria. Así, uno de los objetivos en el manejo de la dislipemia consiste en la identificación y tratamiento de los individuos con alto c-LDL.

Las **HDL** o lipoproteínas de alta densidad, por el contrario, son las encargadas del transporte de los lípidos desde los tejidos y paredes arteriales hasta el hígado, donde se excreta por la bilis al intestino, y se termina por eliminar el exceso del colesterol en el organismo.

Existen numerosos tipos de fármacos hipolipemiantes siendo las estatinas el grupo de primera elección en la mayoría de los casos. Así la **simvastatina, atorvastatina, lovastatina,** etc., son agentes hipocolesterolemiantes e hipolipemiantes (52) (53).

Se utilizan para el tratamiento y profilaxis de la hipercolesterolemia. Son el tratamiento de elección para reducir las LDL y la mortalidad cardiovascular y, además, incrementan ligeramente las lipoproteínas de alta densidad (HDL) con disminución modesta de los triglicéridos.

Actúan inhibendo la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) que interviene en la síntesis del colesterol. Al reducirse la síntesis intracelular de colesterol, las células utilizan el colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminuyendo la concentración sanguínea de LDLcolesterol en sangre y disminuyendo la colesterolemia.

Las principales interacciones con alimentos de las estatinas se relacionan con su metabolismo a través del CYP450, por lo que pueden verse afectadas por las dietas hiperproteicas.

Respecto a la administración de estatinas con alimentos, se ha de tener presente que no todas tienen la misma respuesta. En la lovastatina, los alimentos provocan una mayor absorción, por lo que se recomienda su administración inmediatamente después de las comidas.

Sin embargo, en el caso de la simvastatina y atorvastatina, una comida con un contenido medio en grasa parece reducir su absorción, pero sin afectar a la efectividad hipolipemiante, por lo que se podría tomar con o sin alimentos (54).

Por el contrario, la **pravastatina** y **fluvastatina**, si ven reducida su biodisponibilidad en aproximadamente un 35 % respecto a la administración sin alimentos. Por eso se recomienda espaciar su administración respecto a las comidas al menos 4 horas (55).

Consejo Farmacéutico:

No se deben pautar suplementos de fibra a la hora de cenar a pacientes en tratamiento con lovastatina.

Las estatinas y los fibratos (si es una sola dosis) deben tomarse por la noche.

La única estatina que debe tomarse con los alimentos es la lovastatina, porque se absorbe mejor. La absorción del resto de las estatinas no se ve alterada con la dieta.

LEVOTIROXINA SÓDICA

La glándula tiroides es una glándula endocrina con forma de mariposa situada en la parte frontal del cuello, por debajo de la nuez.

El hipotiroidismo es una enfermedad en la que, por diversas causas, la cantidad de hormona tiroidea que llega al torrente sanguíneo es insuficiente. La causa más común es el hipotiroidismo primario, que se produce como consecuencia de una enfermedad tiroidea (56) (57).

La levotiroxina de sodio es el fármaco más común para el tratamiento del hipotiroidismo, por su similitud con la hormona producida por la glándula tiroides, llamada tiroxina o T4.

La levotiroxina exógena cumple el mismo efecto que la producida por el organismo en la glándula tiroidea. Tras su ingesta es transformada en su forma activa (T3) en la mayoría de los tejidos desarrollando sus efectos al unirse a distintos receptores.

La levotiroxina se toma tan solo una vez al día, puesto que permanece en el organismo por un largo periodo de tiempo y sus valores se mantienen estables.

Cualquier alimento ingerido juntamente con la levotiroxina, puesto que esta se absorbe casi exclusivamente en la parte superior del intestino delgado, provocará la reducción de su absorción y modificará la porción de fármaco activo.

Especialmente ocurre con alimentos ricos en fibra y la soja. Las proteínas de soja adsorben la levotiroxina, disminuyendo su porción libre. La fibra acelera el tránsito intestinal disminuyendo el tiempo de permanencia del fármaco y, por tanto, la cantidad absorbida (58) (59) (60) (61).

Consejo farmacéutico:

La toma de levotiroxina debe hacerse por la mañana, mínimo media hora antes de la ingesta de cualquier alimento o bebida. Debe tenerse especial precaución con alimentos ricos en fibra, como derivados integrales, fruta, verdura e incluso suplementos alimenticios, los cuales deberán espaciarse al menos una hora respecto a la levotiroxina.

El consumo de soja y sus derivados no está contraindicado, pero sí hay que mantener un tiempo prudencial de separación entre la toma de levotiroxina y su ingesta, como mínimo una hora.

Aquellos pacientes que toman complementos con calcio, hierro o cromo deben separarlos dos horas como mínimo de la toma de levotiroxina, ya que estos disminuyen su absorción (62) (63) (64) (65)(66) (67).

En caso de complementos con vitamina C, también debe separarse ya que, en este caso, provoca un aumento de la absorción y, por tanto, podría haber sobredosificación (68) (69).

En caso de nutrición enteral, además de seguir los consejos anteriores, se debe vigilar la cantidad de fármaco adsorbido en las sondas y buscar el material que minimice este efecto (70) (71) (72).

ANTIBACTERIANOS

La utilización de los antibióticos para el tratamiento de los cuadros infecciosos constituye, sin lugar a duda, uno de los mayores éxitos terapéuticos de todos los tiempos. En muchísimos casos han conseguido revertir situaciones con pronóstico muy grave.

Sin embargo, un indiscriminado e inadecuado uso de estos transforma sus potenciales beneficios en graves perjuicios para el propio individuo y para la sociedad, planteando un problema adicional, el de la resistencia bacteriana.

