

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA
(RAFC)



LES RECOMANACIONS DE L'ACADÈMIA

Comissió Científica de la RAFC:

- Dra. Montserrat Baiget
- Dra. Núria Casamitjana
- Dr. Julià Garcia Rafanell
- Dr. Santiago Grau
- Dr. Francesc Jané
- Dr. Francisco Javier Luque
- Dr. Jesús Llenas
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dra. Montserrat Rivero
- Dr. Joan Sabater

President de la Comissió Científica: Dr. Jaume Piulats
Contacte: secretaria@rafc.cat

Edita: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya
Carrer de l'Hospital, 56
08001 Barcelona

Imprimeix: TIRO Y RETIRO

Dipòsit legal: B 24286-2017

LES RECOMANACIONS DE L'ACADEMIA

INTERACCIONS ALIMENTS- MEDICAMENTS EN LA POBLACIÓ GERIÀTRICA

Autors:

- Dra. Gloria Arbonés Vila¹
- Dr. Joan Bosch Fusté²
- Dra. Irene Bretón Lesmes³
- Dr. Aquilino García Perea⁴
- Dra. Pilar García Peris³
- Dra. Montserrat Rivero Urgell⁴
- Dra. Mª Carmen Vidal Carou²

Coordinadora

- Dra. Rosaura Farré Rovira⁴

¹ Col·legi Oficial de Farmacèutics de Lleida

² Universitat de Barcelona

³ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid

⁴ Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya

Índex

Presentació	5
Recomanacions de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.....	8
Monografies	13
1. Població geriàtrica	
Montserrat Rivero Urgell i Aquilino García Perea, Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Gloria Arbonés Vila, Col·legi Oficial de Farmacèutics de Lleida	15
2. Interaccions entre aliments i medicaments en la població geriàtrica	
M Carmen Vidal Carou i Joan Bosch Fusté, Universitat de Barcelona	41
3. Interacció fàrmac-Nutrient. Efecte dels medicaments sobre l'estat nutricional	
Irene Bretón Lesmes i Pilar García Peris, Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.....	68
4. Interaccions entre plantes medicinals i medicaments en la població geriàtrica	
M Carmen Vidal Carou, i Mariluz Latorre Moratalla, Universitat de Barcelona	95

Presentació

Avui presentem un nou treball de la col·lecció d'estudis que, sota el títol general: “Les recomanacions de l’Acadèmia”, aborda la Comissió Científica de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (RAFC) per donar resposta a temes farmacològics o de salut pública que requereixin un posicionament científic i independent de l’Acadèmia. Enguany, la Comissió amb la col·laboració d’un grup d’experts, sota la coordinació de la Dra. Rosaura Farré, ha analitzat el tema: “Interaccions Aliments-Medicaments en població geriàtrica”.

La població geriàtrica és especialment susceptible a patir les conseqüències adverses de les interaccions entre fàrmacs i aliments, per raons diverses, que inclouen una utilització més gran de medicaments per prescripció facultativa i també per automedicació, unes capacitats reduïdes i/o alterades per l’absorció, la metabolització i excreció dels fàrmacs també per un risc major de patir deficiències nutricionals.

En prescriure i/o dispensar determinats fàrmacs, cal tenir en compte la dieta dels pacients. Tot i ser un àmbit amb moltes incògnites per resoldre, ja es coneixen moltes interaccions entre medicaments i aliments. Aquestes interaccions poden afectar l’eficàcia del fàrmac i també, en tractaments crònics, la metabolització normal dels nutrients, és a dir, l’estat nutricional de l’individu. Consegüentment, aquestes interaccions provoquen efectes inesperats, encara que no sempre adversos o negatius. Confiem que les “Recomanacions” i les monografies que justifiquen les conclusions d’aquest treball serveixin per conscienciar sobre el problema que suposen les interaccions aliments-medicaments en la salut de la gent gran i siguin un incentiu per als professionals sanitaris per aprofundir en el coneixement i control d’aquestes.

Dr. Jaume Piulats
President de la Comissió Científica de la RAFC

INTERACCIONS ALIMENTS-MEDICAMENTS EN LA POBLACIÓ GERIÀTRICA

RECOMANACIONS

1. Quan apareix un efecte inesperat d'un fàrmac, o perd eficàcia, encara que la dosificació sigui l'adequada, cal pensar en la possibilitat d'una interacció aliment- medicament o aliment-planta medicinal i no relacionar-ho sempre amb una presunta idiosincràsia de l'individu que presenta la resposta anòmala.
2. L'alimentació aporta materials necessaris per a la síntesi de substrats i enzims per a la metabolització de fàrmacs, però també proporciona compostos bioactius que poden provocar de manera específica la inducció o la inhibició d'isoenzims del citocrom P450 del sistema microsòmic hepàtic, que és el principal responsable de la metabolització de molts xenobiòtics en general, i de fàrmacs en particular. Aquests mecanismes poden explicar interaccions entre aliments i fàrmacs, independentment de la seva via d'administració.
3. S'ha de tenir en compte que els components dels aliments que poden interaccionar amb medicaments són múltiples i variats. Poden ser nutrients o altres components, amb activitats biològiques diverses, com amines biològicament actives (histamina i tiramina), compostos fenòlics (furanocumarines del suc d'aranja i isoflavones de la soja), glicirricina de la regalèssia, cafeïna, fibra alimentària, etc... i, per descomptat, l'alcohol, que, encara que no es pugui considerar un compost bioactiu, és ben sabut que té activitat biològica.
4. Quan s'aconsellen aliments o dietes riques en components bioactius pel motiu que sigui, caldria pensar no només en els efectes positius que s'espera aconseguir, sinó que, en el cas que els destinataris estiguin en tractament amb medicaments, s'hauria de fer un balanç de risc-benefici.
5. No hi ha pautes generals que ajudin a preveure si és millor prendre el medicament juntament o separat dels àpats o d'algun aliment en concret. Per això s'ha de fer una valoració cas per cas.

6. Es recomana evitar el consum simultani d'aliments rics en calci, com la llet o derivats làctics, i fàrmacs com antibiòtics (tetraciclins, fluoroquinolones, etc.) o bifosfonats per evitar la formació de precipitats insolubles, els quals impideixen tant l'absorció del fàrmac com del nutrient. La pèrdua de biodisponibilitat dels antibiòtics comporta no només una pèrdua d'eficàcia terapèutica, ja que es tracta de fàrmacs que requereixen mantenir una concentració plasmàtica mínima, sinó també un risc d'aparició de resistències.
7. A no ser que hi hagi estudis que demostrin que no hi ha interferències, com a norma general, es recomana separar (entre 2 i 3 hores) la ingestió de fibra, (en especial si ve de complements), de fàrmacs com les estatines, antiepileptics o hipoglucemiantes per evitar la possible retenció del principi actiu per part de la fibra i la pèrdua d'eficàcia terapèutica conseqüent.
8. S'ha d'evitar la ingestió de suc d'aranja durant el tractament amb fàrmacs que es metabolitzen a través de l'isoenzim CYP3A4 del citocrom P450, el qual s'inhibeix fortement per les furanocumarinas que conté aquest suc. Exemples d'aquests fàrmacs: els antihipertensius bloquejadors dels canals de Ca^{+2} (excepte amlodipina), els antidepressius sertralina i fluoxetina, i algunes benzodiacepinas com el midazolam i el quazepam.
9. Es recomana evitar els aliments rics en amines biògenes (peix en conserva, derivats cèrnics crus curats, formatges madurats, vegetals fermentats, etc.) durant el tractament amb fàrmacs inhibidors delsenzims monoamino-oxidasa i diamino-oxidasa. Del primer són exemples: els antidepressius IMAO (isocarbonaxida, trancilcipromina, etc.), els antiparkinsonians (rasagilina i selegilina) i alguns antibiòtics i antineoplàstics. Com inhibidors de la diamino-oxidasa es poden citar analgèsics (metamizol), mucolítics (acetilcisteina) i benzodiacepinas (diazepam), entre d'altres.

10. Com a norma general, s'ha evitar la ingestió d'alcohol durant els tractaments farmacològics. Una ingestió elevada i ocasional d'alcohol redueix la metabolització de molts fàrmacs, la qual cosa fa que tinguin un efecte més prolongat. D'altra banda, el consum habitual d'alcohol provoca una inducció dels enzims responsables de la metabolització dels fàrmacs i per tant, s'observen efectes terapèutics menys sostinguts en comparació amb la població no consumidora d'alcohol, cosa que pot fer necessari augmentar la dosi, per garantir-ne l'eficàcia. A més, l'alcohol produeix una interacció farmacodinàmica amb els fàrmacs que actuen a nivell del SNC (agonista amb depressors i antagonista amb estimulants).
11. Es recomana considerar que l'exposició perllongada a alguns contaminants, via alimentària o ambiental, com els hidrocarburs policlorats (dioxines, furans, etc.) o els hidrocarburs aromàtics policíclics (benzopirens i altres), a la llarga pot alterar la farmacocinètica de molts medicaments, ja que actuen com a inductors d'enzims del citocrom P450 responsables de la metabolització de fàrmacs.
12. És fonamental promoure un coneixement adequat per part dels professionals sanitaris sobre les deficiències nutricionals induïdes per fàrmacs, i elaborar protocols que permetin identificar els pacients que presenten un risc més alt de patir aquest tipus de deficiències, sempre en el marc de l'ús racional dels medicaments.
13. En la prescripció de medicaments es recomana tenir en compte que l'ús combinat de plantes medicinals i medicaments pot alterar l'eficàcia dels darrers i pot conduir tant a un augment exagerat dels efectes com a la pèrdua d'eficàcia del tractament; i en conseqüència, pot representar una amenaça per a la salut. La població geriàtrica és un dels grups de població més susceptible de patir interaccions entre fàrmacs i plantes medicinals, ja que les persones d'edat avançada tenen la funció renal i hepàtica alterada i sovint estan en tractament amb més d'un medicament.

14. S'ha de considerar que, malgrat que s'ha identificat un gran nombre de plantes medicinals amb capacitat per interaccionar amb medicaments, les plantes que registren el nombre més alt d'interaccions descrites i algunes de les quals tenen rellevància clínica, són l'hipèric, el ginkgo, el ginseng, el kava, l'all i el vesc. De totes, l'hipèric, també coneguda com a pericó o herba de Sant Joan, és, amb diferència, la planta medicinal amb el nombre d'interaccions descrites més elevat.
15. S'ha de tenir en compte que les interaccions farmacocinètiques entre plantes i medicaments afecten majoritàriament la metabolisme del fàrmac. Alguns compostos bioactius de les plantes poden induir alguns isoenzims del citocrom P450, i reduir, per tant, la concentració de certs fàrmacs fins a nivells subterapèutics. L'hipèric, el ginseng, l'all, el ginkgo, la regalèssia i l'equinàcia són exemples de plantes amb capacitat descrita per induir el citocrom P450. Per contra, alguns compostos són capaços d'inhibir aquest sistema enzimàtic i provocar un augment de les concentracions plasmàtiques del fàrmac, la qual cosa exposa als pacients a un risc més elevat de patir efectes secundaris greus. A més, certes plantes també poden alterar la biodisponibilitat del fàrmac modulant l'expressió de la glicoproteïna P duodenal.
16. Es recomana fer atenció a les interaccions farmacocinètiques de l'hipèric amb més rellevància clínica en la població en general, i en l'etapa geriàtrica en particular, que són les que es produeixen amb els següents fàrmacs: la ciclosporina, l'amitriptilina, l'alprazolam i midazolam, la warfarina, la teofilina, la simvastatina, el tacrolimus, la digoxina i la fexofenadina. La conseqüència de la interacció és una possible pèrdua d'eficiència del tractament terapèutic. D'altra banda, els pacients que prenguin de manera concomitant hipèric i medicaments no han d'abandonar el consum de la planta sense consultar prèviament el professional sanitari, ja que la retirada de l'hipèric pot provocar un augment dels nivells plasmàtics dels fàrmacs i el risc d'aparició d'efectes

tòxics, especialment si els fàrmacs tenen un marge terapèutic estret. A nivell farmacodinàmic, les interaccions es poden produir quan l'hipèric s'administra juntament amb fàrmacs inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS), com la sertralina, la paroxetina i la venlafaxina.

17. Es recomana tenir en compte que l'acció terapèutica de fàrmacs com la fenitoïna, el valproat, la trazodona, l'omeprazole, la warfarina, l'aspirina, l'ibuprofèn, la tiazida i la tolbutamida es pot alterar per l'administració d'extracte de ginkgo, tant per mecanismes farmacocinètics, induint principalment els isoenzims CYP2C9 i CYP2C19, com també farmacodinàmics.
18. Per precaució, els pacients que prenen fàrmacs anticoagulants haurien d'evitar els complements a base d'all, ja que s'han descrit interaccions entre aquest tipus de complements i fàrmacs com la warfarina i la clorpropamida. L'efecte inhibidor de l'agregació plaquetària d'alguns components organosulfurats de l'all pot potenciar l'efecte de fàrmacs anticoagulants orals i afavorir l'aparició d'hematomes i hemorràgies espontànies.
19. Certs components del ginseng poden induir l'activitat dels isoenzims de CYP2C9 i CYP3A4, que s'encarreguen, entre altres coses, de metabolitzar fàrmacs com la warfarina, l'imatinib i la fenelzina; això provoca una disminució del seu efecte terapèutic.
20. Els professionals sanitaris haurien de conèixer les interaccions entre plantes medicinals i fàrmacs i tenir-les en compte a l'hora de prescriure determinats medicaments. Així mateix, i atès que l'autoprescripció de preparats a base de plantes medicinals és habitual, caldria informar el pacient sobre la conveniència de no consumir-ne durant certs tractaments farmacològics sense consultar-ho prèviament amb un professional sanitari. Per evitar l'aparició de possibles interaccions, potser el més prudent és desaconsellar el consum de plantes medicinals juntament amb certs fàrmacs, sobretot els que presenten un marge terapèutic estret.

MONOGRAFIES

1. POBLACIÓ GERIÀTRICA

Montserrat Rivero Urgell, Aquilino García Perea, Gloria Arbonés Vila

1. Introducció: enveliment, població i factors d'enveliment

Anomenem enveliment a un conjunt de modificacions morfològiques i fisiològiques que apareixen sobre els éssers vius per l'acció del temps. Aquest fet comporta una disminució de la capacitat d'adaptació de cada un dels òrgans, aparells i sistemes, i una reducció de la resposta als agents lesions que incideixen en la persona. Tot i que la genètica és determinant en l'expectativa de vida, hi ha una sèrie de factors epigenètics o ambientals que hi influiran decisivament, com els estils de vida saludables, entre els quals, l'alimentació. Les persones més grans de 65 anys són un grup importantíssim de la terapèutica actual, ja que el 95 % d'aquesta població consumeix algun tipus de medicament, amb una mitjana d'uns 66,2 envasos anuals i una despesa farmacèutica important, que assoleix gairebé un 60 % del total⁽¹⁾.

L'enveliment creixent de la població és un dels reptes actuals d'Europa. Hi ha més gent gran, moltes persones viuen més enllà de 65 anys i perquè també hi ha menys joves, com a conseqüència de la caiguda de la natalitat. És així que la proporció en el conjunt de la població és més alta⁽²⁾. L'objectiu principal de les polítiques socials és millorar la seva salut i permetre que continuïn formant part activa de la societat; per augmentar el seu benestar i també per reduir la pressió assistencial i de costos en els sistemes de salut.

Per anomenar a les persones amb edats de més de 65-70 anys s'utilitzen molts termes. Internacionalment (segons l'OMS), i des de 1984, es considera que el terme "ancià" fa referència a tota persona més gran de 65 anys. Hi ha altres mots i expressions, com "persones d'edat avançada", "vells" o "gent gran" que també s'utilitzen sovint.⁽³⁾ Actualment s'està revisant aquesta denominació, per causa de l'augment d'esperança de vida i del bon estat d'activitat física i intel·lectual de què gaudeixen moltíssimes persones quan arriben a aquesta edat. Sembla que aviat podria anomenar-se,

de manera consensuada, “adult gran”. La realitat és que no es tracta d'un grup de persones homogeni, i per això es fa la classificació següent:

- Jove, de 65 a 74 anys
- Gran, de 75 a 80 anys
- Vell, de més de 80 anys.

A més, és important considerar el seu estat de salut, i per això es diferencien entre sa, malalt, fràgil i pacient geriàtric.

La definició de salut, que fins ara era el benestar físic, mental i social, avui introduceix un nou concepte: la resiliència, entesa com la capacitat de l'individu a adaptar-se a l'entorn. Les polítiques de salut parteixen de considerar imprescindible la millora de la qualitat de vida, a més de l'augment del nombre d'anys viscuts. El nou concepte d'enveliment actiu va ser definit el 1999 per l'OMS com “el procés d'optimització de les oportunitats de salut, participació i seguretat per tal de millorar la qualitat de vida a mesura que les persones envelleixen”, tenint en compte el tractament de les malalties cròniques, la prevalença de les quals, amb l'edat, augmenta.

Població europea i espanyola. Piràmides - Tots els països que formen la Unió Europea estan envelint i les piràmides poblacionals, de fa uns anys, s'han transformat en formes troncocòniques, en les quals, cada vegada més, les edats joves estan més igualades amb les grans. Aquesta tendència continua progressant i pot arribar, en pocs anys, a piràmides invertides, com es pot veure a la figura 1, que compara la població al 2011 i la projecció per al 2060. La població de més de 80 anys gairebé es triplica, mentre que les altres categories disminueixen^(4,5,6).

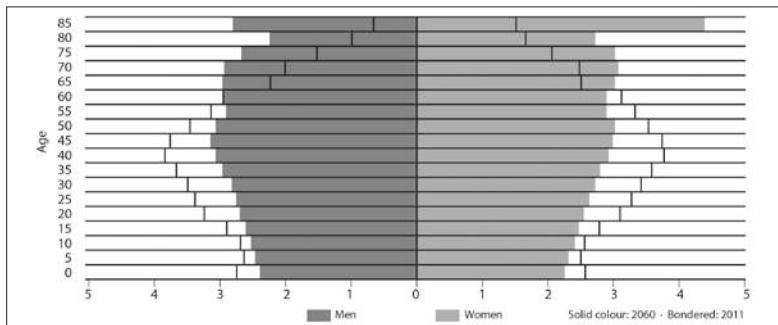


Figura 1. Piràmide de població de la Unió Europea⁽²⁷⁾ Comparació entre 2011 i projecció 2060 Eix X: Percentatge del total de la població⁽⁵⁾

A Espanya, durant els anys vinents, es preveu que continui el descens progressiu de la natalitat, que es va iniciar el 2009. El 2020 es registrarien 396.417 naixements, un 18,1 % menys que el 2010, i el nombre de defuncions el 2020 seria de 415.386, un 9,7 % més que el 2010⁽⁸⁾.