Los antibióticos son fármacos que precisan de una concentración plasmática mínima y sostenida en el organismo para ser efectivos. Por esa razón, hay que cuidar mucho que no haya interacciones con los alimentos que puedan alterar la biodisponibilidad de estos fármacos (73) (74).

Vamos a estudiar algunos de los más frecuentemente utilizados:

Penicilinas

Se pueden administrar con o sin alimentos, sin embargo, las concentraciones plasmáticas que se determinan son más altas cuando se administran con el estómago vacío.

Consejo Farmacéutico:

La absorción de la **amoxicilina** no parece alterarse al tomarla de forma conjunta con alimentos (75) por lo que puede tomarse con la comida o fuera de esta, aunque es conveniente su administración con-

junta a esta para evitar la irritación del tracto gastrointestinal, que este fármaco produce.

Por otra parte, se recomienda la administración de **ampicilina** 1 h antes o 2 h después de las comidas, ya que la ingesta de alimentos puede retrasar la absorción del fármaco.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas son agentes derivados de la cefalosporina C, un producto de fermentación del hongo Cephalosporium acremonium. La hidrólisis de la cefalosporina C produce el ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA). Las modificaciones subsecuentes de la cadena lateral han creado la familia de las cefalosporinas.

Consejo farmacéutico:

Alguna de ellas, como la **cefuroxima**, se recomienda tomarla con alimentos ya que mejoran ligeramente su absorción oral

Trimetoprim

El trimetoprim es un antibiótico bacteriostático derivado de la trimetoxibenzilpirimidina y de uso casi exclusivo en el tratamiento de infecciones urinarias.

El **trimetoprim** pertenece a un grupo de agentes quimioterapéuticos conocidos como inhibidores de la dihidrofolato reductasa. Suele presentarse en combinación con el sulfametoxazol, combinación que recibe el nombre de cotrimoxazol y que, en infecciones por organismos susceptibles, es una presentación superior a la sulfonamida sola.

En estudios preclínicos se ha observado la interacción de trimetoprim con alimentos y goma-guar, dando lugar a una reducción de la absorción del antibiótico y una disminución de los niveles plasmáticos.

Consejo farmacéutico:

Se recomienda espaciar la toma entre ambos, al menos 2 horas (76).

Macrólidos

Los macrólidos son antibióticos que además de su acción antibacteriana pueden presentar un cierto efecto antiinflamatorio por disminución de la actividad de las células inmunitarias y alteración de las células bacterianas.

Consejo farmacéutico:

La ingesta de alimentos afecta de forma diferente en la absorción de los distintos macrólidos. Los alimentos incrementan la absorción de **claritromicina** de liberación prolongada (77).

La **azitromicina** en cápsulas reduce su absorción a casi la mitad cuando se toma junto a alimentos, por lo que las recomendaciones indican administrarla en ayunas.

Hay que destacar también que el alcohol puede disminuir la absorción de la **eritromicina** un 27 %.

Quinolonas

Las quinolonas son un grupo de agentes quimioterapéuticos (agentes con actividad antimicrobiana con toxicidad selectiva) sintéticos, es decir, que no son producidos por microorganismos, a diferencia de los antibióticos. La mayor parte de las quinolonas usadas en la clínica son del grupo de las **fluorquinolonas** (o fluoroquinolonas), caracterizadas por tener un grupo fluoruro en el anillo central, normalmente en posición 6.

Son utilizados para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas entre las que se incluyen infecciones de las vías urinarias y respiratorias, del aparato genital y gastrointestinal, así como infecciones cutáneas, óseas y articulares (78).

Actualmente solo se comercializan: **ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.**

Se cree que el calcio que contienen la leche y el yogurt se combinan con el ciprofloxacino y el norfloxacino para producir quelatos insolubles. Se debe informar a los pacientes para que se abstengan de tomar estos productos lácteos en el intervalo de 1 a 2 h de la administración de los antibióticos para prevenir que se mezclen en el intestino.

Consejo farmacéutico:

Los productos lácteos reducen la biodisponibilidad del ciprofloxacino y el norfloxacino. Se debe informar a los pacientes que eviten tomar productos lácteos en el intervalo de 1 a 2 h tras la toma del antibiótico.

Tetraciclinas

Son antibióticos bacteriostáticos, es decir impiden el crecimiento y reproducción de la célula bacteriana, limitando en gran manera su

potencial patógeno. Actúan bloqueando la síntesis proteica bacteriana en las primeras fases de la elongación de síntesis de proteínas en la bacteria.

Las tetraciclinas presentan una fuerte afinidad por los iones de calcio. Los quelatos tetraciclinas/calcio formados son absorbidos mucho más lentamente en el tubo digestivo y, como consecuencia, las concentraciones séricas alcanzadas son mucho más bajas. Se trata de una de las interacciones más documentadas y con significación clínica, pudiendo reducirse las concentraciones plasmáticas de este antibiótico hasta un 80%, comprometiendo la actividad bacteriana del mismo.

Consejo farmacéutico:

No deben administrarse junto con la leche o sus derivados (yogurt, queso, etc.), recomendándose espaciar el máximo la ingestión de estos alimentos y la administración de tetraciclinas (79).

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos principalmente vasculares:

Derivados de la dihidropiridina: **amlodipino, barnidipino, clevidipino, felodipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino.**

Derivados de fenilalquilamina: **verapamilo**

Derivados de benzotiazepina: **diltiazem**

Son antihipertensivos que actúan impidiendo la entrada de calcio en las células y que presentan especial afinidad por los canales de calcio presentes en el músculo liso vascular produciendo efecto vasodilatador arteriolar (36) (80) (81).

La principal interacción se produce con el pomelo, al incrementar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (hasta el 300% en el caso del **felodipino**) y por tanto su toxicidad.

El aumento de biodisponibilidad que produce el pomelo es menos acusado cuando el fármaco administrado es **Nifedipino**. En este caso la biodisponibilidad aumentó en un 134% respecto al grupo que consumía agua (7).

El hipérico o hierba de San Juan induce el metabolismo a través del CYP3A4 y dado que los antagonistas del calcio son sustratos de esta encima podría producirse una disminución de sus efectos terapéuticos.

Consejo farmacéutico:

1. Administrar siempre estos fármacos con agua, evitando los zumos de cítricos, especialmente el de pomelo.

2. En el caso del **nimodipino** administrarse sin alimentos, al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

3. En el caso del **diltiazem** se debe administrar antes de las comidas

DIURÉTICOS

Diuréticos de techo bajo – tiazidas: **hidroclorotiazida, altizida**.

Diuréticos de techo bajo excluyendo tiazidas: **clortalidona, indapamida, xipamida.**

Diuréticos de techo alto: **bumetanida, furosemida, torasemida.**

Antagonistas de la aldosterona y otros agentes ahorradores de potasio: **amilorida, eplerenona, espironolactona, triamtereno**.

Otros diuréticos: **tolvaptan**.

Bloquean el cotransporte de Na-Cl en el túbulo contorneado distal de la nefrona. Dificultan la reabsorción de sodio por lo que favorecen la eliminación de agua y la disminución de la volemia. Pueden modificar los niveles de potasio y magnesio en sangre por lo que estos valores deben vigilarse.

Se consideran el tratamiento de primera línea en la hipertensión, pues han demostrado un efecto beneficioso sobre la morbilidad de origen cardiovascular (36).

Los diuréticos de techo alto (o de asa): son los más potentes. Actúan sobre la rama ascendente del asa de Henle, inhibiendo al cotransportador de sodio, potasio y cloruro desde el túbulo renal hasta el tejido intersticial (reabsorción tubular).

Diuréticos de techo bajo tiazídicos: tienen un efecto más moderado. Impiden la reabsorción de sodio y cloruro, con pérdidas de potasio intensas. Tienen efectos vasodilatadores directos.

Los diuréticos ahorradores de potasio: actúan a nivel del túbulo distal de la nefrona.

Consejo Farmacéutico:

Evitar la asociación de diuréticos tiazídicos y ahorradores de potasio con regaliz porque puede contrarrestar el efecto antihipertensivo y el riesgo de desarrollo de hipocalemia.

Evitar el consumo de alcohol porque potencia la hipotensión ortostática.

Los alimentos con elevado contenido en potasio (frutas, verduras y legumbres) debe evitarse durante la toma de diuréticos ahorradores de potasio por una posible hiperpotasemia por efecto sumatorio.

Los diuréticos del asa deben administrarse sin alimentos porque se reduce su absorción y, por tanto, su efecto diurético.

Evitar el consumo de hipérico o hierba de San Juan con **eplerenona** porque la inducción enzimática disminuirá los niveles del fármaco.

Se recomienda administrar los diuréticos preferiblemente en ayunas, 1 h antes o 2 h después de las comidas (80) (81).

Recomendación dietética: La industria alimentaria emplea con asiduidad esta raíz por lo que se debe evitar los siguientes alimentos por ser susceptibles de contener regaliz: bombones de chocolate, gomas de mascar y cerveza entre otros. Se desaconseja también la combinación con medicamentos o productos sanitarios indicados para casos de irritación bucofaríngea que puedan contener regaliz en su composición.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

Son antidepresivos:

Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas: **amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, trimipramina.**

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: **citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.**

Son antidepresivos, inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas.

La monoaminooxidasa (MAO) es una enzima fisiológica existente en dos formas funcionales, la A y la B. Ambas actúan sobre la dopamina, la tiramina y la triptamina; sin embargo, la isoforma A parece que tiene una mayor afinidad por la noradrenalina y la serotonina, mientras que la B, presenta mayor selectividad sobre la feniletilamina y la bencilamina (12).

Los antidepresivos IMAO actúan bloqueando la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) por la membrana neuronal. Esto incrementa la concentración de estas monoaminas en la hendidura

sináptica, lo que a su vez aumenta la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica en el SNC.

Los IMAO se utilizan principalmente en terapéutica para el tratamiento de la depresión mental, así como para el alivio de los síntomas de estados depresivos mayores, la enfermedad bipolar de tipo depresivo, distimia y depresiones atípicas.

La principal limitación de uso clínico de los IMAO son las interacciones que se producen con otros fármacos y con determinados alimentos. La «**reacción al queso**» y cuyo desencadenante principal es la amina bioactiva de la tiramina.

La **tiramina** es una amina vasoactiva presente en un gran número de alimentos. De forma general, cuando ingerimos alimentos ricos en tiramina, esta se metaboliza a través de la enzima MAO-A a nivel intestinal y, posteriormente, en el hígado. Este proceso de metabolización permite destruir el exceso de tiramina que se podría llegar a absorber. Posteriormente, la pequeña cantidad de tiramina que no se ha metabolizado, es absorbida a través del sistema circulatorio, acabando su biotransformación en las neuronas noradrenérgicas. Durante la sinapsis, el exceso de NA también es destruido a través de la MAO-A (82).

Por tanto, las principales interacciones se producen con aquellos alimentos ricos en tiramina, como son los quesos curados, las carnes, la cerveza de barril, los productos ricos en soja y algunos extractos de levadura.

Consejo farmacéutico:

Por lo general, los productos cárnicos «secos» tienen niveles muy bajos de tiramina por lo que se consideran seguros.

Los quesos de larga maduración (tipo curado) son los que presentan niveles elevados de tiramina, por lo que los quesos «sin envejecer» y el yogur siempre se consideran alternativas más seguras (83) (84).