La població a Espanya el 2013, segons l'INE, era de 46,7 milions de persones, un 17,7 % de les quals tenia més de 65 anys. Això correspon a 8,3 milions de persones grans, i, tal, com es pot veure en l'evolució de la piràmide espanyola de 2013 a 2023, va en augment (figura 2).

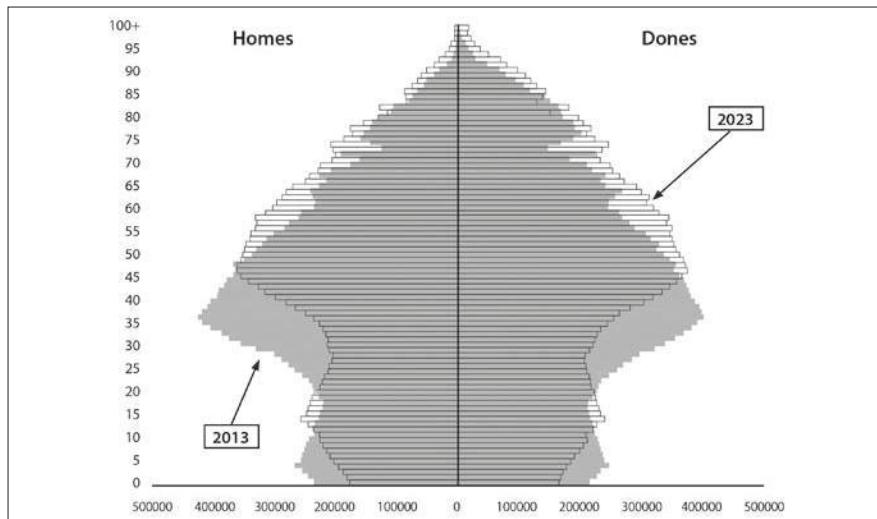


Figura 2. Evolució piràmide espanyola del 2013 al 2023⁽⁶⁾

Cal tenir en compte els factors determinants de l'enveliment actiu i saludable. Els podem veure a la figura 3., on apareixen els condicionants econòmics, socials, ambientals, culturals, físics i de salut, com també la interacció entre ells⁽⁸⁾.

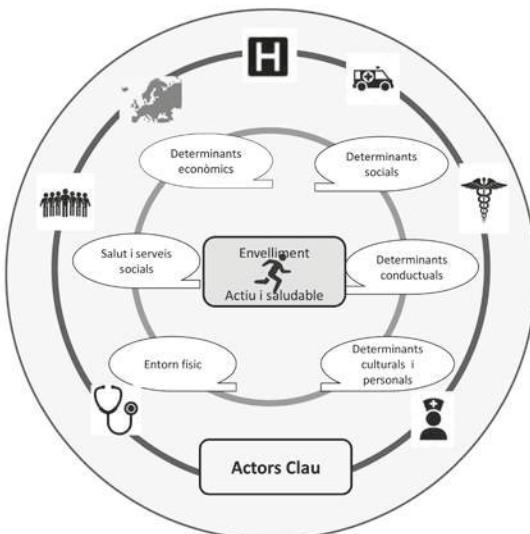


Figura 3. Factors determinants de l'enveliment actiu i saludable⁽⁸⁾

La salut de l'adult gran en referència al benestar físic, mental i social s'ha de basar en una participació activa continuada de les persones grans en temes socials, econòmics, culturals, cívics i espirituals, a més de participar en activitats físiques i en treballs adequats.

Avui hi ha tres factors econòmics importants relacionats amb l'edat avançada que preocuten: la protecció social, la inclusió en la comunitat i activitats laborals afins a les seves possibilitats. Actualment, les ciutats amigues de la gent gran són objectius de molts països desenvolupats, amb totes les implicacions econòmiques i socials tan importants que se'n deriven.

Ja se sap que la promoció de la salut, la prevenció de malalties i l'accés a una atenció primària de qualitat és el que contribuirà a llarg termini al bon estat global de la gent gran. Vacunacions per a la grip, control de les malalties cròniques i evitar o tractar la malnutrició són actuacions habituals al nostre país.

És interessant tenir en compte els canvis a escala familiar pel que fa a viure els últims anys de vida a la casa pròpia, a la dels fills o, com està succeint amb molta freqüència, ingressats en residències geriàtriques, preparades per atendre’ls però que poden desencadenar tristesa, depressió o sentiments d’abandonament.

Adoptar, com més aviat millor, estils de vida positius, com una dieta equilibrada, fer exercici, no consumir alcohol ni tabac, etc., afavoreix un bon enveliment. El paper de la dieta és indiscretible; la nutrició és reconeguda com una peça fonamental per promoure un enveliment sa i actiu que faci augmentar l’esperança de vida. Es pot considerar que la nutrició interactua amb el procés d’enveliment de diverses maneres⁽⁹⁾:

1. La majoria de les funcions corporals declinen progressivament al llarg de la vida adulta.
2. La freqüència de les malalties cròniques degeneratives s’incrementa amb l’edat.
3. La majoria de les persones mengen menys a mesura que es fan grans, de manera que la ingestió de nutrients disminueix.
4. Amb l’edat, les aportacions alimentàries tenen un rendiment metabòlic menor i la gana tendeix a disminuir.
5. Cal distingir entre ancià sa i malalt.

La ingestió adequada de nutrients i suplements de micronutrients redueix la malnutrició tan freqüent en aquestes edats. Hi ha molts treballs arreu del món que estudien aquesta etapa de la vida a fi d’establir polítiques adequades per a la protecció de les persones grans^(10, 11).

En l’àmbit internacional, les recomanacions per obtenir nivells de nutrients adequats a través de l’alimentació s’estan basant en l’anomenada “dieta mediterrània”⁽¹²⁾, representada a la figura 4, que s’ha demostrat que té beneficis perquè redueix el risc de patir diabetis tipus 2, malalties cardiovasculars, alguns càncers i malalties degeneratives. Una revisió de Cochrane⁽¹³⁾ examina els efectes de la dieta mediterrània en la prevenció primària de les malalties cardiovasculars, especialment en els nivells de lípids.

Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

Guía para la población adulta

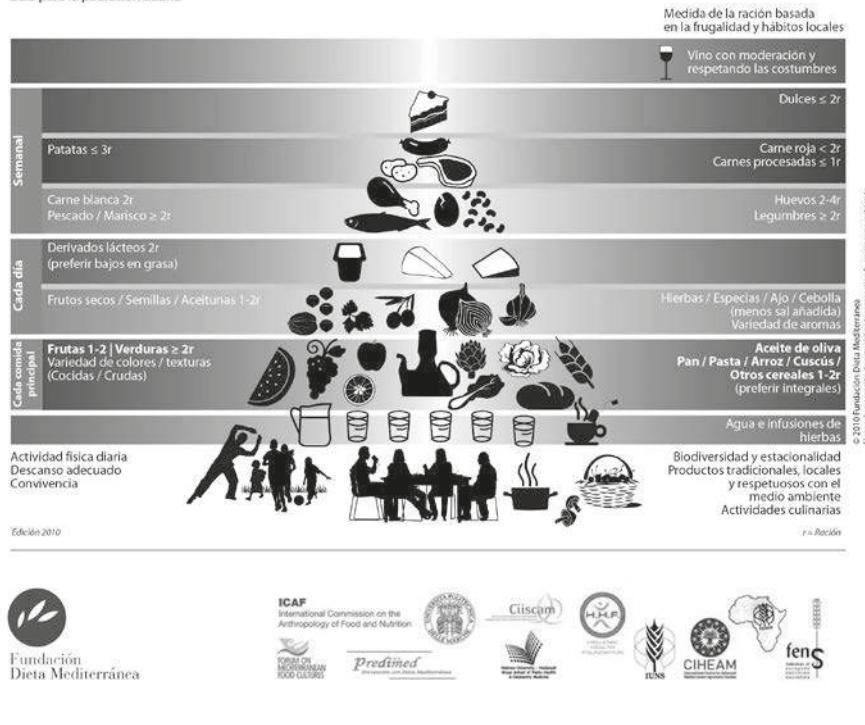


Figura 4. Piràmide de la dieta mediterrània⁽¹²⁾

Les principals adaptacions d'aquesta piràmide per a la població general de gent gran són la ingestió de vegetals i fruites de colors diversos, cereals integrals enriquits, la hidratació, la fibra, els suplements de vitamina D, Ca i B₁₂ i l'activitat física.

Un model que s'utilitza molt actualment és la piràmide de la Universitat de Tufts⁽¹⁴⁾, que es mostra a la figura 5.

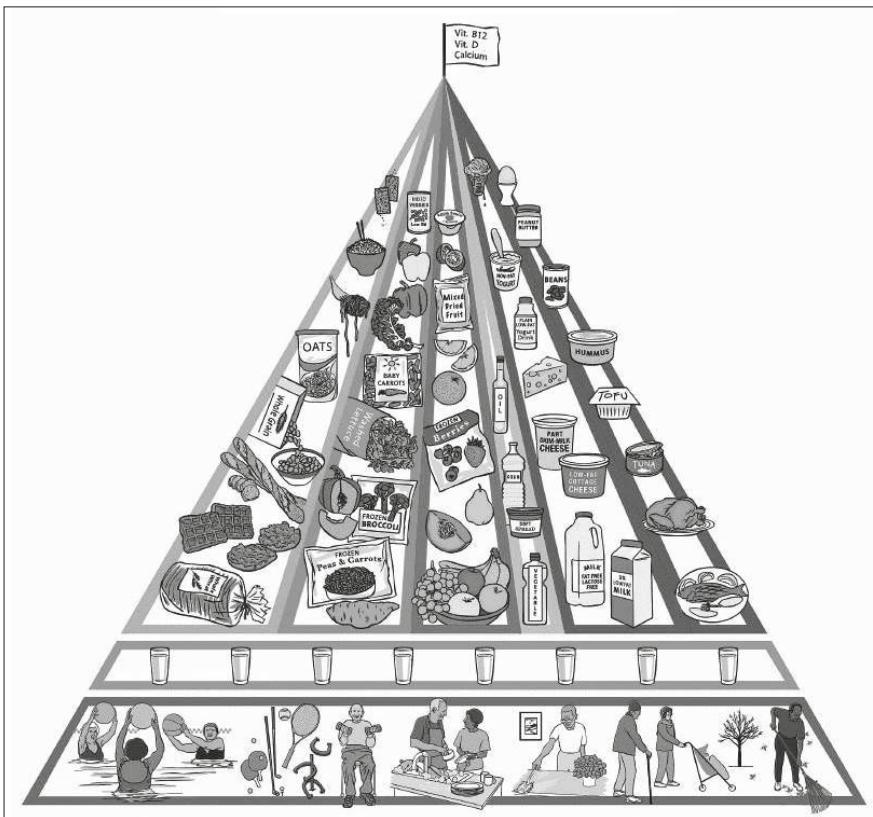


Figura 5. *Piràmide ingestà i activitat física per a gent gran⁽¹⁴⁾*

2. Canvis fisiològics que produeix l'enveliment

Els canvis que apareixen amb l'enveliment i que poden relacionar-se amb l'estat nutricional de la persona gran es poden dividir en sis apartats. Tots tenen una repercussió en el metabolisme energètic i en la reserva orgànica funcional.

2.1. Composició corporal

Durant l'enveliment, es produeix una disminució de l'aigua corporal total en les persones majors de 65 anys i també de la sensació de set, la qual cosa, juntament amb els problemes de mobilitat o la presència de malalties, fa que amb l'edat es tendeixi a beure menys del que és necessari.

sari⁽¹⁵⁾. A més a més, a causa de la pèrdua de talla que comporta l'edat, a raó d'1 centímetre per dècada, i de la tendència a incrementar de pes, l'Índex de Massa Corporal (IMC) adequat se situa entre 23 i 28 kg/m², a diferència de els adults més joves (IMC adequat entre 20 i 25 kg/m²).

La massa muscular metabòlicament activa disminueix un 6% per dècada, mentre que la massa de greix i la seva distribució augmenta entre un 15 i un 25 % en els homes i 18-32% en les dones, en dipòsits abdominals i viscerals. El greix representa el 15% del pes corporal de l'home adult, i el 30% als 75 anys.

2. 2. Òrgans i Teixits

Canvis sensorials. En l'ancià s'ha observat una disminució de les papil·les gustatives, cosa que pot alterar la percepció dels sabors. Les alteracions del gust per atròfia de les papil·les gustatives fan que disminueixi la sensibilitat a dolços i salats, i per això els adults grans solen endolcir i salar més els aliments, cosa que no és beneficiosa per a la salut. La capacitat olfactiva també declina amb l'edat. Això pot ser una altra causa del menor interès que tenen els ancians pels aliments, la qual cosa pot provocar una anorèxia que, a aquestes edats, és de gran risc.

Per altra banda, més del 50% de persones de més de 65 anys han perdut la dentadura o pateixen malaltia periodontal i/o càries que fan la mastigació difícil i dolorosa. Això fa que es tendeixi a ingerir aliments tous, triturats o sotmesos a una llarga cocció perquè s'estovin, de manera que poden perdre valor nutritiu.

La disminució de la motilitat intestinal, agreujada pel sedentarisme, consumir poca fibra i pocs líquids són causes de restrenyiment.

La menor pressió dels esfínters esofàgics afavoreix el reflux d'àcid des de l'estòmac. Hi ha una disminució en la motilitat gàstrica, i això provoca un retard en el buidament gàstric, principalment d'aliments líquids i greixos, que pot tenir relació amb l'augment de la sensació de sacietat de les persones grans⁽¹⁶⁾.

Hi ha certa tendència a la gastritis atròfica, que pot afectar l'absorció de nutrients com les proteïnes, els minerals i les vitamines.

Com a conseqüència de l'atròfia mucosa, de les pèrdues en la funció motora, etc. el restrenyiment és molt freqüent en persones d'edat avançada.

També és habitual, amb l'edat, que disminueixi la tolerància a la glucosa i augmenti la glucèmia. Així mateix, es redueix l'activitat lactàsica i es produeix una intolerància a la lactosa que limita la ingestió de llet i derivats.

La funció hepàtica, que és crucial per metabolitzar els fàrmacs, amb els anys, disminueix. El deteriorament de la funció sintètica del fetge provoca una reducció de la unió de proteïnes, de la qual cosa en resulta una alteració de la biodisponibilitat de diferents fàrmacs.

Sistema ossi articular. El grau d'integritat dels músculs i del sistema ossi amb què s'arriba a la vellesa és clau per facilitar la independència de l'individu a l'hora d'alimentar-se. Tant la sarcopènia com l'osteoporosi són afectacions directament vinculades a la malnutrició.

Sistema renal. A causa de la reducció del nombre de nefrons, disminueixen la filtració glomerular i, conseqüentment, la capacitat renal per concentrar orina (malaltia renal crònica). Les incontinències i infeccions urinàries són molt freqüents, cosa que fa augmentar la medicació habitual mentre duren. Això pot fer augmentar el risc de deshidratació i la necessitat d'ingerir més aigua per prevenir la urèmia.

Sistema nerviós. Amb l'edat, el nombre de cèl·lules del sistema nerviós disminueix, es produeix un alentiment dels moviments i pot aparèixer tremolor senil. Els canvis en la memòria provoquen confusió, pèrdua de visió i una menor capacitat d'adaptació, que també afecta el binomi alimentació-nutrició.

2.3. Canvis metabòlics

El metabolisme basal disminueix entre un 10 i un 20% entre els 30 i els 75 anys a causa de la reducció de la massa muscular, cosa que condiciona una ingestió d'aliments menor.

2.4. Canvis psicosocials

Juntament amb l'enveliment, poden sorgir problemes afectius per la pèrdua de companys i amics, abandonament de l'activitat laboral, dismi-

nució de l'autoestima per no acceptar la vellesa, etc. Així, l'aïllament i la solitud són problemes de salut que s'inclouen en els factors que poden comportar desinterès pel menjar i, conseqüentment, un risc nutricional.

2.5. Presència de malalties

La depressió o la demència senil condueixen a un deteriorament dels hàbits alimentaris i afavoreixen el risc de malnutrició.

2.6. Activitat física

Fer exercici físic de manera regular comporta, per a les persones d'edat avançada, una despresa energètica més elevada, que permet incrementar la ingestió d'aliments sense guanyar pes. D'aquesta manera, es facilita que la dieta contingui les quantitats adequades dels micronutrients requerits.

És evident que l'enveliment comporta diversos canvis perjudicials en l'organisme i transformacions significatives, tant estructurals com funcionals, que afecten tots els òrgans i sistemes.

3. Estat nutricional. Requeriments. Aliments enriquits i suplements nutricionals. Principis generals d'alimentació per a persones grans

Pel que fa al seu estat nutricional, els ancians són un grup de població extraordinàriament vulnerable. Els casos de malnutrició són habituals, tant per excés (obesitat) com per deficiències específiques de nutrients (desnutrició proteïcocalòrica, etc.), com també són freqüents les situacions de risc nutricional. Els canvis esmentats anteriorment, l'alta prevalença de malalties i la polimediació corresponent, les possibles interaccions entre fàrmacs i nutrients i la manca d'exercici físic han de determinar l'estat nutricional de cada ancià.

Per bé que és cert que la prevalença d'excés de pes és elevada entre les persones d'edat avançada, la desnutrició, entesa com la manca d'un o diversos nutrients, és la principal preocupació entre la gent gran, que revelen un descens de la ingestió alimentària a causa de la pèrdua d'interès pel menjar. El predomini de desnutrició oscil·la entre l'1 i el 15%

en adults grans que viuen de manera independent, entre el 25 i el 60% en aquells que viuen en institucions i entre el 35 i el 65% en pacients hospitalitzats.