DIGITÁLICOS

Las propiedades de los digitálicos se deben a los glicósidos cardiacos siendo los más utilizados la digoxitoxina (Digitales purpurea) y la digoxina (Digitalis Lanata).

Son gentes Cardiotónicos, inhibidores de la ATPasa Na+/K+ dependiente.

La **digoxina** es uno de los fármacos más ampliamente utilizados en el ambiente cardiovascular sobre todo en la insuficiencia cardiaca y en las taquiarritmias de origen auricular.

Los digitálicos son fármacos que trabajan aumentando la contractilidad del miocardio. Aumentan la fuerza de la contracción del mismo (actividad inotrópica positiva) a través de la inhibición de la ATPasa Na+/K+ dependiente. Disminuyen la frecuencia cardiaca por estimulación vagal. Antiarrítmicos, principalmente a nivel auricular, por reducción de la conductividad cardiaca (85).

Los glucósidos digitálicos están indicados para la insuficiencia cardiaca congestiva crónica, la insuficiencia cardiaca asociada a fibrilación auricular y también para el tratamiento de arritmias supraventriculares. El fármaco utilizado es la digoxina (86).

Los digitálicos son fármacos con estrecho margen terapéutico, es decir, fármacos que tienen una ventana de concentración plasmática sostenida. Debido a esta característica, serán más susceptibles de evidenciar las influencias de los alimentos sobre ellos:

— Alimentos ricos en fibra. Verduras, legumbres, frutas, cereales (87).

— Regaliz y derivados (suplementos dietéticos, edulcorantes) (88).

— Alimentos ricos en flavonoides. Tales como té, cacao, brócoli, arándanos, uvas, etc (6).

Consejo farmacéutico:

No tomar digitálicos en las horas de las comidas y si se hiciera dentro de estas, realizar dichas comidas con alimentos bajos en fibra, ya que se produciría una disminución del efecto de los digitálicos.

Evitar tomar Regaliz o derivados de su extracto, tales como suplementos dietéticos o edulcorantes a base de glicirricina, que provocarían un aumento de la actividad de los digitálicos.

Moderar el consumo de alimentos ricos en flavonoides para evitar el aumento de biodisponibilidad de los digitálicos (89) (90).

LA CAFEÍNA

La cafeína (1,3,7-trimetilxantina), es un antioxidante alcaloide , sólido cristalino, blanco y de sabor amargo, que pertenece a un grupo de principios activos alcaloídicos de origen natural derivados de la purina denominado **xantinas, metilxantinas o bases xánticas** (91).

El café es la forma más común de consumo de cafeína, aunque se incluye también en el te, chocolate y bebidas carbonatadas de cola.

El citocromo P450 (y en concreto la isoenzima CYP1A2) participa en el metabolismo de la cafeína, así como de varios fármacos. Esto tiene relevantes implicaciones clínicas, ya que la inhibición del metabolismo de los fármacos que se metabolizan o se unen a la misma enzima, puede dar lugar a interacciones que pueden ser clínicamente significativas.

La cafeína tiene acción estimulante del SNC, (16) que produce una disminución de la sensación de fatiga, incrementa el estado de alerta, aumenta el rendimiento incluso tras privación del sueño, incrementa la concentración, velocidad y claridad de pensamiento, al tiempo que mejora la coordinación corporal.

La cafeína provoca un aumento tanto de la frecuencia como de la fuerza contráctil del corazón, (10) (18) produciéndose un incremento temporal de la tensión arterial.

La cafeína también tiene acción broncodilatadora, provoca aumento de la diuresis, incrementa la secreción gástrica, disminuye la presión del esfínter esofágico inferior y estimula las contracciones de la vesícula biliar (3).

La cafeína retrasa la sensación de fatiga en los ejercicios de resistencia y mejora el rendimiento en los de alta intensidad y corta duración (22).

Su relevancia clínica dependerá del margen terapéutico de los medicamentos, la cantidad de cafeína (como también el creciente consumo de bebidas energizantes) y las condiciones particulares del paciente.

El consumo de cafeína junto con **benzodiazepinas** puede producir un retraso del efecto ansiolítico de estas debido al incremento de la excitabilidad e hiperactividad producidas por la cafeína, que incrementa la vigilia y la alerta (92), por lo que se debe evitar la ingesta de cafeína cuando se esté siguiendo un tratamiento con benzodiazepinas.

La toma conjunta **clozapina** y cafeína puede crear riesgo de aparición manifestaciones clínicas de toxicidad leves (93) (94).

Los datos clínicos existentes confirman que la ingesta de cafeína en pacientes epilépticos produce un aumento de la frecuencia de las convulsiones, pudiéndose concluir que los pacientes epilépticos deben limitar su ingesta diaria de cafeína.

La cafeína potencia la analgesia del **paracetamol** (95).

También existen interacciones de los fármacos sobre la cafeína que pueden potenciar o disminuir sus efectos.

Los **anticonceptivos orales** y el **ciprofloxacino** inhiben el metabolismo de la cafeína y potenciación de sus efectos (96).

Consejo farmacéutico:

Debido a la popularidad de la cafeína, es importante conocer e identificar estas interacciones expuestas y ser conscientes de los riesgos potenciales que implican.

A menos que haya quedado debidamente demostrada la falta de interacción con un fármaco en particular, el consumo de alimentos y bebidas que contengan cafeína debe restringirse según corresponda (97).

PARACETAMOL

El paracetamol tiene acción analgésica y antipirética. Es uno de los fármacos más utilizados y se considera de elección para los estados de dolor leve a moderado (98) (99) (100) (101) (102).

La toma concomitante de paracetamol con alimentos retrasa su absorción debido a que disminuye la motilidad y el tiempo de tránsito gastrointestinal. Cuando se precise una analgesia rápida, su toma debe ser alejada de las comidas, sobre todo si esta es rica en carbohidratos.