L'estudi PLENUFAR 3⁽¹⁷⁾, elaborat per la Vocalía Nacional de Farmacéuticos en la Alimentación del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España sobre 25.827 persones majors de 65 anys de totes les províncies d'Espanya, ens revela que un 3,8% de la població espanyola d'aquesta franja d'edat es troba en estat de desnutrició; que és una mica més freqüent en dones (4,3%) que en homes (3,0%), i que un 22,1% d'ancians es troben en risc de patir-ne, tot i que es van detectar diferències entre províncies. L'anàlisi de les dades de pes i talla d'aquest estudi revela que un 29,8% de les persones grans entrevistades presenten obesitat ($IMC \geq 30$), i que és superior en dones (32,6%) que en homes (25%). En l'interval d' IMC entre 25 i 30 kg/m^2 hi ha més homes (49%) que dones (38,5%). Els resultats globals a escala estatal destaquen que les dones presenten una proporció més alta tant de desnutrició com d'obesitat que no pas els homes, els quals presenten un percentatge més alt de població dins l'interval de normalitat.

D'altra banda, les principals característiques que es fan servir en els estudis de prevalença de desnutrició en persones grans depenen del tipus de població estudiada, de l'entorn institucional en què es troben i, sobretot, dels criteris diagnòstics emprats.

A més, hi ha un elevat predomini de la desnutrició associada a l'ingrés i estada a l'hospital, per la qual cosa els cribatges dels pacients són molt aconsellables per detectar precoçment els malalts desnordits o en risc de desenvolupar malnutrició⁽¹⁸⁾.

Les nombroses dificultats per avaluar l'estat nutricional de les persones grans han portat a desenvolupar mètodes de cribatge senzills i pràctics sense perdre fiabilitat. De tots ells, el Mini Nutritional Assessment (MNA) és el que aporta més sensibilitat, el més específic i el que millor pot adaptar-se a qualsevol entorn en què visqui l'ancià⁽¹⁹⁾.

Establir recomanacions nutricionals específiques per a gent gran és una pràctica relativament recent, ja que fins fa poc s'extrapolaven les recomanacions donades a la població adulta en general. La dificultat per de-

finir les necessitats nutricionals en aquesta etapa rau en l'heterogeneïtat de la població anciana i en la major incidència de pluripatologia i polimediació, que poden repercutir directament en la ingestió i l'aprofitament dels nutrients. Com més gran és l'individu, més complexos són els seus requeriments i també les limitacions que sorgeixen a l'hora d'ingerir, absorbir i utilitzar els nutrients. En aplicar les Ingestes Recomanades (IR), cal tenir en compte que un individu pot ser més jove o, a l'inrevés, més gran del que indica la seva edat cronològica.

Alguns dels principals canvis que es produeixen en les recomanacions nutricionals amb l'edat són:

- **Energia.** Els requeriments energètics disminueixen a mesura que avança l'edat, a causa, per una banda, de la disminució del metabolisme basal (augment del greix corporal i reducció de la massa muscular) i, de l'altra, de la disminució de l'activitat física⁽²⁰⁾. Es considera que baixa aproximadament un 5% per dècada entre els 40 i els 59 anys, i un 10% per dècada entre els 60 i els 70 anys (11).
- **Proteïnes.** Han de proporcionar entre un 10 i un 15% de l'energia total. L'aportació de proteïnes en la gent gran pot estar condicionada per diversos motius com problemes de masticació, l'elevat cost dels aliments proteïcs, trastorns digestius, etc. Cada situació requereix una atenció específica, però en general convé anar amb compte especialment amb la ingestió de proteïnes d'alt valor biològic (carn, lactis, ous i peixos) i no oblidar que els llegums aporten una proteïna de bona qualitat. Les recomanacions d'ingesta proteica en les diverses guies i protocols elaborats per les societats científiques en aquest camp s'han anat incrementant en els últims anys; han passat dels 0,55-0,60 g/kg de pes/dia que suggerien els experts ara fa 35-40 anys, a situar les recomanacions per sobre d'1 g/kg de pes/dia, més recentment.
- **Lípids.** A Espanya es recomana que, igual que en els adults, l'aportació de lípids no superi el 30% de les calories totals de la dieta de la gent gran, tot i que es pot arribar a un 35% si el greix d'addició predominant és l'oli d'oliva. Així, el perfil d'àcids grassos recomanat és similar al de l'adult jove. Dins d'aquest percentatge, el 7,8% ha de correspondre a àcids grassos saturats, el 20% a monoinsaturats i el 5% als poliinsaturats (SENC 2011). També és important assegurar l'aportació d'omega-3 pels

seus efectes antiinflamatoris antitrombòtics i hipolipemiant⁽²¹⁾.

Pel que fa al colesterol, s'admet com a adequada una ingestió diària inferior a 300 mg⁽²²⁾.

• **Hidrats de carboni.** Igual que la resta de macronutrients, l'aportació d'hidrats de carboni en persones grans es manté similar a la dels adults: 130 g/dia (20). Els hidrats de carboni han d'aportar a la gent gran aproximadament el 55-60% de l'energia total, i els sures simples han de ser inferiors al 10% del valor calòric total.

• **Fibra.** La ingestió de fibra és especialment important per a la població anciana, ja que afavoreix el trànsit intestinal, disminueix els riscos de diverticulosi i càncer de còlon i millora el control de la glucèmia, entre altres beneficis. La recomanació a Espanya, extrapolada de la població general, és un mínim de 20-30 g/dia. L'ideal: 50% soluble i 50% insoluble⁽²⁰⁾.

• **Vitamines.** Les deficiències de micronutrients entre la població anciana són relativament freqüents. Això pot ser per causa d'una ingestió més reduïda, per interaccions de fàrmacs i nutrients i per presència de determinades malalties. Les necessitats de molts micronutrients són similars als de l'etapa adulta. Malgrat això, hi ha excepcions que afecten les vitaminas B6, B12, C, D i E, de les quals es recomana que les aportacions siguin més elevades⁽²³⁾.

• **Minerals.** El calci és l'únic mineral que augmenta la seva aportació diària recomanada (Dietary Reference Intake, DRI) respecte de l'etapa adulta. A Espanya, es proposen ingestes de valors superiors als d'etapes anteriors. Això obedeix al fet que una ingestió adequada de calci prevé la desmineralització òssia i redueix la incidència de fractures en la tercera edat. Per tant, té un paper fonamental en la prevenció d'osteoporosi.

El zinc sol ser deficitari en l'alimentació de les persones grans. La deficiència de zinc en ancians s'associa amb alteracions en la cicatrització, en la funció immunològica i amb la pèrdua de sensibilitat olfactiva i gustativa.

Cal destacar, així mateix, que el seleni és un antioxidant natural molt potent, que, juntament amb les vitaminas A, C i E, protegeix l'organisme de l'oxidació produïda pels radicals lliures que van apareixent en

l'organisme amb el pas del temps⁽²⁰⁾.

- **Aigua.** Cal tenir-ne cura especialment, ja que els ancians tenen la sensació de set minvada, i per tant són una població amb risc de patir deshidratació. La recomanació d'ingesta d'aigua a Espanya oscil·la entre 1,5 i 2 litres diaris, que representa aproximadament 1 ml/kcal/dia, sense comptar l'aigua que contenen els aliments. En situacions especials, com ambients calorosos, febre, infeccions o tractaments amb diürètics, entre altres, la necessitat d'aigua pot augmentar⁽¹⁵⁾.
- **Aliments enriquits i suplements nutricionals.** La recomanació general és intentar cobrir les necessitats nutricionals mitjançant l'alimentació, sempre que sigui possible. Quan no és així, és indicat, per exemple, administrar suplements de vitamines i minerals per completar la dieta⁽¹⁶⁾.
- **Alcohol.** El consum moderat d'alcohol en persones de mitjana edat i gent gran pot disminuir el risc de mortalitat per accidents cardiovasculars, encara que la majoria d'aquestes afirmacions estan basades en estudis epidemiològics o poblacionals, i no pas en estudis clínics controlats. Per aquest motiu, les proves aportades no es poden considerar definitives.

Principis generals d'alimentació en persones grans

En resum, és difícil d'establir principis generals d'alimentació en la gent gran, ja que hi ha una llarga sèrie de variables i circumstàncies com l'edat, el sexe, el nivell assistencial de l'ancià (domicili, residència o hospital), l'estat de salut, la història dietètica anterior, els fàrmacs consumits, l'activitat física, els canvis en la situació social, etc. que en condicionen l'alimentació⁽²⁴⁾.

És fonamental individualitzar les recomanacions per a cada persona, però s'accepten certes indicacions de caràcter general:

1. Cal equilibrar la ingestió calòrica i l'activitat física per mantenir el pes adequat.
2. Convé prendre cinc racioncs diàries o més de verdures i fruites, especialment verdures de fulles verdes, grogues i cítrics.

3. S'ha de consumir hortalisses, verdures i fruites fresques.
4. És important augmentar les fècules i els hidrats de carboni complexos prenent sis racionis diàries o més d'una combinació de pans, cereals i llegums.
5. Cal evitar els aliments amb pocs nutrients, com ara el sucre de taula o fets amb farines refinades (pa blanc i brioixeria).
6. S'ha de disminuir la ingesta d'aliments grassos, sobretot els rics en greixos saturats, i substituir-los per greixos monoinsaturats.
7. Convé prendre proteïnes suficients provinents de la llet i derivats, ous, pollastre, peix, cereals i lleguminoses.
8. La llet que es pren ha de ser desnatada, i els productes làctics, baixos en greix.
9. No és recomanable el consum d'alcohol. Si se'n pren, només l'equivalent a no més de 30 ml d'alcohol al dia (2 cerveses, 2 gots de vi).
10. Cal limitar la ingesta de sal a 6 g al dia. Així mateix, cal limitar l'ús de sal per cuinar i evitar afegir-la a la taula, i moderar el consum d'aliments salats i processats.
11. Cal mantenir una ingesta adequada de calci.
12. S'han d'evitar suplements dietètics per sobre de les recomanacions.
13. La dieta adequada ha d'estar repartida en 4-5 àpats al llarg del dia. El contingut ha de ser majoritàriament vegetal, ha de contenir aigua suficient i ha de permetre mantenir el pes adequat i evitar l'obesitat.
14. La dieta adequada ha d'evitar els excessos de l'alimentació actual, que implica una excessiva quantitat d'aliments, un excés d'energia, sucres, greixos (sobretot animals), excés de proteïnes, sal i alcohol.
15. La dieta adequada per a una longevitat saludable ha de corregir els defectes de l'alimentació actual, que són: una escassa instrucció dietètica, un repartiment inadequat de menjar al llarg del dia, picar en excés, ingerir poca fibra i absència d'alguns micronutrients.

4. Malalties i trastorns més freqüents

Les persones d'edat avançada són susceptibles de patir una sèrie de malalties i afeccions típiques, algunes de les quals són recurrents.

Malalties i afeccions més freqüents:

- Artritis
- Artrosi
- Arteriosclerosi de les extremitats
- Alzheimer
- Parkinson
- Grip i refredats
- Sordesa
- Hipertensió
- Hipertròfia de pròstata
- Desnutrició
- Problemes visuals
- Demència senil
- Osteoporosi
- Accidents Vasculars Cerebrals (AVC)
- Infart

Moltes d'aquestes malalties són d'origen degeneratiu i de caràcter crònic. La prevenció i el seguiment farmacoterapèutic tenen un paper molt important, tant per a l'evolució de la majoria d'aquestes malalties com per la qualitat de vida del pacient. Aquest seguiment, de vegades, es troba amb la dificultat de la percepció que té cada persona gran del seu propi estat de salut, ja que sovint molts símptomes són considerats naturals i consubstancials del fet d'enveillir. És important l'ús de les bones tècniques de comunicació. Això no obstant, cal tenir en compte que en l'edat avançada hi ha malalties que es presenten de forma atípica, diferent del quadre clínic corresponent als adults més joves. La simptomatologia pot ser més vaga i inespecífica.

La malaltia, en molts casos, pot estar influenciada per aspectes socials, afectius i econòmics, de manera bidireccional, la qual cosa comporta un grau més alt de fragilitat de la persona d'edat avançada.

Malalties més freqüents com a causa de mort - Segons les dades de l'Institut Nacional d'Estadística (2013) i la Classificació Internacional de Malalties, les principals causes naturals de mort, per grups d'edat i sexe són:

- De 60 a 69 anys i de 70 a 79 anys: Tumors. Entre ells, els responsables d'una mortalitat més alta entre els homes van ser el càncer de bronquis, de pulmó i de còlon, i, entre les dones, el de mama.
- Majors de 79 anys: Malalties del sistema circulatori. Les isquèmiques cardíques (infart, angina de pit...) van ser la primera causa de mort en els homes i les malalties cervell i vasculars entre les dones.

Tenint en compte l'augment dels coneixements, els últims anys, sobre la prevenció (hàbits de vida, alimentació, etc.) i el seguiment dels pacients en totes aquestes malalties, és convenient insistir en la importància d'aplicar-los en l'atenció a les persones adultes grans i ancians.

5. El consum de medicaments més freqüents. Polimediació. Recomanacions.

Els estudis demogràfics de les societats europees mostren un creixement progressiu de la població major de 65 anys i de majors de 75 anys en les últimes dècades. Cada vegada hi ha una presència més destacada de persones d'edat avançada. Sens dubte, la disponibilitat de medicaments ha afavorit aquest procés.

No hem d'oblidar que:

Encara que envel·lir no sigui sinònim de malaltia, sí que és cert que, amb l'envel·liment, es produeixen una sèrie de canvis corporals, funcionals, psicològics i socials que poden afectar tant l'eficàcia i la seguretat dels medicaments com provocar una aparició més freqüent d'efectes secundaris indesitjables. La cronicitat de moltes patologies i la demanda habitual de fàrmacs per pal·liar símptomes afavoreixen la polimediació, i

en conseqüència augmenten les possibilitats d'interaccions.

Des del punt de vista de l'objectiu professional i d'acord amb la necessitat de promoure un enveliment saludable, és evident la conveniència d'un ús racional de medicaments, amb l'ajuda de l'atenció farmacèutica i fent el seguiment del fàrmac terapèutic de la persona d'edat avançada.

- **Consum quantitatius.** Independentment del mètode que es faci servir (nombre de receptes del SNS Sistema Nacional de Salut, mostres de població ...), els resultats dels estudis indiquen que el consum de medicaments és molt més elevat en les franges d'edat entre 65 i 74 anys i majors de 75 que no pas en la resta de la població. A títol d'exemple, la despesa pública en medicaments (2014) per als majors de 65 anys va ser el 77,7% del total, corresponent al 22,2% de la població. Pel que fa al nombre de receptes dispensades, les de pensionistes van augmentar un 2% en relació a l'any anterior, mentre que les de treballadors actius es van reduir un 1,3%.

Aquest fet, rellevant des del punt de vista econòmic, també ho és si tenim en compte l'augment de la polimediació i els dèficits en l'adhereència, que incideixen negativament en l'ús racional del medicament.

- **Consum qualitatius.** Seguint la classificació per grups terapèutics, hi ha una prevalença important de medicaments de l'aparell digestiu, del sistema nerviós i cardiovasculars. A tall d'exemple, s'inclou un llistat dels medicaments amb més demanda per aquest grup de població:

Medicament	Classificació anatòmica (ATC)	Acció
Omeprazole	AO2 BC	Antiulcus, inhibidor bomba protons
Paracetamol	NO2BE	Analgèsic, antipirètic
Simvastatina	C1OAA	Inhibidor HMB-CoA reductasa
Metamizol	NO2BA	Analgèsic antipirètic derivat pirazolones
AAS	NO2BA	Analgèsic antipirètic der. àc. acetilsalicílic
Enalapril	CO9AA 02	Inhibidor. Angiotensina-convertasa
Metformina	A1OBA 02	Hipoglucemiant: biguanides
Ibuprofèn	MO1AE 01	Antiinflamatori der. àc. propiònic
Lorazepam	NO5BA 06	Ansiolític grup benzodiazepines
Furosemida	CO3Ca 01	Diürètic de sostre alt
Acetilcisteina	RO5CB 01	Mucolític
Tramadol	NO2AX 02	Analgèsic, altres opioides
Atorvastatina	C1OAA	Inhibidor HMB-CoA reductasa
Duodart	GO4CA	Bloquejador alfa adrenèrgic
Fenofibrat	C1OAB	Hipolipemiant, grup fibrats
Amlodipina	CO8CA 01	Bloquejador canals CCAII per dihidropiridina
Ranitidina	AO2BA	Antiulcus, antagonista receptor H2

Entre els medicaments sense recepta, hi ha una demanda elevada d'analgètics i vitamines. Seria convenient valorar la idoneïtat del producte en cada cas, com també l'efectivitat d'altres mesures; aquesta mena de consells forma part del contingut de l'educació sanitària de l'acció farmacèutica.

D'altra banda, cal considerar que els hipotensors, els antiparkinsonians i els antipsicòtics i sedants presenten amb molta freqüència efectes secundaris indesitjables en aquest grup de població.

La polimediació s'ha descrit habitualment com l'administració de més fàrmacs dels que són necessaris des del punt de vista clínic i la seva presència és elevada entre la població d'edat avançada. El consum de més de tres medicaments de manera simultània i durant un temps prolongat pot potenciar el risc d'efectes secundaris i d'interaccions no desitjades.

L'adherència, entesa com la implicació activa i voluntària del pacient per tal d'aconseguir un objectiu preventiu i/o curatiu, en la vellesa té déficits de funcionament importants. Se n'han assenyalat causes diverses, com ara la manca de comprensió, els buits de memòria, la soledat, etc., per a les quals és convenient utilitzar les tècniques d'ajuda adequades, com ara els Sistemes Personalitzats de Dosificació (SPD). No oblidem que el seguiment del pacient és essencial per millorar l'adherència i que les tècniques de bona comunicació són molt importants en els pacients d'edat avançada; és responsabilitat de tot l'equip sanitari.

Alguns exemples:

A banda dels grups terapèutics de més consum, convé mencionar dos grups que sovint, en el dia a dia, poden requerir el consell i l'activitat d'atenció farmacèutica. Són el pacient oncològic i el diabètic insulino-dependents.

- El pacient oncològic presenta, amb una freqüència elevada, un estat de desnutrició que pot afectar l'eficàcia del tractament. Cal considerar fer una valoració de l'estat nutricional i tenir en compte la conveniència del consell alimentari adequat^(25,26). Així mateix, el tractament farmacològic i la radioteràpia comporten un ampli espectre d'efectes secundaris adversos, susceptibles de ser identificats i palliats amb el desplegament de

l'atenció farmacèutica. Molts d'aquests efectes incideixen en l'aparell digestiu i, alhora, perjudiquen l'estat nutricional. A tall d'exemple:

- Xerostomia: Cal mantenir una bona higiene bucal i evitar l'ús de col·lutoris amb alcohol.

Cal promoure la ingestà de líquids a petits glops al llarg del dia. També s'ha de promoure el consum d'aliments àcids (llevat que estiguin contraindicats) per estimular la producció de saliva. És aconsellable el consum d'aliments tous i humits que, al mateix temps, afavoreixin un bon estat nutricional. També es pot recomanar productes per a la boca seca.

- Mucositis: S'ha de mantenir una bona higiene bucal i evitar l'ús de col·lutoris amb alcohol. A més a més, cal rentar-se la cavitat bucal amb camamilla o solució de bicarbonat. Val la pena aconsellar una dieta tova, evitant els aliments calents i irritants i l'ús del tabac i l'alcohol.

S'ha de valorar la conveniència de l'ús de fòrmules amb àcid hialurònic per afavorir la cicatrització i la reparació de teixits.

- Diarrea: Cal facilitar el consell alimentari adequat. És recomanable la reposició hidroelèctrica, l'administració de probiòtics i la d'alguns productes antidiarreic (si cal).

- Constipació: S'ha d'estimular la ingestà d'aigua i altres líquids adequats, per exemple sucs de fruita. És aconsellable una alimentació rica en fibra i els preparats adequats en cada cas. Així mateix, cal aconsellar sobre la regularitat horària tant en la ingestà com en la defecació.

- Emesi: És important fer un seguiment de l'adherència a les possibles prescripcions de fàrmacs antiemètics. En l'àmbit alimentari, cal aconsellar: ingestió de líquids a petits glops, consumir aliments tous, amb poc greix, a temperatura ambient i poc aromàtics.

És important respondre de manera personalitzada a les necessitats dels pacients que requereixen tractaments pal·liatius i, d'aquesta manera, alleujar el dolor, mantenir el funcionalisme vital i corregir els efectes secundaris.

En el cas del pacient diabètic insulinodependent - La insulina és considerada un “medicament d’alt risc” (ISMP) (Projecte MARC) per errors de medicació (EM), tant en la conservació del medicament, com en la valoració i interpretació de les glucèmies al domicili, l’ajust de dosi i la tècnica d’administració. La intranquil·litat que aquest risc provoca en alguns pacients d’edat avançada pot induir a un dèficit de l’adherència, la qual cosa augmenta encara més la possibilitat d’EM.

El seguiment farmacoterapèutic, el consell i l’educació sanitària, tant al pacient com a familiars i cuidadors, contribueixen a la reducció dels EM⁽²⁷⁾.

Recomanacions

Atesa la complexitat del tractament a la gent gran, es recomana:

- Avaluat la utilitat real del tractament farmacològic. No sempre els símptomes són causats per la presència d’una patologia i es pot donar el cas que corresponguin a efectes secundaris de medicaments. Cal tenir en compte la possible existència de prescripcions similars de diferents prescriptors i/o de l’automedicació.

Cal utilitzar el menor nombre possible de fàrmacs.

La recepta electrònica és una bona eina que facilita aquests anàlisis.

És important valorar la possible utilitat de mesures no farmacològiques.

- Analitzar la idoneïtat del fàrmac. Cal tenir en compte les característiques físiques, psicològiques i socials del pacient i pensar que molts fàrmacs eficients en l’edat adulta no són els millors en la persona d’edat avançada. S’ha de valorar l’efectivitat i la seguretat en cada cas.
- Seleccionar les formes farmacèutiques més idònies, tant per la forma i la via d’administració, com per la presència d’excipients incompatibles (p. ex. formes efervescents en el cas d’hipertensió o sacarosa en els diabètics).

- Valorar la necessitat d'ajustar la dosi. S'ha de tenir en compte que les característiques de l'enveliment poden afavorir modificacions farmacocinètiques i farmacodinàmiques.
- Admetre la possibilitat de dèficits en l'adherència. La manca de comprensió de l'objectiu de la prescripció i de la durada del tractament són, entre altres, factors que poden alterar el funcionament de l'adherència. En són exemples freqüents la durada del tractament antibiòtic i d'hipotensors.

La recepta electrònica i el Sistema Personalitzat de Dosificació (SPD) són eines útils per a l'anàlisi i l'esmena.

- Analitzar la conveniència del seguiment farmacoterapèutic i de l'informe corresponent.
- Utilitzar tècniques de bona comunicació i de treball en equip, tant amb el pacient com amb altres membres de l'equip sanitari i cuidadors^(28 - 31).

6. Bibliografia

1. Aguiló A, Boronat MA, Fernández M, López MT, Zaforteza M. *Fàrmacs i gent gran*. Anuari de l'enveliment, Illes Balears; 2012. 290 pp.
2. Varela G, Alonso E. *Retos de la Nutrición en el siglo XXI ante el envejecimiento de la población*. Madrid: Editorial IMC; 2009. 13 pp.
3. Rivero M, Ponz JM. *Nutrición y Dietética. Aspectos sanitarios*. Capítol 12: “La Nutrición en la Edad Avanzada”. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1993. 409 pp.
4. Mak Tsz N, Caldeira S. “The Role of Nutrition in Active and Healthy Ageing”. *JRC Science and Policy Reports*. 2014. 7-13
5. European Commission: *Eurosat: Population structure and ageing*. http://epp.eurostat.es/europa.eu/statistics_explained/index.php/Population_structure_and_ageing#Future_trends_in_population_ageing. 2012.

6. Rechel B, Grundy E, Robine JM, Cylus J, Mackenbach JP, Knain C. “Ageing in European Union”. *Lancet*. 2013; 381(9874):1312-1322.
7. Instituto Nacional de Estadística. *Proyección de la población de España*. INEbase-www.ine.es.2011 y 2013.
8. European Comission: *Strategic Implementation Plan of the European innovation Partnership on Active and Healthy Ageing. The Operation Plan*. http://ec.europa.eu/reseach/innovation-union/pdf/active-healthy-ageing/steering-group/operational_plan.pdf#view=fit&pageMode=none. 2011.
9. Cuadrado C, Moreiras O, Varela G. *Guía de Orientación nutricional para personas mayores*. Madrid: Dirección General de salud Pública y Alimentación. 2009. 6-7 pp
10. Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, Gonzalez-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopez I, Martin ML, Martinez A, Montero P, Nuñez C, Puigdueta I, Quer J, Rivero M, Roset MA, Sánchez-Muñiz FJ, Vaquero MP. “Nutrición y Recomendaciones dietéticas para personas mayores”. *Nutr Hosp*. 2003; 18: 19-137.
11. Arbonés G, Hernandez T, Peris M. *Alimentació en la vellesa: efectivitat i eficacia. Guia Pràctica*. Lleida: Col.legi Oficial de Farmàcia. 2011.
12. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguart J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. “Mediterranean Diet Pyramid today. Science and cultural updates”. *Public Health Nutr*; 2011;14:2274-2284. <http://dieta-mediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/#piramide>
13. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M. “Mediterranean dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease”. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 8:CD009825.
14. Gerald J, Dorothy R. *Pyramid: Foods and Physical Activities in Ageing*. Tufts University. 2007.

15. CGCOF. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, amb la col·laboració d'Aquarius. *Pautas de hidratación con bebidas con sales minerales*. Vocalía Nacional de Alimentación. 2011.
16. Ruíz- López MD, Artacho R. “Nutrición y envejecimiento”. Capítulo 13, dins: Gil Hernández, A. *Nutrición Humana en el Estado de Salud. Tratado de Nutrición*. 2a Edició. Maig 2010. Editorial Panamericana (319-343).
17. PLENUFAR 3. *Educación nutricional a las personas mayores*. Vocalía Nacional de Alimentación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Madrid. 2006
18. García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M i Col. “Consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España”. *Nutr. Hosp.* 2011; 26 (4) 701-710.
19. Guigoz Y. “The Mini Nutritional Assessment (MNA[©]) review of the literature. What does tell us?” *J Nutr Health Aging*. 2006; 10: 466-485.
20. Ortega RM, Navia B, López-Sobaler AM, Aparicio A. *Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española*. Departamento de Nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2014.
21. Ortega RM, González LG, Villalobos TK, Perea JM, Aparicio A, López AM. “Fuentes alimentarias y adecuación de la ingesta de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en una muestra representativa de adultos españoles”. *Nutr. Hosp.* 2013; 28 (6): 2236-2245
22. Fernandez ML, Calle M. “Revisiting Dietary Cholesterol Recommendations: does the evidence support a limit of 300 mg/d?” *Curr. Atheroscler. Rep.* 2010; 12 (6): 377-383
23. Cuervo M, Baladia E, Goñi L, Corbalán M, Manera M, Basulto J et al. “Propuesta de Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la población española”. Dins: FESNAD. *Ingestas Dietéticas de Refe-*

- rencia (IDR) para la población española.* Pamplona EUNSA; 2010.
24. Ribera Casado, JM. *Manual Práctico de Nutrición y Salud.* Maig de 2012. Capítulo 14. “Nutrición en personas mayores”. 223-238 pp.
 25. Mendiola Fernández C. i col. *Guia de tratamiento nutricional para enfermos oncológicos.* Oncomadrid. 2008
 26. Joaquim Ortiz C. i col. *Recomanacions dietètiques-nutricionals en oncologia. Pla director d'oncologia.* Generalitat de Catalunya, Departament de Salut.
 27. Ayestaran Altuna A, Carrera Santallestra, MJ. “Prevenció d'errors de medicació amb les insulines”. *Butlletí de prevenció d'errors de medicació de Catalunya* 2015;13 (4)
 28. *Medicamentos y Vejez. Panorama Actual del Medicamento.* Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Vol. 39, set. 2015. 648-669
 29. Medicamentos y Vejez. Farmacéuticos. N° 412, gener 2016 56-64
 30. Maher RL i col. “Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly”. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13 (1): 57-65
 31. Palleria C. i col. “Pharmacokinetics drug-drug interaction and their implication in clinical management”. *J Res Med Sci.* 2013; 18 (7): 601-610

2. INTERACCIONS ENTRE ALIMENTS I MEDICAMENTS EN LA POBLACIÓ GERIÀTRICA

M. Carmen Vidal Carou i Joan Bosch Fusté

1. Introducció

Les relacions entre alimentació i salut van canviar radicalment quan es van consolidar els coneixements que provaven que les relacions entre alimentació i salut eren molt més àmplies que la simple cobertura de les necessitats nutricionals per evitar malalties per carència. Sens dubte, l'alimentació és un factor clau per a la protecció (o el risc) del que l'OMS denomina «malalties cròniques no transmissibles», tan prevalents en les coneasures com societats desenvolupades. És molt habitual que, per al tractament d'aquestes malalties, es tingui en compte tant la farmacologia com la nutrició, amb l'objectiu de sumar accions positives. Però la pregunta que poques vegades es fa és si sempre és així. Si nutrició i farmacologia sempre sumen⁽¹⁾.

Les interaccions entre medicaments i aliments (IAM) normalment es refereixen a l'aparició d'efectes inesperats, associats a la presa conjunta de fàrmacs amb menjar en general o amb algun producte en particular. Aquests efectes inesperats no sempre són adversos ni negatius; al contrari, es coneixen interaccions amb efectes positius, que sumen, i que, per tant, poden resultar útils terapèuticament per millorar l'eficàcia del fàrmac o per reduir-ne els possibles efectes secundaris. També hi ha interaccions que resten, i les repercussions que poden tenir poden ser de clínicament negligibles a clarament adverses o fins i tot greus⁽¹⁾.

El coneixement que hi ha de les interferències entre aliments i medicaments no és nou. Les primeres descripcions d'aquesta mena d'interaccions feien referència als efectes provocats pels medicaments sobre l'aprofitament de nutrients (van ser realitzades el 1927 per Burrows i Farr, que van assenyalar per primer cop que els olis minerals laxants (oli de parafina) podien alterar l'absorció de vitamines liposolubles, per tal com les vitamines són arrossegades pel laxant i, d'aquesta manera, se

n’impedeix l’absorció correcta. Anys més tard, el 1939, Curtis i Balmer ho van constatar en estudiar els efectes dels olis minerals laxants, ja que reduïen l’absorció del β-carotè (provitamina A). Les conseqüències nutricionals d’aquestes interaccions depenen de la dosi, en funció de la quantitat de laxant ingerida i de la freqüència d’ús, com també que hi hagi una reserva fisiològica major o menor d’aquesta vitamina^(2,3). Posteriorment, a les dècades dels quaranta i cinquanta del segle passat, es va documentar el dèficit de piridoxina o vitamina B₆ induït per la isoniazida; va ser descrit com una interferència del fàrmac en la metabolització de la vitamina, de manera que l’efecte de la isoniazida s’assimilava al d’una antivitamina. Conèixer aquestes interaccions ja permetia aconsellar la conveniència de complementar la dieta amb vitamina B6 durant un tractament amb aquest fàrmac antituberculós, a fi d’evitar deficiències clíniques o subclíniques de la vitamina^(2,3). Però van ser els casos publicats per Blackwell et al. 1967 i Asatoor l’any 1963⁽⁴⁾ sobre crisis hipertensives greus, fins i tot mortals, degudes a la interacció entre fàrmacs inhibidors de l’enzim monoamina-oxidasa (IMAO) amb amines biògenes (tiramina i altres) presents en alguns aliments, els que van centrar l’atenció definitivament en les interaccions entre aliments i medicaments, i a partir d’aquí van començar a ser objecte d’estudis més o menys sistemàtics. Afortunadament, la majoria de les interaccions descrites més endavant no van tenir resultats letals, però sí que van fer evident que alguns components del menjar poden interferir en l’absorció, metabolització i fins i tot eliminació d’alguns fàrmacs.

D’algunes interaccions, se’n coneixen amb precisió els substrats concrets que les provoquen, el mecanisme pel qual es produeixen, i així mateix el seu efecte i/o les conseqüències que comporten. Per contra, de moltes altres, hi ha poques dades i a vegades són contradictòries. Desafortunadament, en la literatura sobre interaccions entre aliments i medicaments és habitual que les dades procedeixin d’observacions aïllades o d’estudis clínics amb pocs individus i, potser, aquesta és la causa per la qual els resultats no sempre es reproduueixen en estudis posteriors, cosa que augmenta la confusió i incertesa sobre la seva veritable significació.

Tot i que cada any hi ha més informació i més contrastada a disposició, les interaccions entre aliments i medicaments continuen sent una assignatura pendent, amb informació abundant però poc estructurada i, encara més important, poc reconeguda pel professional sanitari. I això

és així, tot i que el 1984, Roe i Colin Campbell⁽⁵⁾, ja assenyalaven que “per a molts científics i professionals de l'àmbit de la salut, el coneixement de les interaccions entre fàrmacs i aliments ha esdevingut una responsabilitat”.

2. Interaccions entre aliments i medicaments

Les interaccions entre medicaments i aliments, tal com ja s'ha dit, es refereixen a l'aparició d'efectes inesperats, no sempre adversos ni negatius, derivats de prendre conjuntament aliments i fàrmacs. En funció del substrat que modifica la seva funció per la presència de l'altre, les interaccions es poden classificar en dos grans grups⁽⁶⁻⁸⁾.

- **Interaccions Aliment-Medicament (IAM).** L'alimentació, els aliments, o els seus components (naturals o afegits) poden fer variar la biodisponibilitat o el comportament farmacocinètic o farmacodinàmic del medicament.
- **Interaccions Medicament-Aliment (IMA).** En què els medicaments poden modificar l'absorció, la utilització metabòlica i l'eliminació dels nutrients i afectar l'estat nutricional del pacient.

Al seu torn, en funció del mecanisme pel qual es produeixen les interaccions entre aliments i medicaments també es poden subdividir en dos grups^(3, 9, 10):

- **Farmacocinètiques:** si afecten els processos de l'AADME (Alliberament, Absorció, Distribució, Metabolització i Excreció).
- **Farmacodinàmiques:** si afecta directament l'acció farmacològica.

Aquesta classificació no exclou que alguns components de l'alimentació o relacionats, com l'alcohol i el cafè, puguin provocar interaccions dels dos tipus. L'alcohol, concretament, pot interferir en l'eficàcia i efectes terapèutics de molts fàrmacs per múltiples mecanismes, de la mateixa manera que alguns fàrmacs poden modificar la cinètica i els efectes de l'alcohol, provocant l'anomenat efecte disulfiram o Antabus® o bé potenciant la toxicitat de l'alcohol^(2, 11).

En molts casos, l'efecte que provoquen els aliments no té rellevància

clínica perquè no modifiquen de manera significativa l'activitat terapèutica esperada. Malgrat això, alguns fàrmacs, per diverses raons, són més sensibles a la presència d'aliments o d'alguns dels seus components:

- **Fàrmacs amb un marge terapèutic estret** (warfarina, presumiblement també acenocumarol, fenitoïna, hipoglucemiants orals, hipotensors, digoxina, contraceptius orals, sals de liti i alguns medicaments que actuen sobre el sistema nerviós central). En aquest cas, hi ha el risc que puguin aparèixer problemes per apparent sobredosificació o fins i tot possibles efectes toxicològics si la biodisponibilitat del fàrmac augmenta pel fet de prendre'l amb o sense menjar.
- **Fàrmacs que han de mantenir una concentració plasmàtica sostinguda** per ser eficaços (antibiòtics en general). La seva eficàcia pot disminuir si no es mantenen durant tot el tractament uns nivells plasmàtics per sobre de la concentració mínima inhibitària. Un nivell baix d'absorció dels antibiòtics provocat per la presència d'aliments o d'alguns dels seus components en el tracte gastrointestinal pot reduir l'eficàcia del fàrmac, la qual cosa pot obligar a allargar el tractament. També cal tenir en compte la possibilitat que contribueixi a l'aparició de toleràncies a causa del desenvolupament de resistència microbiana a l'antibiòtic⁽¹²⁾.