Las dietas hiperproteicas (más de 2 g de proteínas/kg peso corporal/día), al igual que otras dietas ricas en grasas, retrasan el vaciado gástrico por lo que enlentecen y disminuyen la absorción del paracetamol y su efecto farmacológico (101).

Las dietas hipoproteicas, por su parte, reducen la eliminación de algunos fármacos al disminuir el flujo renal. Y, en contra de lo que cabría esperar, aumentan la hepatotoxicidad de este (99).

Consejo farmacéutico:

Si queremos un efecto rápido: En ayunas.

Si queremos un efecto crónico: Con alimentos (103).

ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

Los fármacos analgésicos son uno de los grupos terapéuticos más ampliamente utilizados. Se deben emplear a dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible en procesos agudos y a dosis mínima necesaria en crónicos.

Los salicilatos, de forma general, pueden ocasionar: (18).

— Acción hipoglucemiante, siendo el principal mecanismo la alteración de la homeostasis de la glucosa.

— Déficit de vitamina K, debido al aumento de la forma inactiva en el hígado.

Según la American Asociation of Pediatrics, el ácido acetilsalicílico puede producir:

— Interferencias con el almacenamiento de la vitamina C.

— Pérdida de hierro debida a sangrados en el tracto digestivo.

Los **ácidos grasos omega-3** contenidos en los aceites de pescado pueden provocar una interacción farmacodinámica que aumenta sus efectos anticoagulantes.

Una **dieta acidificante** (aquella rica en productos de origen animal y cereales) incrementa la reabsorción renal de fármacos ácidos como éste. Por el contrario, una dieta alcalinizante (abundante en frutas, verduras y lácteos) favorece su eliminación.

La **cafeína** aumenta la biodisponibilidad, la velocidad de absorción y los niveles plasmáticos del ácido acetilsalicílico y salicilatos, por lo que puede recurrirse a su administración conjunta para conseguir el efecto analgésico de manera más rápida y eficaz.

Consejo Farmacéutico:

La toma conjunta de ácido acetilsalicílico con alimentos disminuye su potencial ulcerogénico, por lo que se recomienda administrarlo con las comidas o, al menos, ingerirlo junto con un vaso de leche, evitando tomarlo con el estómago vacío (102) (103).

METAMIZOL

Es un profármaco con actividad analgésica, antipirética y, en cierto grado, espasmolítica. Debido a su menor actividad antinflamatoria origina menos efectos adversos sobre la mucosa gástrica.

Tras su administración oral es hidrolizado por los jugos gástricos generando su principal metabolito activo (4-MAA). Su metabolismo hepático está mediado fundamentalmente por enzimas del sistema del citocromo P450, destacando el CYP3A4 (104).

La ingesta de alimentos enlentece el vaciado gástrico, su velocidad de absorción e inicio del efecto, sin afectar a las concentraciones plasmáticas y el efecto final. Sin embargo, si se precisa de un inicio de acción farmacológico rápido, debe administrarse sin alimentos (105).

Consejo farmacéutico:

La toma de metamizol puede realizarse en presencia o ausencia de alimentos.

La toma conjunta de metamizol y alcohol puede potenciar los efectos de ambos (106) (103).

IDEAS QUE TIENEN QUE QUEDAR CLARAS

El medicamento más problemático

Los anticoagulantes orales (**sintrom**) con dietas ricas en vegetales de la familia de las crucíferas (coles de Bruselas, coliflor, brócoli, remolacha, repollo, etc.).

No hay que olvidar la **digoxina y los antibióticos**

El alimento más problemático

No es demasiado consumido en nuestra cultura, aunque en otras sí, pero la toma conjunta entre los medicamentos y el **pomelo o el zumo de pomelo** producen las interacciones más frecuentes y más estudiadas en los últimos tiempos, sin olvidar también el **regaliz y la soja.**

En el acto de la dispensación farmacéutica, el farmacéutico debe comprobar que el paciente entiende la información esencial sobre el producto entregado, las posibles contraindicaciones, los problemas relacionadas con su mal uso y también las interacciones con otros fármacos o con los alimentos que toma, ejerciendo como filtro para evitar posibles problemas de salud. Sirva este manual para conseguir este objetivo.

En una rama de la ciencia tan joven y cambiante, los hechos que se presentan en este trabajo están limitados por el nivel de conocimiento actual y por las limitaciones de los estudios revisados.

Las interacciones aquí expuestas son sólo una pequeña parte de las más conocidas, expresadas de forma muy sencilla. Si se tiene interés en profundizar, en el Libro de Interacciones entre alimentos y medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos, editado por Editorial Médica Panamericana, están todas las conocidas hasta ahora, con una explicación rigurosa y científica.

Finalmente, quisiera reiterar a los miembros de esta erudita Academia mi gratitud por su generosidad y declarar mi voluntad de dedicar el

empeño necesario para contribuir a mantener el elevado y reconocido nivel científico y profesional de esta Academia de Farmacia «Reino de Aragón», con la ilusión y satisfacción de esta nueva posición y participar, de manera activa, en las diferentes actividades promovidas por esta distinguida Institución.

Muchas gracias.

He dicho.

Dr. Aquilino García Perea
Dr. En Ciencias Farmacéuticas
Grado en Nutrición Humana y Dietética

BIBLIOGRAFÍA

(1) García, A. Tipos de interacciones entre alimentos y medicamentos: IAM e IMA. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 13-21.

(2) García A. Recomendaciones para la administración de ciertos fármacos en relación con las comidas. Publicaciones Permanyer. Barcelona 2010.

(3) Tur, J. Introducción histórico-farmacológica a las interacciones alimento-medicamento. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022; Editorial Médica Panamericana p. 3-8.

(4) Marine A, Vidal MC, Codony R. Interacciones entre fármacos y alimentos. En: Nutrición y dietética. Aspectos sanitarios. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 1993; 2:902-957.

(5) San Miguel MT, Vargas E, Martinez JA. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. An R Acad Nac Farm 2004;70: 147-79.

(6) San Miguel MT, Sánchez JL. Interacciones alimento/ medicamento. Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, Nº 1/2011 Interacciones alimento/medicamento.

(7) Madurga M, Sánchez F. Food and drug adverse interactions: types, identification and update. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. Vol. 84, Nº 2 (2018), p. 216-25.

(8) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the

pharmacokinetic evaluation of medicinal products. Ref. MA/CHMP/37646/2009. EMA, London, 12 December 2011.

(9) Mouly S, Morgand M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann JF. Interactions médicaments - aliments en médecine interne: Quels messages pour le clinicien. Rev Med Interne. Elsevier Masson SAS; 2015;36(8):530-9.

(10) Mestres C, Duran M. Interacciones fármaco alimento de tipo farmacocinético. En: Farmacología en nutrición. 1a ed. Madrid: Médica Panamericana 2011. p. 217-23.

(11) Nokhodchi A, Asare-Addo K. Drug release from matrix tablets: physiological parameters and the effect of food. Expert Opin Drug Deliv 2014;11(9):1401-18.

(12) Florez J. Farmacología Humana. 6a ed. Elsevier Masson; 2014.

(13) Ötles S, Senturk A. Food and Drug Interactions: A General Review. Dep Food Eng Ege Univ Izmir. 2014;137(1- 2):47-51.

(14) Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms under- lying food-drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. Pharmacol Ther Elsevier Inc 2012;136(2):186-201.

(15) Murillo-Cubero J, Villalobos A. Interacciones alimento-medicamento. Crónicas Científicas. Vol. 4. No. 4. 2016. p. 8-17.

(16) Lasheras B. Bases farmacológicas de las interacciones entre fármacos y nutrientes. En: Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 2003.

(17) 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.

(18) Vidal C, Bosch, J. Interacciones entre alimentos y medicamentos. En Manual práctico de Nutrición y Salud. Kellogg´s. Coordinación Ángeles Carbajal y Cristina Martínez. p. 156-182. 2012.

(19) Mestres Miralles C, Duran Hortolà M. 19. Interacciones fármaco alimento de tipo farmacocinético. En: Farmacología en nutrición. 1.a ed. Madrid: Médica Panamericana; 2011. p. 217-23.

(20) Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(10):e2895.

(21) Romero RM, Piñeiro G. Interacciones entre fármacos y nutrientes. En Tratado de nutrición. Nutrición y enfermedad. Tomo V. Gil A. Cap 22. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 2017, p. 381-397.

(22) Perrela, A. Interacciones Fármaco Alimento. Universidad de Zaragoza. Facultad de medicina. 2015/2016.

(23) De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Farmacología Humana. 6a ed. Elsevier Masson 2014. p. 178-92.

(24) De Andrés S. Interacciones entre los alimentos y las estatinas. Nutr Hosp. 2004; XIX (4):195-201.

(25) Gil, A. Interacciones entre fármacos y nutrientes. En: Tratado de Nutrición. Tomo IV. Nutrición clínica. 2a ed. Madrid: Médica Panamericana 2010. p. 345-66.

(26) Jeon H, Jang IJ, Lee S, Ohashi K, Kotegawa T, Ieiri I, *et al.* Apple juice greatly reduces systemic exposure to atenolol. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(1):172-9.

(27) Ansíe GR, Wolf KK, Li Y, Connolly EA, Scarlett Y V, Hull JH, *et al.* Assessment of a candidate marker constituent predictive of a dietary substance-drug interaction: case study with grapefruit juice and CYP3A4 drug substrates. J Pharmacol Exp Ther. 2014;351(3):576-84.

(28) Keith DA, Goldberg CM, Japour A, *et al.* Vitamin K-dependent proteins and anticonvulsant medication. Clin Pharmacol Ther 1983;34:529-32.

(29) Bjornsson TD. Vitamin K and vitamin K-antagonists. In: Roe DA and Campbel TC (ed.). Drugs and Nutrients: The Interactive Effects. New York: Marcel Dekker, 1984, pp. 429-73.

(30) Gerson CD, Hepner GW, Brown N, *et al.* Inhibition by diphenylhydantoin of folic acid absorption. Gastroente- rology 1972;65:246-51.

(31) Nicoteri J. Food-drug interactions: Putting evidence into practice. Nurse Pract 2016;41(2):1-.

(32) Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. Pharmacol Ther. Elsevier Inc.; 2012;136(2):186-201.

(33) Chan L-N. Drug-Nutrient Interactions. J Parenter Enter Nutr. 2013;37(4):450-9.

(34) Del Campo, C. Infografía Acenocumarol. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2024.

(35) Quirós H. Martínez JM. Interacciones fármaco-nutriente en el soporte nutricional artificial. An Real Acad. Farm. 2018. 84(2); 226-37.

(36) BOT PLUS. Base de Datos de información sanitaria. [Internet – Disponible en: https://botplusweb.farmaceuticos.com.

(37) Vidal Á, Ortín F. Implantación de un programa control para la prevención de interacciones entre alimentos y medicamentos en una residencia geriátrica. Pharm Care Espana. 2005;7(2):70-6.

(38) Chavarri TM, Díaz BJ. Identificación de interacciones entre alimento - fármaco en pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Univ Priv Antonio Guillermo Urrelo. 2020. [Internet – Disponible en: http. //repositorio.upagu.edu.pe/handle/UPAGU/1266].