2.1. Interaccions farmacocinètiques

Les interaccions farmacocinètiques són les més habituals i es poden produir en les diverses etapes que segueix el medicament en l'organisme (AADME)^(2, 10, 13, 14, 15, 16, 17). Cal incloure-hi totes aquelles situacions en què els aliments, algun dels seus components (naturals, afegits o contaminants) o fins i tot el mateix estat nutricional de l'individu exerceixen algun efecte en els paràmetres farmacocinètics del medicament (biodisponibilitat, velocitat d'absorció, d'eliminació, etc.). Aquestes interaccions es poden produir per diverses causes⁽⁸⁾:

- Efectes inespecífics provocats per la presència d'aliments en el tracte gastrointestinal.
- Efectes específics provocats per un component concret dels aliments.
- Efectes deguts a un desequilibri nutricional.

2.1.1. Interaccions en l'absorció de fàrmacs.

La majoria dels medicaments es prenen per via oral i, sovint, juntament

amb menjar, per diverses raons: millorar l'adhesió dels pacients al tractament, facilitar la deglució, evitar irritacions gastrointestinals, accelerar el trànsit esofàgic, evitar efectes adversos de tipus irritant sobre l'esòfag i/o millorar l'absorció del fàrmac en alguns casos. La principal diferència entre l'administració en dejú (amb un got d'aigua) i acompanyada d'aliments és que el medicament roman més temps a l'estòmac a causa del retard en el buidatge gàstric produït per la presència del menjar. Quan hi ha aliments en el tracte gastrointestinal, en comparació amb l'estat de dejú, hi ha una sèrie de canvis en el pH gàstric, l'osmolaritat, la motilitat, les secrecions digestives i fins i tot la velocitat de la circulació enterohepàtica que poden afectar la solubilitat i la biodisponibilitat de fàrmacs. A més a més, aquestes modificacions poden tenir diversos graus d'intensitat i durada en funció de la quantitat i la naturalesa dels aliments ingerits. El resultat d'aquestes interaccions sempre és una modificació en la quantitat de fàrmac que s'absorbeix. En general, les més freqüents són les que provoquen una disminució de l'absorció, però també hi ha casos en què augmenta. Així, l'administració amb aliments pot ser favorable per a la biodisponibilitat de fàrmacs difícilment solubles o, per contra, perjudicial per a aquells que són làbils en medi àcid (i no estan protegits) o per als que poden formar complexos o precipitats no absorbibles amb els components dels aliments.

Els principals mecanismes que poden explicar aquesta mena d'interaccions són els següents⁽⁸⁾:

- **Formació de complexos o precipitats insolubles** (i no absorbibles) entre fàrmacs i components dels aliments. Cal incloure-hi la possible adsorció del fàrmac per part de components no digeribles de la dieta (fibra alimentària, tanins). La interacció clàssica entre algunes tetraciclines i el calci és un exemple dels primers i la de la fibra adsorbint la lovastatina (hipocolesterolèmiant) ho és dels darrers. Tant en un cas com en l'altre, el resultat és una pèrdua per femta de part del principi actiu. Si el component responsable de la interacció és un nutrient (calci), també es perd.

És habitual seguir una dieta rica en fibra alimentària o recórrer a complements de fibra com a coadjuvant del tractament de moltes malalties, com la diabetis, la hipercolesterolemia o el restrenyiment. Però tant la fibra insoluble (no fermentable) com la soluble

(fermentable) poden provocar interaccions amb fàrmacs (estatines i hipoglucemiants orals) i formar agregats insolubles que redueixen l'absorció del fàrmac. Com a norma general, es recomana separar la ingesta de fibra, especialment si ve de complements, del fàrmac, per aprofitar amb seguretat, d'aquesta manera, els efectes beneficiosos individuals de cada un.

- **Degradació del fàrmac per canvis en el pH gàstric.** Alguns fàrmacs són làbils en medi àcid i per això s'han d'administrar protegits, per resistir el pas per l'estòmac, i ser dosificats de manera que, després d'aquest pas, en quedi una quantitat suficient per ser eficaç; o bé cal administrar-los només amb aigua i separats dels àpats, per aconseguir que la presència del principi actiu a l'estòmac sigui la mínima possible. Si es modifica la pauta d'administració d'aquests medicaments, per exemple prenent-los conjuntament amb aliments, el resultat seria una permanència més llarga del fàrmac a l'estòmac i, si no està protegit, una major degradació i, conseqüentment, una biodisponibilitat menor. Aquí també caldria incloure-hi altres possibles efectes derivats d'una mala praxi en la pauta d'administració del fàrmac. És el que passa si, per facilitar la ingesta o emmascarar un gust desgradable, s'altera la forma farmacèutica del medicament i es dissol, es dilueix o es disagrega, per exemple, en líquids amb una certa acidesa, com sucs de fruites, begudes refrescants, etc. Aquestes begudes poden presentar un pH àcid que, en el cas de medicaments sensibles a l'acidesa, pot fer que es degradin fins i tot abans d'arribar a l'estòmac. Per això, per prendre aquests compostos, s'hauria de fer una menció expressa de no diluir-los amb aquest tipus de begudes.
- **Canvis en el grau d'ionització del fàrmac.** L'equilibri entre les formes ionitzades i no ionitzades del medicament en condiciona l'absorció. Atès que en la majoria dels casos les formes que absorbeixen són les no ionitzades, si aquest equilibri s'altera, es pot provocar que el grau d'absorció sigui més alt o més baix.
- **Augment de la solubilitat del fàrmac.** Aquest és un efecte típic de l'alcohol en dosis moderades, que pot afavorir l'absorció d'alguns fàrmacs. Per contra, una ingesta elevada d'alcohol disminueix la biodisponibilitat de molts fàrmacs, ja que provoca irritació o fins i tot inflamació de la mucosa intestinal, i això en dificulta la capacitat

d'absorció.

Les interaccions farmacocinètiques provocades per l'alcohol poden variar de sentit en funció de la quantitat d'alcohol ingerida i de si es tracta d'una ingestió puntual o crònica⁽¹⁸⁾.

2.1.2. Interaccions en la distribució de fàrmacs.

Els fàrmacs es distribueixen per l'organisme, principalment, lligats a proteïnes plasmàtiques. Aquesta unió es pot alterar per l'estat nutricional dels pacients, atès que, en situacions de desnutrició, la quantitat de proteïnes plasmàtiques disminueix. Això comporta que una quantitat més alta de fàrmac quedi lliure i en disposició d'exercir el seu efecte farmacològic; així apareixen riscos de toxicitat potencials amb fàrmacs de marge terapèutic estret. D'altra banda, també s'han descrit desplaçaments de la unió fàrmac-proteïna en casos de dietes hiperproteïques o com a conseqüència de la mobilització de greixos per un dejuni prolongat⁽¹⁹⁾. El seguiment de dietes hiperproteïques, tan populars en l'actualitat per controlar el pes, pot tenir repercussions, per tant, en l'eficàcia d'un tractament farmacològic.

Pel que fa a la distribució, el consum crònic d'alcohol redueix els nivells plasmàtics de proteïnes, la qual cosa afecta sensiblement el transport d'alguns fàrmacs, i, conseqüentment, la quantitat de fàrmac lliure en sang augmenta. Així, els efectes terapèutics poden ser potenciats o fins i tot poden aparèixer efectes secundaris.

2.1.3. Interaccions en la metabolització de fàrmacs

La metabolització dels fàrmacs pot ser alterada per la presència d'aliments en general, d'alguns dels seus components o per l'estat nutricional del pacient. A més, alguns components dels aliments poden provocar inducció o inhibició d'enzims del sistema microsòmic hepàtic (SMH), que és el responsable de la metabolització de molts xenobiòtics en general i, en concret, de fàrmacs. La inducció de l'SMH provoca un augment de la metabolització de fàrmacs (és a dir, menor durada de l'efecte terapèutic i risc d'ineficàcia), mentre que la inhibició l'alenteix (l'efecte farmacològic és més sostingut i hi ha risc d'aparent sobredosificació si no es modifiquen les pautes d'administració). Aquests efectes poden ser provocats per vitamines i altres nutrients, com els AGP n-3 (en dosis més elevades que les requerides des d'un punt de vista nutricional) i per compostos bioactius vegetals (indols, fenols, etc.), però també per

alguns contaminants del medi ambient i dels aliments.

S'ha descrit un gran nombre d'interaccions atribuïdes a compostos bioactius dels aliments, entre els quals destaquen certs compostos fenòlics (furanocumarines del suc d'aranja i isoflavones de la soja), l'àcid glicerític de la regalèssia, la cafeïna i, per descomptat, l'alcohol, que, tot i que no és considerat un compost bioactiu, és ben sabut que té activitat biològica. El tabac, encara que no sigui un aliment, també pot alterar la resposta terapèutica d'alguns medicaments perquè en modifica la velocitat de metabolització, de manera que el fet de fumar o no pot explicar diferències entre individus en la resposta farmacològica.

Les furanocumarines del **suc d'aranja** poden inhibir l'activitat de diversos isoenzims del citocrom P450, com també la glicoproteïna P dels enteròcits de la paret intestinal. El resultat és un augment dels nivells plasmàtics de molts fàrmacs (antihipertensius, bloquejadors dels canals de calci, antihistamínicos, immunosupressors, benzodiazepines i estatinas), amb el risc que apareguin efectes adversos tòxics^(2, 6, 10, 20).

Una ingestió d'**alcohol** elevada i ocasional redueix la metabolització dels fàrmacs, la qual cosa fa que tinguin un efecte més prolongat i el risc de toxicitat conseqüent. Per contra, en els alcohòlics crònics, el consum habitual d'alcohol provoca una inducció dels enzims de la metabolització dels xenobiòtics en general i, per tant, s'observa un efecte terapèutic menys durador, que pot fer necessari repetir la dosificació en un període de temps inferior al recomanat per a la població no bevedora^(11, 16).

Els components del fum del **tabac**, principalment hidrocarburs aromàtics policíclics, exerceixen un efecte inductor molt potent sobre la metabolització de molts fàrmacs al nivell de citocrom P450. Aquesta inducció sol fer que sigui necessari augmentar les dosis dels fumadors respecte dels no fumadors per aconseguir el mateix efecte terapèutic^(21, 22).

Un aspecte a tenir compte en els pacients fumadors és que, un cop instaurat un tractament farmacològic, si el pacient abandona l'hàbit tabàquic, n'ha d'informar el professional sanitari per si calgués reajustar les dosis.

Els fàrmacs també poden modificar la metabolització d'alguns compo-

nents dels aliments; així és com funciona el mecanisme d'una de les interaccions més clàssiques: la dels medicaments IMAO amb algunes **amines biògenes** (histamina i tiramina). Aquestes amines són força ubiquïques en els aliments, però sobretot abunden en els fermentats i en els poc frescos, en els quals la flora microbiana del deteriorament ha afavorit la descarboxilació dels aminoàcids precursors (histidina i tirosina) i ha produït les amines. Els medicaments IMAO (antidepressius i antiparkinsonians) inhibeixen l'enzim MAO (taula 1), que és un dels responsables de la metabolització de les amines endògenes i exògenes (procedents de la dieta), cosa que provoca l'aparició dels seus efectes tòxics. La gravetat de les crisis hipertensives derivades de la interacció, en què fins i tot s'han registrat casos mortals, fa que calgui recomanar de restringir de la dieta una llarga llista d'aliments susceptibles de contenir amines biògenes^(8,13).

Taula 1. Medicaments que inhibeixen l'enzim MAO

Grup farmacològic	Principi actiu
Antidepressius IMAO (no selectius)	Isocarboxacida, iproniazida, fenelzina, nialamida, pargilina, trancilcipromina
Antidepressius IRMA	Brofaromina, moclobemida, toloxatona
Antiparkinsonians IMAO-B	Rasagilina, selegilina
Analgètics	Meperidina
Antibiòtics (no selectius)	Linezolid
Antineoplàstics	Procarbazina
Antisèptics (no selectius)	Furazolidona

Font: Adaptada de Vidal et al. (2012)⁽⁸⁾

Afortunadament, avui dia s'utilitzen sobretot IMAO selectius respecte d'un dels isoenzims del MAO (A), de manera que queden altres isoenzims disponibles per metabolitzar les amines. La quantitat d'amines necessària per desencadenar una crisi hipertensiva en pacients tractats amb IMAO-A és unes deu vegades superior a la que caldria prenent un IMAO clàssic. Tot i així, és aconsellable eliminar o moderar el consum dels aliments rics en amines (taula 2).

Taula 2. Classificació dels aliments en funció del risc d'interaccionar amb medicaments pel seu contingut en histamina i tiramina

Aliment	Contingut mg/kg Histamina – tiramina	Aliment	Contingut mg/kg Histamina – tiramina
Peix blau Conserve: tonyina, sardina o verat. Semiconserves: anxoves o arengades.	ND – 2.400 ND – 40 ND – 1.500 ND – 88,5	Peix blau Fresc: tonyina, sardina o verat, seitó. Peix blanc Fresc i congelat: lluç, bacallà.	ND – 10 ND – 2,25 ND – 2 ND
Càrnics crus curats Fuet, llonganissa, salami, sobrasada, xoriç.	ND – 350 ND – 1.550	Carn Fresca: boví i porcí. Càrnics crus curats Pernil salat. Càrnics cuits Pernil dolç, mortadel·la, catalana.	ND – 4 ND ND – 10 ND – 15 ND – 5 ND – 10
Formatges madurats Manxec, parmesà, gouda, emmental, gruyère, roquefort, camembert.	ND – 700 ND – 4.200	Làctics Llet Iogurt Formatge fresc	ND ND ND – 13 ND ND – 5 ND – 1
Vegetals fermentats Xucrut Derivats de la soja Extractes de llevat	ND – 200 ND – 55 ND – 2.300 ND – 878 50– 3.000	Vegetals Bledes Tomàquet: fresc, salsa, suc Espinacs Llegums: llenytes, cígrons, mongetes	ND – 2 0,5 – 2 0,5 – 8 0,5 – 3 20 – 50 ND – 5 ND – 1,5 ND
Begudes alcohòliques Vi negre Vi blanc Vi escumós Cervesa d'ampolla	ND – 13 ND – 7,5 ND – 21 ND – 15,9 ND – 6,3 ND – 2,7 ND – 2 ND – 52	Altres Farina de blat, arros, etc. Bolets Olives Sucs de fruita Xocolata	ND – 5 ND – 0,5 ND – 1,8 ND ND – 2 ND – 2 ND – 1,5 ND ND – 0,5 ND – 8

Font: Adaptada de Vidal et al. (2012)⁽⁸⁾

A més de la interacció entre amines i IMAO, una altra possible interacció, molt menys coneguda, és la que deriva de la inhibició del DAO (diamina-oxidasa), un enzim que també està implicat en la metabolització de les amines biògenes en l'organisme. El DAO és particularment important per la metabolització a l'intestí d'histamina i diamines dietètiques. Com a conseqüència d'aquesta interacció, es produeixen quadres d'intolerància a la histamina que cursen amb símptomes molt variats, que inclouen cefalees, símptomes cutanis anàlegs als de les al·lèrgies (granelades, urticària, edema i inflamació) i digestius (nàusees, vòmits i diarrees), entre d'altres. La possibilitat que aparegui una intolerància a la histamina per bloqueig farmacològic del DAO és relativament important, ja que s'han assenyalat uns noranta medicaments, alguns d'ells d'ús comú, que tenen capacitat per inhibir el DAO (taula 3).

Taula 3. Medicaments inhibidors de l'enzim DAO

Grup farmacològic	Principi actiu
Analgèsics	Metamizol
Antihistamíncs	Difenhidramina, cimetidina
Antiarítmics	Quinidina, propafenona
Antiasmàtics	Teofil·lina
Antibiòtics	Àcid clavulànic, cefotiam, cefuroxima, cicloserina, cloroquina, framicetina, pentamicina
Antidepressius	Amitriptilina
Antihipertensius	Dihidralazina, veramapil
Antihipotensius	Dobutamina
Antireumàtics	Acemetacina
Antisèptics	Acriflavina
Antituberculosos	Isoniazida
Bronquiolítics	Aminofil·lina
Diürètics	Amilorida, furosemida
Mucolítics	Acetilcisteïna, ambroxol
Neurolèptics	Haloperidol
Procinètics	Metoclopramida
Tranquil·litzants	Diazepam
Relaxants musculars	Pancuroni

Font: Adaptada de Vidal et al. (2012)⁽⁸⁾

La cafeïna és un altre exemple de component dels aliments la metabolismització de la qual pot ser alterada per fàrmacs. Alguns fàrmacs, com la paroxetina, el verapamilo, el ciprofloxací, el ketoconazol, inhibeixen els isoenzims P450 1A2, responsables de metabolitzar la cafeïna, la qual cosa provoca els efectes d'una intoxicació per cafeïna (tremolors, nàusees o insomni), que sovint són confosos amb els efectes adversos dels medicaments. Per això és important conèixer el consum de begudes amb cafeïna del pacient i valorar si és aconsellable que durant el tractament el redueixi o el substitueixi per productes descafeïnats⁽²³⁾.

2.1.4. Interaccions en l'eliminació de fàrmacs

L'eliminació de fàrmacs, majoritàriament, es fa per via renal, i el principal modulador d'aquest procés és el pH de l'orina. Les interaccions entre aliments i medicaments que poden afectar l'excreció de fàrmacs s'expliquen per l'efecte acidificant o alcalinitzant de l'orina que poden exercir certs tipus de dietes. Per exemple, una dieta acidificant afavoreix la reabsorció de principis actius àcids i afavoreix l'eliminació dels de caràcter bàsic, mentre que una d'alcalinitzant provoca l'efecte contrari. Cal recordar que l'acidesa o basicitat d'un aliment, des d'un punt de vista químic, no té relació amb el seu caràcter acidificant o alcalinitzant de l'orina. Així, que l'orina sigui més àcida o més àlcali depèn de l'acidesa o basicitat de les cendres (components minerals) de l'aliment. En general, són acidificants els aliments d'origen animal (menys la llet i derivats) i els cereals, i són alcalinitzants els productes vegetals (llevat dels cereals) i la llet i derivats.

2.2. Interaccions farmacodinàmiques

Les interaccions farmacodinàmiques són les que es produeixen sobre l'acció farmacològica del medicament per part d'algún component actiu dels aliments, i poden ser de tipus agonista (potenciació d'efectes) o antagonista (efectes contraris).

Sens dubte, les interaccions d'aquesta mena més abundants i importants són les que es produeixen entre l'alcohol i alguns fàrmacs, i no només amb els que actuen en l'àmbit del sistema nerviós central (SNC), sinó que també pot haver-hi interferències en l'efecte terapèutic d'altres medicaments o potenciar els seus efectes secundaris⁽¹¹⁾. Les interaccions de l'alcohol amb medicaments que actuen sobre el SNC poden ser de tipus agonista, quan l'alcohol potencia els efectes depressors de fàrmacs

sedants com els antidepressius o els analgèsics opiacis, o bé antagonista dels efectes de fàrmacs estimulants⁽¹¹⁾.

A més a més de l'alcohol, un altre component natural d'alguns aliments amb efectes biològics reconeguts és la cafeïna, que, com que és estimulant, pot potenciar alguns fàrmacs que també són excitants i antagonitzar els sedants⁽²³⁾.

El component actiu de la regalèssia és la glicirizina, que inhibeix la 11β-hidroxiesteroidedeshidrogenasa (11β-HSD), la qual cosa provoca una activació exagerada dels receptors mineralocorticoides renals, una reabsorció de sodi i una major excreció de potassi. Les interaccions en què participa la regalèssia⁽²⁵⁾ són de tipus agonista o antagonista dependent del fàrmac, i pot arribar a causar quadres d'hipocalèmia (digoxina, insulina) o d'hiponatrèmia (hidroclorotiazida, espironolactona o furosemida).

Les interaccions farmacodinàmiques del tabac es deuen als efectes farmacològics de la nicotina i, especialment, a les seves accions en el sistema nerviós central i en el sistema cardiovascular. Aquests efectes poden interferir amb l'eficàcia de determinats fàrmacs com les benzodiazepines, certs β-bloquejadors i la insulina, disminuint en la majoria dels casos la resposta terapèutica^(20, 21).

Els aliments i els medicaments tenen efectes fonamentalment diferents en l'organisme, però l'aparició dels denominats aliments funcionals i nutracèutics ha apropat les fronteres, ja que els compostos bioactius que poden tenir aquests productes tenen un efecte que va més enllà del que es considera estrictament nutritiu, i en molts casos es poden qualificar de pseudofarmacològics. Obren noves àrees d'interès en el camp de les interaccions, per tal com la pregunta de si poden influir en l'efecte terapèutic dels fàrmacs subsisteix. En són bons exemples les possibles interaccions del consum d'aliments amb components hipcolesterolemiant, antihipertensius, antiinflamatoris, etc. amb els medicaments que tenen aquest mateix objectiu terapèutic^(2,3). Les interaccions poden tenir efectes antagònics, additius o fins i tot sinèrgics.

3. Interaccions entre aliments i medicaments en la població geriàtrica

Les IAM són difícils de predir perquè es poden produir en multitud de situacions i contextos. Això no obstant, hi ha alguns escenaris en què l'aparició de les IAM és més probable, i la població geriàtrica és un d'aquests casos.

4. Recull d'interaccions entre aliments i medicaments que poden presentar-se en la població geriàtrica

Tot i que no hi ha gaires referències d'estudis específics d'interaccions en població geriàtrica, a la taula 4 hi ha recopilades les principals interaccions descrites entre aliments en general i components específics dels aliments i els medicaments d'ús freqüent en la població anciana.

Taula 4: Interaccions entre fàrmacs i aliments

	Fàrmac	Aliment	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció	Recomanació
Antipsicòtics	Clozapina	Aliments en general (aliments grassos)	Increment de l'absorció i de la biodisponibilitat	Increment de la solubilitat del fàrmac	Farmacocinètica	Separar 1 h com a mínim la ingestió d'aliments de l'administració del fàrmac.
	Isoflavones		Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450	Farmacocinètica	
		Aliments rics en cafeïna	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 1A2	Farmacocinètica	Un cop establerta la dosi terapèutica, no alterar la ingestió de cafeïna.
	Tabac		Disminució de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450	Farmacocinètica	Un cop establerta la dosi terapèutica, no alterar l'hàbit tabàquic sense avisar el metge.
Zuclopentixol Ziprasidona Fenotiazina		Aliments en general i, en especial, aliments grassos	Increment de l'absorció i de la biodisponibilitat	Increment de la solubilitat del fàrmac	Farmacocinètica	Separar 1 h com a mínim la ingestió d'aliments de l'administració del fàrmac.
Haloperidol	Tabac		Disminució de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450	Farmacocinètica	Un cop establerta la dosi terapèutica, no alterar l'hàbit tabàquic sense avisar el metge.
	Isoflavones		Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450	Farmacocinètica	
Olanzapina	Isoflavones		Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450	Farmacocinètica	

	Fàrmac	Aliment	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció	Recomanació
	Alcohol	Potenciació de l'efecte sedant	-	Farmacodinàmica		
	Tabac	Disminució de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450	Farmacocinètica	Un cop establerta la dosi terapèutica, no alterar l'hàbit tabàquic sense avisar el metge.	
Benzodiazepines	Alprazolam Diazepam Nitrazepam	Aliments en general i, en especial, ali-ments grassos	Sense efecte	-		
	Alprazolam	Tabac	Disminució de la biodisponibilitat	Inducció metabòlica	Farmacocinètica	
	Quazepam	Aliments en general i, en especial, ali-ments grassos	Increment de l'absorció i de la biodisponibilitat	Increment de la solubilitat del fàrmac	Farmacocinètica	Separar 1 h com a mínim la ingestió d'aliments de l'administració del fàrmac.
		Suc d'aranya	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar prendre suc d'aranya durant el tractament.
	Midazolam Triazolam	Suc d'aranya	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar prendre suc d'aranya durant el tractament.
		Suc d'aranya	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar prendre suc d'aranya durant el tractament.
Benzodiazepí-nes en general	Ingesta aguda d'alcohol	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar beure alcohol durant el tractament.	

	Fàrmac	Aliment	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció	Recomanació
	Benzodiazepines en general	Ingesta crònica d'alcohol	Disminució de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar beure alcohol durant el tractament.
Hipnòtics	Zolpidem	Aliments rics en cafeïna	Increment de la biodisponibilitat i efecte antagonista de la cafeïna	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 1A2	Farmacocinètica / farmacodinàmica	Evitar la ingestà d'aliments rics en cafeïna durant el tractament.
		Tabac	Disminució de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450	Farmacocinètica	Un cop establerta la dosi terapèutica, no alterar l'hàbit tabàquic sense avisar el metge.
Antidepressius tricíclics	Amitriptilina Nortriptilina Imipramina	Aliments en general	Sense efecte	-		
	Amitriptilina	Alcohol	Disminució de la biodisponibilitat	Inducció metabòlica	Farmacocinètica	
	Amitriptilina	Tabac	Disminució de la biodisponibilitat	Increment de l'aclarament renal	Farmacocinètica	
	Doxepina Clomipramina	Alcohol	Potenciació de l'efecte sedant	-	Farmacodinàmica	
Inhibitors de recaptació de serotonina	Fluoxetina Sertralina	Aliments en general	Sense efecte	-		
	Fluoxetina Paroxetina	Cafeïna dels aliments	Aparició d'efectes secundaris	-	Farmacodinàmica	

	Fàrmac	Aliment	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció	Recomanació
	Cafeïna dels aliments	Aparició d'efectes secundaris	-	Farmacodinàmica		
MAO	Tranilcipromina Selegilina	Aliments rics en amines biògènies (formatge, peix, embutits)	Intoxicació histamínica	Inhibició de l'enzim monoamina-oxidasa	Farmacocinètica	Evitar la ingestà d'aliments fermentats que puguin contenir quantitats importants d'histamina.
Antiepileptics	Carbamazepina Gabapentina Àcid valproic Fenitoïna	Aliments en general	Sense efecte	-		
Carbama- zepina	Suc d'aranya	Increment de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar prendre suc d'aranya durant el tractament.	
Carbama- zepina	Cafeïna	Disminució de la biodisponibilitat	-			
Àcid valproic	Fibra alimentària tipus quitosan	Disminució de la biodisponibilitat	Disminució de l'absorció per retenció de la fibra	Farmacocinètica	Evitar la ingestà de fibra tipus quitosan en el moment d'administrar el fàrmac.	
Fenitoïna Rufinamida	Aliments rics en greix	Increment de la biodisponibilitat	Increment de la solubilitat del fàrmac	Farmacocinètica		
Analgètics	Àcid acetilsalicílic	Aliments en general	Retard de l'absorció sense afectació de la biodisponibilitat	-	-	És recomanable administrar-los juntament amb la ingestà d'aliments per disminuir la irritació de la mucosa gàstrica.

	Fàrmac	Aliment	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció	Recomanació
		Cafeïna dels aliments (dosis baixes)	Sense efecte	-	-	
		Begudes d'alta graduació (40°)	Increment de la biodisponibilitat / Increment del risc d'úlcera gàstrica	Increment de l'absorció	Farmacocinètica / farmacodinàmica	
		Begudes de baixa graduació (cerveza, vi)	Sense efecte			
Paracetamol	Aliments en general	Retard de l'absorció sense afectació de la biodisponibilitat	-	-		
		Cafeïna dels aliments (dosis baixes)	Potenciació de l'efecte analgèsic	-	?	
	Ingesta aguda d'alcohol	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar beure alcohol durant el tractament.	
	Ingesta crònica d'alcohol	Disminució de la biodisponibilitat / Potenciació d'efectes hepatotòxics	Inducció de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica / Farmacodinàmica	Evitar beure alcohol durant el tractament.	
Antimigranyosos	Zolmitriptan Almotriptan	Aliments en general	Retard de l'absorció sense afectació de la biodisponibilitat	-	-	

	Fàrmac	Aliment	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció	Recomanació
Antiparkin- sonians	Levodopa	Aliments rics en proteïnes	Disminució de la biodisponibilitat	Disminució de l'absorció per competència entre la levodopa i els aminoàcids pels transportadors intestinals	Farmacocinètica	És millor administrar les proteïnes a l'hora de sopar per minimitzar l'efecte de la interacció.
Antiarítmics	Propranolol	Aliments rics en proteïnes	Increment de la biodisponibilitat	-	-	
		Aliments rics en glúcids	Sense efecte	-	-	
	Alcohol		-	Potenciació de l'efecte hipotensor	Farmacodinàmica	
	Tabac		Disminució de la biodisponibilitat	Inducció metabòlica	Farmacocinètica	
	Amiodarona	Suc d'aranya	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar prendre suc d'aranya durant el tractament.
Antihipertensius	Nifedipina	Aliments en general i, en especial, ali-ments grassos	Increment de la biodisponibilitat	Increment de la solubilitat del fàrmac	Farmacocinètica	Administrar el fàrmac en formulacions d'alliberament controlat tipus OROS®.
	Nifedipina Felodipina Nisoldipina	Suc d'aranya	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar prendre suc d'aranya durant el tractament.

	Fàrmac	Aliment	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció	Recomanació
	Felodipina	Suc d'aranya	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A5	Farmacocinètica	Evitar prendre suc d'aranya durant el tractament.
	Amlodipina	Suc d'aranya	Sense efecte	-	-	
Hipolipemiant	Lovastatina Simvastatina	Fibra típus plantago	Potenciació de l'efecte hipocolesterolèmic	-	Farmacodinàmica	És aconsejable prendre plantago per reduir els nivells de colesterol.
	Lovastatina Simvastatina	Suc d'aranya	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar prendre suc d'aranya durant el tractament.
	Pravastatina	Suc d'aranya	Sense efecte	-	-	
Antitrombòtics	Warfarina Acenocumarol	Aliments rics en vitamina K (fetge, bròquil)	Disminució de l'efecte terapèutic	La vitamina K afavoreix la síntesi dels factors de coagulació	Farmacodinàmica	Evitar els aliments rics en vitamina K durant el tractament amb warfarina.
	Isoflavones	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450	Farmacocinètica		
	Tabac	Disminució de la biodisponibilitat	Inducció metàbòlica	Farmacocinètica		
Antiulcerosos	Cimetidina	Aliments en general	Demora de l'absorció del fàrmac sense afectació de l'acció terapèutica	-	Farmacocinètica	Per a un efecte terapèutic ràpid, evitar la ingestió conjunta amb aliments.
	Omeprazole	Aliments en general	Disminució de l'efecte terapèutic	-	-	

	Fàrmac	Aliment	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció	Recomanació
	Lanzoprazole	Aliments en general	Disminució de l'efecte terapèutic	-	-	
Dijurètics	Eurosemida Bumetanida	Aliments en general	Disminució de la biodisponibilitat	-	-	Separar 2 h com a mínim la ingestió d'aliments de l'administració del fàrmac.
	Espironolactona	Aliments en general	Increment de la biodisponibilitat	Saturació del metabolisme hepàtic per increment del flux esplàncnic	Farmacocinètica	
Glucocorticoides	Metilprednisolona	Suc d'aranja	Increment de la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 isoforma 3A4	Farmacocinètica	Evitar prendre suc d'aranja durant el tractament.
Hipotiroïdals	Levotiroxina	Cafeïna	Disminució de la biodisponibilitat	Formació de precipitats insolubles	Farmacocinètica	Evitar la ingestió d'aliments rics en cafeïna durant el tractament.
Antineoplàstics	Mercaptopurina Metotrexat	Aliments en general	Disminució de la biodisponibilitat	-	-	Separar 1 h com a mínim la ingestió d'aliments de l'administració del fàrmac.
		Llet fresca o pasteurizada	Disminució de la biodisponibilitat	Degradació de la mercaptopurina per l'acció de la xantina-oxidasa de la llet	Farmacocinètica	Evitar la llet fresca o pasteurizada durant el tractament.

	Fàrmac	Aliment	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció	Recomanació
	Melfalan 5-fluorouracil	Aliments en general	Disminució de la biodisponibilitat	-	-	Separar 1 h com a mínim la ingestà d'aliments de l'administració del fàrmac.
Hipoglucemiants	Metformina	Aliments en general	Disminució de la biodisponibilitat	-	-	
		Fibra tipus goma guar	Disminució de la biodisponibilitat	-	-	
		Alcohol	Potenciació de l'efecte hipoglucemiant	-	Farmacodinàmica	Evitar l'alcohol o fer-ne un consum saludable.
Glibenclamida		Fibra tipus goma guar	Increment de la biodisponibilitat	-	-	
		Fibra tipus glucomanà	Sense efecte	-	-	
	Glipizida	Alcohol	Potenciació de l'efecte hipoglucemiant	-	Farmacodinàmica	
		Fibra tipus goma guar	Sense efecte	-	-	
Osteoporosi	Etidronat Alendronat Risedronat Clodronat	Aliments en general i, en especial, els rics en calci	Disminució de la biodisponibilitat	-	Farmacocinètica	Administrat al matí en dejú i deixar passar 1/2 h abans de prendre aliments.
Antigotosos	Allopurinol	Aliments rics en proteïnes	Increment de la biodisponibilitat	Disminució de l'aclarament renal	Farmacocinètica	Evitar la ingestà d'aliments rics en proteïnes conjuntament amb l'administració del fàrmac.

Font: Adaptada de Vidal et al. (2012)⁽⁸⁾

5. Consideracions finals

Els últims anys hem assistit al naixement o al redescobriment de nous aliments funcionals, nutracèutics i components bioactius que han renovat l'interès per la teoria hipocràtica que deia: “Que els aliments siguin la teva medicina”. Amb les proves científiques suficients, aquests aliments o compostos poden contribuir a la prevenció o fins i tot al tractament coadjuvant d'alguns dels problemes de salut més prevalents de la societat actual. Malgrat tot, el desenvolupament del coneixement sobre possibles efectes contraris o antagònics entre fàrmacs i dieta, aliments i/o components alimentaris avança molt més lentament.

S'han observat molt més els efectes saludables dels components bioactius dels aliments, complements o plantes que no pas les possibles influències que tenen en la resposta a alguns fàrmacs, tot i que hi ha força estudis que demostren que hi ha compostos que poden arribar, en ocasions, a reduir la seva eficàcia terapèutica o a provocar l'aparició d'efectes tòxics. Quan s'aconsellen aliments o dietes riques en components bioactius pel motiu que sigui, caldria pensar no només en els efectes positius que s'espera aconseguir, sinó que, en el cas que els destinataris siguin persones en tractament amb medicaments, s'hauria de fer un balanç de riscos i beneficis i aconsellar només quan la balança s'inclini cap a la banda positiva.

Així com en l'àmbit de l'alimentació ja està assumit el concepte d'alimentació o nutrició personalitzada, el futur de l'atenció farmacèutica i dels consells nutricionals a persones en tractament farmacològic també avança en aquest sentit. Per això, un dels temes que caldrà contemplar és que l'alimentació (tipus i moment de fer-la en relació a l'administració del fàrmac) pot influir en la resposta terapèutica. Segurament, no falta gaire perquè la posologia dels medicaments hagi d'incloure no només l'estat nutricional del pacient, sinó també la seva edat, els seus hàbits alimentaris, si és fumador o no, o be vedor habitual d'alcohol, si viu en un entorn rural o urbà, etc.

6. Bibliografía

1. Vidal MC. “Las interacciones entre alimentos y fármacos: ¿una asignatura pendiente?”. *Boletín Informativo de la Sociedad Española de Nutrición (SEN)*. N. 90, julio 2016.
2. Mariné A, Codony R, Godia O, Montoro JB, Vidal MC. *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, director). Madrid, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1993.
4. Blackwell B, Marley E, Price J, Taylor D. “Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuff”. *Br J Psychiatry* 1967; 113:349-365.
5. Roe DA, Colin Campbell T (eds). *Drugs and nutrients. The interactive effects: XI-XIV*. New York: Marcel Dekker, 1984.
6. McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ (eds). *Handbook of food-drug interactions*. Boca Ratón (Florida-USA), CRC Press; 2003.
7. Roe DA. “Diet, nutrition and drug reactions”, dins *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils ME, Olson JA, Shike M). Philadelphia, Lea & Feiger, 1994.
8. Vidal MC y Bosch-Fusté, J. “Interacciones entre alimentos y medicamentos”, dins *Manual práctico de nutrición y salud* (Carballo-Azcona, A y Martínez-Roldán, C, coordinadores). Kátedra Kellogg's, pp. 154-182 (2012).
9. Montoro JB, Salgado A (coordinadores). *Interacciones fármacos-alimentos*. Barcelona: Novartis, Rubes Editorial; 1999.
10. Mataix J, Matas A. “Medicamentos xenobióticos y detoxificación. Interacciones de medicamentos con alimentos y alcohol”, dins *Nu-*

trición y alimentación 1. Nutrientes y alimentos. (Mataix J, ed.). Barcelona, Océano/ Ergon, 2009.