(39) García, A. Infografía IECAS. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2023.

(40) Menéndez Castañedo, M; Fernández, M. Interacciones de los alimentos con los antihipertensivos. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 113-117.

(41) Sambol NC, Brokes LG, Chiang J. *et al.* Food intake and dosage level, but not Tablet vs solution dosaje form, afefect the absorption of metformin HC1 in man. British Journal of Clinical pharmacology. Octubre 1996.

(42) Murphy J, Wang S-S, Stieltjes H, Waj SE, Devineni D. Effect of food on the pharmakokinetics of canagliflozin/ metformin (150/1000) inmediate-release fixed dose combination tablet in healthy participants. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.Mayo 2015; 53(3):256-64.

(43) Kancherla V, Garn JV, Zakai NA, Willianson RS, Cashon WT, Odewole O, *et al.* Multivitamin use and serum vitamin B12 concentrations in older-adult metformin users in REGARD S,2003-2007, Plos One.2016; 11(8): e0160802.

(44) Melgar AB. Déficit vitamina B12 en paciente tratado con metformina. Hospital Clínico San Carlos. 2016.

(45) El-Aal AA, El-Ghffar EAA, Zughbur MR, Sirdab MM. The effect of vitamin C and/on E supplementations on type2 diabetic adult males under metformin treatment: A single blinded randomized controlled clinical trial. Diabetes Metabolic Syndrom. Julio 2018;12(4):483-9.

(46) Valdes-Ramos S, Laure G-LA, Donaji M-CBE and B-AA. Vitamins and DM2. Endocr. Metab Inmune Disord-Drug Targets.2015; 15(1):54-63.

(47) Forslund K., Holdebrand F. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015.

(48) Felipe, I. Interacciones de los alimentos con los antidiabéticos orales. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 71-76.

(49) Ortas, L. Infografía METFORMINA. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2023.

(50) Gennaro AR, Remington JP. Remington farmacia. Editorial Médica Panamericana. 2003.

(51) Sharma RK, Singh VN, Reddy HK. Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:793-9.

(52) Tur, Pep. Infografía ESTATINAS. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2023.

(53) Menéndez Castañedo, M; Fernández, M. Interacciones de los alimentos con los hipocolesterolemiantes. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 77-82.

(54) Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of Food on the Bioavailability of Atorvastatin, an HMG-CoA Reductase Inhibitor. J Clin Pharmacol. 1995 Oct 1;35(10):990-4.

(55) Lucena A, Juana P. Nutrición hospitalaria: órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Vol. 19; 2004. 195-201.

(56) Cuenca, R. Infografía LEVOTIROXINA SÓDICA. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2023.

(57) Narbaiza, R. Interacciones de los alimentos con la levotiroxina. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 89-97.

(58) Liel, Y.; Harman-Boehm, I.; Shany, S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levo-

thyroxine in adult hypothyroid patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996, 81, 857-859.

(59) Otun, J.; Sahebkar, A.; Östlundh, L.; Atkin, S.L.; Sathyapalan, T. Systematic Review and Meta-analysis on the Effect of Soy on Thyroid Function. Sci. Rep. 2019, 9, 1-9.

(60) Conrad, S.C.; Chiu, H.; Silverman, B.L. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. Arch. Dis. Child. 2004, 89, 37-40.

(61) Bell, D.S.H.; Ovalle, F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. Endocr. Pract. 2001, 7, 193-194.

(62) Irving, S.A.; Vadiveloo, T.; Leese, G.P. Drugs that interact with levothyroxine: An observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). Clin. Endocrinol. 2015, 82, 136-141.

(63) Morini, E.; Catalano, A.; Lasco, A.; Morabito, N.; Benvenga, S. L-Thyroxine Malabsorption Due To Calcium Carbonate Impairs Blood Pressure, Total Cholesterolemia, and Fasting Glycemia. Endocrine 2019, 64, 284-292.

(64) Campbell, N.R.C.; Hasinoff, B.B.; Stalts, H.; Rao, B.; Wong, N.C.W. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. Ann. Intern. Med. 1992.

(65) Shakir, K.M.M.; Chute, J.P.; Aprill, B.S.; Lazarus, A.A. Ferrous sulfate-induced increase in requirement for thyroxine in a patient with primary hypothyroidism. South. Med. J. 1997, 90, 637-639.

(66) Leger, C.S.; Ooi, T.C. Ferrous fumarate-induced malabsorption of thyroxine. Endocrinologist 1999, 9, 493-495.

(67) Atruktsang, T.S.; Zaborek, N.A.; Imbus, J.R.; Long, K.; Pitt, S.C.; Sippel, R.S.; Schneider, D.F. Identifying Predictors of Prolonged Levothyroxine Dose Adjustment After Thyroidectomy. J. Surg. Res. 2019, 242, 166-171.

(68) Jubiz, W.; Ramirez, M. Effect of vitamin c on the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism and gastritis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014, 99, 1031-1034.

(69) Antúnez, P.; Licht, S.D. Vitamin C improves the apparent absorption of levothyroxine in a subset of patients receiving this hormone for primary hypothyroidism. Rev. Argent. Endocrinol. Metab. 2011, 48, 16-24.

(70) Reis, A.M.M.; de Carvalho, R.E.F.L.; de Faria, L.M.P.; de Oliveira, R.C.; Zago, K.S.D.A.; Cavelagna, M.F.; Silva, A.G.; Neto, M.L.; Cassiani, S.H.D.B. Prevalence and clinical significance of interactions drug-enteral nutrition in Intensive Care Units. Rev. Bras. Enferm. 2014, 67, 85-90.

(71) Dickerson, R.N.; Maish, G.O.; Minard, G.; Brown, R.O. Clinical relevancy of the levothyroxine-continuous enteral nutrition interaction. Nutr. Clin. Pract. 2010, 25, 646-652.

(72) Manessis, A.; Lascher, S.; Bukberg, P.; Darmody, T.; Yen, V.; Sadek, S.; Young, I. Quantifying amount of adsorption of levothyroxine by percutaneous endoscopic gastrostomy tubes. J. Parenter. Enter. Nutr. 2008, 32, 197-200.

(73) Brull, V. Infografía antibacterianos. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2023.

(74) Sierra, A. Interacciones de los alimentos con los antiinfecciosos y los antifúngicos. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 89-97.

(75) Eshelman FN, Spyker DA. Pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin: crossover study of the effect of food. Antimicrob Agents Chemother. 1978 Oct;14(4):539-43.

(76) Hoppe K, Toumisto J, Koskimies O and Simell O. Food and guar decrease absorption of trimethoprim. *Eur J Clin Pharmacol* (1987) 32, 427-9.

(77) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Zitromax. Disponible en: htpps://cima.amps.es/cima/publico/home.htlm.

(78) Höffken G, Lode H, Wiley R, Glatzel TD, Sievers D, Olschewski T, Borner K, Koeppe T. Pharmacokinetics and bioavailability of ciprofloxacin and ofloxacin: effect of food and antacid intake. Rev Infect Dis. 1988; 10 (Suppl 1), S138-S139.

(79) Matilla MJ, Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman CR,. Interference of iron preparations and milk with the absorption of tetracyclines. Excerpta Medica Int Congr Series (1972) 254, 128-33.

(80) Del Campo, C. Infografía Antagonistas del calcio. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2023.

(81) Menéndez-Castañedo, M. Interacciones de los alimentos con los antihipertensivos. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 113-117.

(82) Flockhart DA. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: an update. J Clin Psychiatry. 2012; 73 Suppl 1:17-24.

(83) Brull, V. Infografía Interacciones de los alimentos con los inhibidores de la monoaminooxidasa. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2023.

(84) Brull, V; Gutiérrez, S. Interacciones de los alimentos con los inhibidores de la monoaminooxidasa. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 99-106.

(85) Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: BOT PLUS – Base de datos de información sanitaria. Disponible en: https:// botplusweb.farmaceuticos.com/ documentos/2017/1/13/105876. pdf.

(86) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Digoxina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/ home.html.

(87) González A, Fernández N, Sahagún AM, *et al.* La fibra dietética y su interacción con los fármacos. Nutr Hos-pLeon 2020;25(5):535-9.

(88) Schneeweiss A, Schettler G. Digitalis glycosides. Cardiovascular drug therapy in the elderly. Boston: Martinus Nijhoff Publishing 1988;6-28.

(89) De Andrés, MA. Interacciones de los alimentos con los anticoagulantes y los digitálicos. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 131-137.

(90) Del Campo, R. Infografía Interacciones de los alimentos con los digitálicos. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2023.

(91) Arnau, R. Interacciones de los medicamentos con la cafeína. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 171-177.

(92) Gómez S, Arias N, Gómez L, *et al.* Ansiolíticos: derivados de las benzodiazepinas. Guía Práctica de Interacciones entre Alimentos y Medicamentos. 1ª ed. Bilbao: Servicio Editorial de la Universidad del País Vasco; 2019. p. 31-35.

(93) Diksha P, Sanjita D, Seema G, Nupur G. Interaction of Antipsychotics Drugs and Caffeine. Sch. Acad. J Pharm 2014;3(5):383-7.

(94) De León J. Psychopharmacology: Atypical Antipsychotic Dosing: The Effect of Smoking and Caffeine. Psychiatric Services 2004;55(5):491-3.

(95) Tavares C, Sakata RK. Caffeine in the Treatment of Pain. Rev Bras Anestesiol. May-Jun 2012;62(3):387-401.

(96) Kim MK, Nightingale CH, Nicolau DP. Influence of sex on the pharmacokinetic interaction of fleroxacin and ciprofloxacin with caffeine. Clin Pharmacokinet 2003;42:985-96.

(97) García, A. Infografía Interacciones de los medicamentos con la cafeína. Campaña a las farmacias. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2023.

(98) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Paracetamol. Disponible en: https://cima. aemps.es/cima/publico/home.html.

(99) Muñoz M, Aranceta J, García-Jalón I. Nutrición aplicada y dietoterapia. EUNSA Ediciones Universidad de Navarra. 2ª ed. 2004.

(100) Bartholomé R, Salden B, Vrolijk MF, *et al.* Paracetamol as a Post Prandial Marker for Gastric Emptying, A Food-Drug Interaction on Absorption. 2015. PLoS ONE 10(9).

(101) Gómez-Zorita S, Urdampilleta A. Influencia de la dieta y la actividad físico-deportiva sobre el efecto de los fármacos. Arch Med Deporte 2013;30(1):34-42.

(102) Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT PLUS – Base de datos de información sanitaria. Ácido acetilsalicílico. Disponible en: https://botplusweb. portalfarma.com/botplus.aspx.

(103) Calleja, I; Iturbe, B, Moreno, AJ. Interacciones de los alimentos con los antiinflamatorios y los analgésicos. En: Interacciones entre alimentos y medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2022. Editorial Médica Panamericana; p. 139-146.

(104) Nikolova, I. *et al.* «Metamizol: A Review Profile of a Well-Known «Forgotten» Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile.» Biotechnology & Biotechnological Equipment26 (2012): 3329 - 3337.

(105) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metamizol.

(106) Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT PLUS – Base de datos de información sanitaria. Metamizol. https://cima.aemps.es/cima/publico/home.htlm.

Edición patrocinada por:

Colegio
Oficial
Farmacéuticos
Zaragoza