11. Boullata, JI I Armenti, VT. *Handbook of drug-nutrient interactions.* 2a edició. Nova York (USA), Editorial Humana Press, 2010.
12. Schmidt LE, Dalhoff K. “Food-drug interactions” *Drugs* 2002; 62 (10): 1481–1502.
13. Singh BN. “Effects of food on clinical pharmacokinetics”. *Drug Disposition* 1999; 37(3): 213-255.
14. Tuneu L. “Interacción de fármacos-nutrientes”, dins *Nutrición y Dietética Clínica.* (Salas-Salvadó, ed.) Barcelona, Elsevier, 2008.
15. Baraza JC. “Aspectos fundamentales e interés clínico de las interacciones entre los alimentos o nutrientes y fármacos” *Nutrición Clínica* 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). Madrid, Acción Médica, 2005; 407-563.
17. Ciraulo DA, Barnhill JG, Jaffe JH. “Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine in alcoholics and normal volunteers”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1988; 43: 509-518.
18. Light K, Hakkak, R. (2003). “Alcohol and Nutrition”, *Handbook of Food-Drug Interactions.* (McCabe; Frankel; Wolfe, eds.) Boca Ratón (Florida-USA), CRC Press (págs. 167-185).
19. 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.
20. Schaffer SD, Yoon S, Zadezensky I. “A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications”. *J Clin Nurs.* 2009; 18: 1533-1540.

21. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. “The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine”. *Eur J Clin Pharm.* 2006; 62: 1049-1053.
22. Veciana-Nogués MT, Vidal Carou MC. “Dieta baja en histamina. Capítulo 45”, *Nutrición y Dietética Clínica*. (Salas-Salvadó, ed.). Barcelona, Elsevier, 2008. (pp: 443-448).
23. Carrillo JA, Benitez J. “Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications”. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39(2): 127-153.
24. Hu Z i col. “Herb-drug Interactions: A Literature Review”. *Drugs* 2005; 65(9): 1239-1282.

3. INTERACCIÓ FÀRMAC-NUTRIENT. EFECTE DELS MEDICAMENTS SOBRE L'ESTAT NUTRICIONAL

Irene Bretón Lesmes, Pilar García Peris.

1. Introducció

Avui dia s'estan esborrant les barreres entre nutrició i farmacologia. Per una banda, hi ha un coneixement més ampli sobre les propietats d'alguns nutrients utilitzats en dosis farmacològiques, basant-se en determinades propietats, com la funció antioxidant. Els fàrmacs comparteixen mecanismes fisiològics amb els aliments quant a l'absorció, la metabolització i l'eliminació. No és estrany, doncs, l'interès creixent que hi ha sobre el coneixement de les interaccions entre fàrmacs i nutrients^(1, 2, 3).

El concepte d'interacció fàrmac-nutrient té dues vessants:

- Com els nutrients afecten l'acció terapèutica i els efectes adversos dels fàrmacs.
- Com els fàrmacs afecten l'homeostasi dels nutrients.

Al llarg d'aquest capítol desenvoluparem el segon punt: l'efecte dels fàrmacs sobre l'estat nutricional de les persones, parant atenció específicament als aspectes clínics d'aquestes interaccions.

2. Efecte dels fàrmacs sobre l'estat nutricional

La desnutrició i la deficiència de micronutrients són situacions clíiques freqüents en el nostre medi. La desnutrició es pot definir com l'estat patològic que resulta del dèficit, absolut o relatiu, d'un nutrient essencial o més, i condiciona un augment de la mortalitat i la morbiditat de les persones que la pateixen.

La desnutrició pot ser conseqüència d'una disminució de la ingestió

d'aliments, tant si és causada per anorèxia com per problemes socioeconòmics o altres, mala digestió i mala absorció, augment dels requeriments, augment de les pèrdues o problemes metabòlics (taula 1).

Taula 1. Causes de desnutrició

- Disminució de la ingestió
 - Anorèxia
 - Problemes socioeconòmics
 - Problemes psiquiàtrics (depressió, anorèxia nerviosa)
- Mala digestió i mala absorció
 - Malalties digestives
 - Resecció intestinal
- Augment dels requeriments
 - Infància
 - Embaràs i lactància
 - Ancians
- Augment de la pèrdues
 - Vòmits
 - Pèrdues per sondes o ostomies
 - Augment de pèrdues renals
 - Altres: diàlisi
- Alteracions metabòliques
 - Diabetis, malaltia hepàtica o renal
 - Malalties metabòliques hereditàries

La desnutrició associada a malaltia és especialment habitual en el nostre entorn; en són la causa, en part, l'enveliment de la població i a la cronificació de moltes malalties. A més dels mecanismes ja descrits, la mateixa malaltia o el seu tractament augmenten el risc nutricional.

Diagnosticar la desnutrició no és fàcil, ja que no hi ha cap dada clínica o analítica característica. D'altra banda, tampoc no és senzill diferenciar les conseqüències de la desnutrició de les que porta la pròpia malaltia.

La deficiència de micronutrients és molt habitual en els països en vies de desenvolupament, però en el nostre medi tampoc no és res d' excepcional. En el nostre cas, és afavorida per determinades circumstàncies, com una dieta inadequada, determinades situacions fisiològiques (infància, adolescència, embaràs i lactància, vellesa) o patològiques, i interacció amb els fàrmacs.

Diagnosticar una deficiència clínica de micronutrients tampoc no és senzill. Els nivells plasmàtics no sempre són indicatius de la situació nutricional, ja que pot haver-hi un déficit intracel·lular. El contingut en cèl·lules o teixits, en alguns casos, pot facilitar el diagnòstic. Els testos dinàmics *in vivo* (com la coagulació de la vitamina K o el test de fragilitat capil·lar per a la vitamina C) o *in vitro* (activitat de l'enzim transcetolasa per a la tiamina) també poden ser útils en alguns casos.

El tractament farmacològic és una causa freqüent de desnutrició i de déficit de micronutrients. Els fàrmacs comparteixen amb els nutrients mecanismes de digestió i absorció, vies metabòliques i d'eliminació. Com a conseqüència d'aquestes interferències, o com a conseqüència del seu mecanisme d'acció o dels seus efectes adversos, poden modificar l'estat nutricional o afavorir la deficiència de determinats micronutrients^(4,5).

En qualsevol cas, cal tenir en compte que la interacció fàrmac-nutrient molt sovint es descriu a escala bioquímica, però no necessàriament ha de tenir una traducció clínica. Per aquest motiu, és fonamental identificar els factors de risc que es desenvolupi una interferència significativa clínicament (taula 2). Al llarg d'aquest capítol descriurem i definirem la importància d'aquests factors de risc, que podem resumir d'aquesta manera:

Taula 2. Factors que predisposen al desenvolupament d'interaccions de fàrmacs i nutrients

Relacionats amb el pacient

- Edats extremes (infants, gent gran)
- Sexe
- Factors genètics
- Estat nutricional (desnutrició, obesitat)
- Característiques de la dieta (energia i nutrients essencials)

- Situació metabòlica (hiperglucèmia, hipertriacilgliceridèmia)
- Funció dels òrgans (ronyó, fetge)
- Estat de salut, polipatologia
- Infecció/estrès
- Consum d'alcohol, tabac o drogues
- Consum de suplements o productes d'herboristeria

Relacionats amb el medicament

- Forma farmacèutica (líquida, comprimits, alliberament controlat)
- Modificació de la forma farmacèutica (p. ex., triturat)
- Vía d'administració (oral/intravenosa)
- Dosi
- Durada
- Característiques farmacocinètiques (absorció, distribució, metabolització, excreció)
- Característiques farmacodinàmiques (efecte fisiològic)
- Marge terapèutic
- Polimediació

Relacionats amb el nutrient

- Propietats fisicoquímiques (estructura, hidro i liposolubilitat, etc.)
- Característiques relacionades amb la digestió absorció, biotransformació i metabolització, emmagatzematge i excreció
- Efectes fisiològics
- Desnutrició, ingestió insuficient o marginal d'un nutrient. Les persones que presenten desnutrició o que segueixen una pauta d'alimentació desequilibrada corren un risc més alt de desenvolupar una interacció clínicament significativa. A tall d'exemple: els problemes socioeconòmics, les dietes aberrants, la depressió o la desnutrició associada a malaltia.
- Edats extremes de la vida. En els nens, les interaccions fàrmac-nutrient i el possible efecte deleteri sobre l'estat nutricional són molt rellevants, ja que poden condicionar un efecte teratogènic o una alteració del creixement i desenvolupament amb conseqüències adverses a llarg termini. En els ancians, les interaccions fàrmac-nutrient són habituals, ja que sovint concorren diversos factors: solen consumir

un elevat nombre de medicaments, per prescripció o per automediació; la capacitat d'absorció, metabolitzar o eliminar pot estar alterada; hi ha una disminució de la reserva funcional, i sovint presenten una alteració de l'estat nutricional.

- Augment dels requeriments fisiològics (infància i adolescència, embaràs, lactància) o patològics (infecció crònica, malaltia inflamatòria intestinal).
- Determinades patologies, sobretot aquelles que s'associen amb un risc nutricional més elevat. Per exemple, patologies digestives, renales o la ingesta d'alcohol.
- Tractaments amb diversos medicaments.
- Tractaments farmacològics prolongats o en dosis elevades.

3. Mecanismes de la interacció fàrmac-nutrient

Hi ha molts mecanismes que participen en les interferències entre els fàrmacs i els nutrients. A continuació en descrivim els més importants.

Disminució de la ingestà

Molts fàrmacs poden provocar anorèxia i disminució de la ingestà de macro i micronutrients⁽⁶⁾. El balanç d'energia i nutrients en l'ésser humà està regulat molt finament, constitueix un sistema homeostàtic que permet la supervivència en situacions adverses. L'encarregat de regular-lo és el sistema nerviós central; ho fa fonamentalment a l'hipotàlem, on rep la influència de determinats sistemes neuronals complexos, fonamentalment de catecolamines, dopamina, serotonina o endorfines. Hi ha molts fàrmacs que actuen en aquestes vies i que poden produir canvis en la ingestà que condicionin un augment ponderal. Per exemple, els fàrmacs que s'utilitzen en la depressió i altres malalties psiquiàtriques, l'epilèpsia, etc.

El sistema homeostàtic que regula el balanç energètic rep senyals aferents que informen de la ingestà, digestió, absorció i metabolització dels nutrients. Els medicaments que modifiquen aquestes funcions poden fer

disminuir la ingesta. Per exemple, els que retarden el buidament gàstric, amb efecte anticolinèrgic, etc.

Finalment, es pot produir una disminució secundària de la ingesta amb medicaments que provoquen nàusees, vòmits o altres símptomes digestius o estomatitis (taula 3). La sequedad de boca és un efecte advers molt freqüent (taula 4). Les alteracions secundàries del gust causades pel tractament farmacològic no són infreqüents, i sovint passen inadver-tides⁽⁷⁾. Poden condicionar la tria dels aliments i afavorir la deficiència d'alguns macro i micronutrients. Per exemple, fàrmacs tan comuns com les benzodiazepines, captopril i altres inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA), fibrats, liti, metimazol, penicil·lina, propranolol i fins i tot vitamines. Els fàrmacs nefrotòxics o hepatotòxics poden afavorir la desnutrició.

Taula 3. Fàrmacs que provoquen efectes digestius

- Nàusees i vòmits
 - A nivell perifèric
 - Citostàtics, potassi, ferro, antibiòtics.
 - A nivell central
 - Citotòxics, anestèsics, opiacis, nicotina, levodopa, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.
- Disminució de la motilitat gastrointestinal
 - Efecte anticolinèrgic
 - Antidepressius tricíclics.
 - Oxibutinina.
 - Opiacis i derivats
 - Morfina, codeïna, ondansetron.
- Diarrea
 - Eritromicina, domperidona, metoclopramida, antibiòtics d'ampli espectre, inhibidors de la bomba de protons, antiretrovirals, sals de magnesi, ferro, liti, acarbosa, metformina, colquicina, antivirals, an-tineoplàstics.

Taula 4. Fàrmacs que provoquen sequedad de boca

- Fàrmacs que provoquen alteracions hidroelectrolítiques
 - Diürètics
- Fàrmacs anticolinèrgics
 - Antiemètics/antivertiginosos
 - Antiparkinsonians
 - Antiespasmòdics
 - Cicloplègics
- Altres fàrmacs amb efecte anticolinèrgic
 - Antiarítmics
- Disopiramida
 - Antihipertensius
- Clonidina, metoprolol, calciantagonistes
 - Antidepressius
 - Antipsicòtics
 - IMAOs
- Altres
 - Agents antineoplàstics

Alteració de la síntesi

Es tracta d'un mecanisme especialment rellevant en el cas dels micro-nutrients.

Algunes vitamines se sintetitzen pels bacteris del tracte gastrointesintal, com la vitamina K o la biotina. La modificació de la microbiota com a conseqüència de la utilització d'antibiòtics d'ampli espectre pot disminuir la síntesi d'aquestes vitaminas.

D'altra banda, la síntesi endògena de la vitamina D per l'acció de la llum solar es pot disminuir amb la utilització de derivats de l'àcid p-aminobenzoic (PABA).

Alteració de la digestió i absorció

Com ja s'ha dit, els aliments i els fàrmacs comparteixen mecanismes de digestió i absorció, per la qual cosa és habitual que hi hagi interferències en aquest àmbit (taules 5 i 6).

Taula 5. Interacció fàrmac-nutrient: Mala absorció I

Interacció intraluminal entre el fàrmac i el nutrient	Solubilització oli mineral Quelació tetracícines Precipitació antiàcids	Vitamines liposolubles calci, magnesi, fosfat
Alteració dels mecanismes d'absorció del nutrient	Biguanides	Vitamina B ₁₂ , folat
Enteropatia induïda per fàrmacs	Neomicina Colquicina Antineoplàstics	Mala absorció de greixos i vitamines liposolubles. Mala absorció de lactosa, vitamina B ₁₂ , electròlits.

Taula 6. Interacció fàrmac-nutrient: Mala absorció II

Alteració de la fisiologia del tracte digestiu	Acceleració del trànsit laxants procinètics	Mala absorció de vitamines liposolubles, calci, electròlits
	Modificació del pH antiH ₂ antiprotons antiàcids	Mala absorció de ferro, calci, folat, vitamina B ₁₂ , tiamina
	Alteració de la funció pancreàtica neomicina orlistat	Mala absorció de greixos, vitamines liposolubles i calci
	Alteració de les sals biliars colestiramina	Mala absorció de greixos, vitamines liposolubles i calci
	Alteració de la flora antibiòtics	↓prod. vit K i biotina Diarrea, intolerància a la lactosa

Hi ha fàrmacs que modifiquen algunes condicions de la fisiologia del tracte gastrointestinal necessàries perquè la digestió i l'absorció dels aliments siguin correctes. Per exemple, la modificació del pH gàstric pot fer minvar l'absorció d'alguns nutrients, com el ferro o la vitamina B₁₂.

Alteració del metabolisme

Alguns medicaments poden modificar la metabolització dels macro i micronutrients, com es descriura més endavant. En el cas dels micronutrients, els inductors enzimàtics (com la rifampicina, el fenobarbital) poden accelerar la catabolització d'algunes vitamines i produir formes inactives. Altres fàrmacs poden inhibir la producció de les formes actives de certes vitamines (per exemple, inhibició de l'enzim *dihidrofolatreductasa*).

El terme “antinutrient” fa referència a aquelles substàncies que posseeixen una estructura similar al nutrient amb el qual interaccionen, de manera que n’afecten directament la metabolització. Poden inhibir l’enzim activador del micronutrient, augmentar la forma inactiva o formar un complex amb la forma activa. Els antinutrients més rellevants són els següents:

- Antinutrients del folat: metotrexato, pirimetamina, triamterè, sulfasalicina, trimetoprim.
- Antinutrients de la piridoxina: isoniazida, cicloserina, L-dopa.
- Antinutrients de la vitamina K: dicumarínics.

Augment o reducció de l’eliminació

Alguns fàrmacs poden modificar el grau d’eliminació urinària dels nutrients (taula 7). Aquesta mena d’interaccions no són gaire reconegudes en la pràctica clínica i poden comportar complicacions greus.

Taula 7. Interacció Fàrmac-Nutrient: Augment de l'eliminació

Mecanisme	Fàrmac	Nutrient afectat
Ronyó	Diürètics tiacides furosemida estalviadors de K Mineralocorticoides Gentamicina Cisplatí Amfotericina	Na, K, Mg, Zn, (\downarrow elim. Ca) Na, K, Mg Zn, Ca, tiamina Na, Mg, Zn, \uparrow K, \downarrow Na K, Mg K, Mg K, Mg
Intestí	Aspirina AINEs	Fe

4. Interaccions dels fàrmacs amb els macronutrients

La digestió, absorció i metabolització dels hidrats de carboni, greixos i proteïnes poden ser afectats pel tractament farmacològic. En alguns casos, aquestes interaccions poden alterar l'estat nutricional; en altres, comportaran alteracions com hipo o hiperglucèmia o dislipèmia.

Hidrats de carboni

En el cas dels hidrats, l'acció disacaridasa delsenzims de la vora en raspall dels enteròcits pot ser alterada per qualsevol fàrmac que provoqui diarrea o lesió de la mucosa intestinal, com ara la colquicina, els antineoplàsics, els antibiòtics d'ampli espectre, etc. La intolerància a la lactosa és la conseqüència clínica més comuna. Altres fàrmacs, com l'acarbosa, inhibeixen l'*alfa-glucosidasa* i retarden la digestió i absorció dels hidrats de carboni complexos, com els midons. En condicions normals, no és habitual que l'acarbosa provoqui una mala absorció dels hidrats de carboni que comporti una pèrdua de pes, però aquesta complicació és possible en pacients amb patologies digestives.

Hi ha molts fàrmacs que poden afectar l'homeòstasi de la glucosa i pro-

vocar hipo o hiperglucèmies (taula 8). Algunes vegades, pot haver-hi interferències amb medicaments hipoglucemiants, especialment sulfonylurees.

Taula 8. Fàrmacs que modifiquen l'homeòstasi de la glucosa

- Afavoreixen la hipoglucèmia
 - Augmenten l'alliberament d'insulina
 - Salicilats, antagonistes alfa, pentamidina
 - Afavoreixen l'acció perifèrica de la insulina
 - Salicilats, inhibidors de l'enzim de conversió de l'angiotensina, fibrats
- Afavoreixen la hiperglucèmia
 - Disminueixen l'alliberament d'insulina
 - Diürètics, beta-bloquejadors, fenitoïna, depleció de potassi
 - Antagonitzen l'acció perifèrica de la insulina
 - Corticoides, beta-bloquejadors, tiazides

Greixos

El mecanisme de digestió i absorció de greixos és complex i pot ser modificat per l'acció d'alguns fàrmacs mitjançant, fonamentalment, dos mecanismes:

- Inhibició de la lipasa i dany de la mucosa: neomicina, colquicina, antineoplàsics.
- En referència a les sals biliars: colestiramina, fibrats, oli mineral.

La rellevància clínica d'aquestes interaccions augmenta en pacients amb patologies digestives o en ancians.

La metabolització de les lipoproteïnes també pot ser modificada per l'efecte dels medicaments. La taula 9 recull algunes d'aquestes interaccions. Els canvis en HDLc i LDLc poden afavorir el risc de malalties cardiovasculars. En els casos greus, la hipertriagliceridèmia ($> 1000 \text{ mg/dl}$) pot provocar pancreatitis aguda⁽⁸⁾.

Taula 9. Efecte dels fàrmacs sobre el metabolisme de les lipoproteïnes

Fàrmac	Efecte sobre les lipoproteïnes
Diürètics	Augmenten LDLC i redueixen HDLc
Betablocadors	Augmenten VLDL i redueixen HDLc
Estrògens	Augmenten VLDL i HDLc
Corticoides	Augmenten VLDL i LDLc
Esteroides anabòlics	Redueixen HDLc
Retinoides	Augmenten VLDL
Fenitoïna	Augmenten HDLc
Ciclosporina	Augmenten LDLC i HDLc
Antipsicòtics atípicos	Augmenten VLDC

Proteïnes

La digestió de les proteïnes i l'absorció dels aminoàcids pot quedar afec- tada com a conseqüència dels fàrmacs que alteren el pH gàstric o provo- quen algun dany de la mucosa intestinal.

Hi ha altres fàrmacs que modifiquen la metabolització proteica, tant per disminució de la síntesi de proteïnes (tetraciclins, antineoplàsics) com per augment de la catabolització. Els corticoides induceixen un augment de la gluconeogènesi hepàtica i de la proteòlisi muscular.

4. Interaccions dels fàrmacs amb els micronutrients

Vitamines liposolubles

L'estat nutricional d'un individu en relació a les vitamines liposolubles pot ser alterat per qualsevol fàrmac que provoqui danys intestinals o diarrea. Quan s'indueix una mala absorció de greixos, l'esteatorrea afavoreix que les vitamines liposolubles no s'absorbeixin igual. Com a exemples d'aquesta mena d'interacció, es descriuen els següents:

- Laxants, oli mineral que pot solubilitzar les vitamines i impedir-ne l'absorció.
- Colquicina, que ocasiona lesió de la mucosa intestinal.

- Colestiramina, que provoca depleció de sals biliars i pot ocasionar una absorció deficient de greixos i vitamines liposolubles.

En el cas de la vitamina K, convé recordar que, a més de l'efecte antinutrient dels dicumarínics (que constitueix el seu efecte terapèutic), els fàrmacs que modifiquen la microbiota intestinal, encara que no provoquin diarrea o esteatorrea, poden fer disminuir el valor de la síntesi endògena d'aquesta vitamina. Els antibiòtics, els salicilats i l'ús de dosis elevades de vitamines A i E també poden interaccionar amb aquesta vitamina.

Quant a la vitamina D, que afavoreix l'absorció de calci i fòsfor i la mineralització i exerceix efectes immunomodulars, entre altres funcions, cal tenir en compte l'elevada prevalença d'insuficiències o deficiències que presenta la població general, especialment els ancians. A més dels fàrmacs que provoquen una mala absorció intestinal, també els glucocorticoides, la rifampicina i el fenobarbital en poden augmentar la catabolització. De fet, el tractament de la intoxicació per vitamina D inclou els corticoides. El tractament amb isoniazida pot reduir la forma activa d'aquesta vitamina.

En els pacients d'edat avançada, s'ha observat que la polimediació augmenta el risc de deficiència d'aquesta vitamina^(9,10).

Vitamines hidrosolubles

La vitamina C participa en diferents funcions, entre les quals cal destacar la producció de col·lagen i de neurotransmissors. La interacció més rellevant es produeix amb els antiinflamatoris no esteroïdes⁽¹¹⁾. D'altra banda, l'administració de dosis elevades de vitamina C (per exemple, per al tractament simptomàtic del refredat comú) pot interferir amb altres nutrients, com la vitamina B₁₂, l'absorció de la qual disminueix, o el ferro ferrós, del qual augmenta.

La tiamina és una vitamina que participa en la metabolització dels hidrats de carboni i que es perd d'una manera molt evident en la preparació dels aliments. La deficiència de tiamina produeix beri-beri, que té diverses formes clíiques. Els alcohòlics, les persones que pateixen malalties que cursen amb vòmits (incloent-hi la hiperèmesi gravídica) o bé desnutrició hi són especialment susceptibles. L'absorció de la tiamina interactua significativament amb l'alcohol. Els diürètics augmen-

ten l'eliminació urinària d'aquesta vitamina⁽¹²⁾. Tenint en compte que un dels símptomes del beri-beri és la insuficiència cardíaca, aquest fet té una rellevància clínica especial⁽¹³⁾. No es coneix ben bé la incidència del dèficit de tiamina entre les persones que utilitzen diürètics. S'ha descrit interacció amb fàrmacs hipoglucemiants que afavoreixen l'ús metabòlic de la glucosa, en què participa un mecanisme similar al de la síndrome de realimentació.

La riboflavina pot interaccionar amb medicaments que redueixen la conversió a la seva forma activa, com la clorpromazina, la imipramina, l'amitriptilina o la quinacrina.

La piridoxina és una vitamina que està distribuïda en un gran nombre d'aliments. Així doncs, no és habitual que es produueixi una deficiència clínica per una ingesta inadequada. Això no obstant, la interacció amb alguns fàrmacs és molt freqüent, tant per mala absorció com per un mecanisme antinutrient: isoniazida, hidrazida, penicil·lamina L-dopa, cicloserina o anticonceptius orals. La niacina es pot formar de manera endògena a partir del triptòfan, per mitjà d'una via metabòlica en la qual participa la piridoxina. Per tant, és freqüent que els dèficits de les dues vitaminines s'associïn.

Els antibiòtics d'ampli espectre o els antiepileptics poden interactuar amb la biotina.

El dèficit d'àcid fòlic és molt prevalent en la població, i la interacció entre fàrmac i nutrient pot intervenir en la seva patogènia. Els mecanismes més importants són:

- Una ingesta inadequada, associada a medicaments que provoquen disgèusia o sequedad de boca.
- Mala absorció, causada per anticonvulsius, barbitúrics, etanol, sulfasalazina, trimetoprim, pirimetamina, metformina o colestiramina.
- Bloqueig metabòlic, provocat per la inhibició de l'enzim dihidrofolat reductasa: metotrexat, pirimetamina, triamterè, pentamidina.

La vitamina B₁₂ és un nutrient la deficiència del qual és molt freqüent en ancians o en persones amb patologies digestives, incloent-hi la cirurgia. En aquest cas, la interacció amb els fàrmacs és produïda fonamental-

ment per l'alteració de l'absorció, en què els fàrmacs implicats més habitualment són els inhibidors de la secreció àcida gàstrica, la colquicina, la metformina i els preparats de potassi.

Minerals i oligoelements

Les interaccions dels fàrmacs amb els minerals i oligoelements són especialment rellevants i molt freqüents en la pràctica clínica habitual.

En el cas de la disminució de la concentració plasmàtica de sodi, o hiponatrèmia, els diürètics i els inhibidors de recaptació de serotonina són els agents que indueixen més habitualment aquesta afectació. En el cas dels inhibidors de recaptació de la serotonina, el mecanisme proposat és un augment de la secreció d'hormona antidiürètica⁽¹⁴⁾. Els mineralcorticoides, la hidralazina o el diazòxid poden induir hipernatrèmia.

La interacció dels fàrmacs amb el potassi és molt freqüent. La hiperpotassèmia pot ser provocada per l'ús de medicaments que aporten potassi, que afavoreixen el pas del potassi a l'espai extracel·lular (bloquejadors beta-adrenèrgics, alfa antagonistes), que alteren l'alliberament d'insulina, que despolaritzen la cèl·lula (com digoxina o succinilcolina) o que causen necrosi cel·lular. Altres fàrmacs interfereixen en l'eliminació urinària de potassi (medicaments que provoquen fallada renal o que interaccionen amb l'aldosterona).

La hipopotassèmia secundària de fàrmacs, al seu torn, pot ser causada per un augment de les pèrdues digestives, quan hi vòmits o diarrea, pèrdues urinàries (diürètics, antibiòtics, amfotericina, ciclosporina) o a l'ús de fàrmacs que afavoreixen el pas del potassi a l'espai intracel·lular (insulina, agonistes beta-adrenèrgics)⁽¹⁵⁾.

La manca de calci induïda per fàrmacs pot ser secundària de deficiència de vitamina D, alteracions de l'absorció (corticoides, laxants, fosfat, colesterolamina) o de l'eliminació. En aquest cas, cal tenir en compte que les tiazides redueixen l'eliminació urinària de calci, mentre que els diürètics de nansa, com la furosemida, l'augmenten.

En el cas del fòsfor, la interacció fàrmac-nutrient dels antiàcids, com l'hidròxid d'alumini i l'hidròxid de magnesi, s'ha utilitzat com a mecanisme terapèutic per al tractament de la hiperfosfatèmia de la insufi-

ciència renal. L'ús d'aquests medicaments sense control pot provocar hipofosfatèmia i osteomalàcia, sobretot en els infants⁽¹⁶⁾. Els diürètics i l'alcohol augmenten l'eliminació urinària de fosfat.

La manca de magnesi és relativament habitual en la pràctica clínica. No és fàcil fer-ne el diagnòstic, ja que els nivells plasmàtics es poden mantenir en valors normals. La metabolització del magnesi és afectada per nombrosos fàrmacs, tant per l'alteració de l'absorció (tetraciclins, omeprazole, etc.) com per l'augment de l'eliminació (diürètics, etanol, cisplatí, aminoglicòsids, amfotericina, etc.)⁽¹⁷⁾.

L'absorció de ferro pot disminuir com a conseqüència de l'ús d'alguns fàrmacs, com els inhibidors de la secreció àcida gàstrica⁽¹⁸⁾ o alguns minerals o oligoelements, com el fòsfor, el calci o el zinc⁽¹⁹⁾. El ferro, al seu torn, pot reduir l'absorció intestinal de zinc.

6. Interaccions fàrmac-nutrient més rellevants en la pràctica clínica

Antiàcids, inhibidors de la secreció àcida gàstrica

Els antiàcids i els inhibidors de la secreció àcida gàstrica s'utilitzen molt sovint; tenen una elevada taxa de prescripció i utilització inadequades, i poden generar interaccions i deficiències de micronutrients⁽²⁰⁾. Gairebé la meitat de la gent gran rep aquest tipus de fàrmacs⁽²¹⁾. L'augment del pH gàstric pot provocar una mala absorció de ferro⁽²²⁾, vitamina B₁₂⁽²³⁾, vitamina C, folat, magnesi i fosfat, fonamentalment. La importància clínica d'aquestes interferències depèn de la situació de cada pacient.

En el cas de la vitamina B₁₂, cal un pH gàstric àcid per alliberar les proteïnes de la dieta i que es formi el complex amb la proteïna R. Per altra banda, els canvis en el pH del jejú poden afavorir un sobrecreixement bacterià que també provoqui un déficit d'aquesta vitamina. Els estudis sobre la rellevància clínica d'aquesta interacció no són concloents. L'edat avançada, la infecció per *Helicobacter pylori*⁽²⁴⁾ o factors genètics, com alguns polimorfismes del citocrom P450⁽²⁵⁾, poden afavorir aquesta deficiència.

Els pacients amb una infecció per *Helicobacter pylori* que són tractats

amb inhibidors de la bomba de protons presenten un descens precoç dels nivells de vitamina C⁽²⁶⁾. El tractament amb inhibidors de la bomba de protons també disminueix l'absorció de ferro fèrric, que és la forma principal del ferro en el menjar⁽²⁷⁾.

Diürètics

Els diürètics de nansa i les tiazides augmenten l'eliminació urinària de potassi, magnesi, zinc i vitamines hidrosolubles. S'estima que la meitat dels pacients que desenvolupen una deficiència de potassi poden presentar, a més a més, dèficit de magnesi, una situació que està clarament infradiagnosticada en la pràctica clínica. El cas de la tiamina mereix una consideració especial (figura 1). S'han publicat diversos estudis que descriuen aquesta interacció⁽²⁸⁻³¹⁾. El dèficit de tiamina sembla que és més rellevant en pacients d'edat més avançada o que tenen una ingestió insuficient.

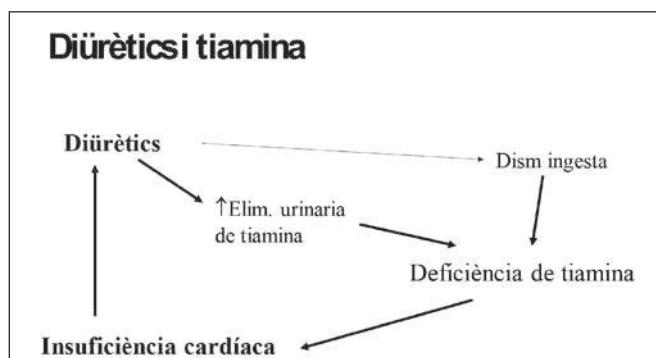


Figura 1. Diürètics i tiamina

Inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Aquest grup de fàrmacs s'utilitza amb molta freqüència en la pràctica clínica i pot provocar interaccions poc reconegudes. No és inhabitual que causin una alteració del gust, especialment de l'amarg. Aquest fet s'ha relacionat amb un augment de l'eliminació urinària de zinc i el conseqüent descens del zinc intracel·lular⁽³²⁾. Els mecanismes que hi intervenen no estan del tot clars. S'ha proposat una suplementació amb 25 mg/dia en els casos symptomàtics⁽³³⁾.

Anticonvulsius

Aquest grup de fàrmacs sovint provoquen augment o disminució de pes i poden interaccionar amb els micronutrients, especialment el folat, la biotina, el zinc i la vitamina D.

La fenitoïna i el fenobarbital poden produir hipocalcèmia, raquitisme i osteomalàcia⁽³⁴⁾. Poden interferir amb la hidroxilació hepàtica de la vitamina D, inhibir la síntesi de la proteïna que lliga el calci i presentar un efecte directe sobre l'os.

S'ha descrit anèmia megaloblàstica en un petit percentatge dels pacients tractats amb anticonvulsius, i també un descens dels nivells plasmàtics i eritocítics de folat⁽³⁵⁾. La fenitoïna i el fenobarbital poden alterar la incorporació del folat als precursors eritroides.

S'ha descrit dèficit de biotina⁽³⁶⁾, que causa anèmia i atàxia, associat a carbamazepina i primidona, per inhibició del transport intestinal.

Metformina

La metformina pot reduir l'absorció de vitamina B₁₂ i fer augmentar l'homocisteïna, una situació que es produeix entre un 10 i un 30% dels pacients tractats⁽³⁷⁾. Entre els mecanismes responsables d'aquesta interacció s'han descrit alteracions de la motilitat intestinal, sobrecreixement bacterià i inhibició competitiva de la captació. La suplementació amb calci pot revertir aquests efectes⁽³⁸⁾. S'han descrit casos d'anèmia megaloblàstica⁽³⁹⁾ i de neuropatia perifèrica⁽⁴⁰⁾.

7. Dèficit nutricional i fàrmacs

A conseqüència de l'estat nutricional

Els pacients amb desnutrició presenten una sèrie d'alteracions en òrgans i aparells que modifiquen la biodisponibilitat i l'efecte terapèutic dels medicaments, i fan que el risc de patir efectes secundaris, entre els quals afectacions nutricionals, sigui més alt.

En el cas de l'obesitat, també hi ha canvis en la biodisponibilitat i l'efecte terapèutic dels fàrmacs. No és habitual que en disminueixi l'absorció o la metabolització en els pacients amb obesitat. L'augment d'àcids

grassos lliures pot desplaçar alguns fàrmacs de la seva unió amb l'albümina. Però, des del punt de vista clínic, el problema que tenen les persones amb obesitat és que és difícil fer el càlcul de la dosi, per causa de la variabilitat de la composició corporal en el percentatge de massa grassa i magra. Aquest fet pot provocar que els efectes secundaris i el risc nutricional causat pels medicaments augmentin.

A conseqüència d'algunes patologies

La relació entre els fàrmacs i l'estat nutricional és modificada per la presència d'algunes malalties d'una manera bidireccional.

Per una banda, aquestes patologies augmenten el risc de desnutrició i dèficit de micronutrients. Per l'altra, pot haver-hi alteracions en la biodisponibilitat o en l'efecte dels fàrmacs, la qual cosa augmenta el risc de reaccions secundàries (figura 2).

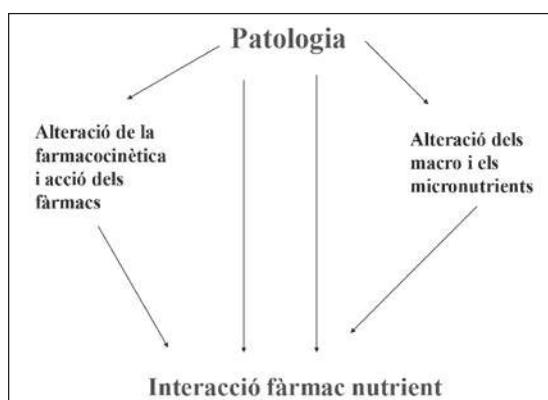


Figura 2. *Interacció fàrmac nutrient: efecte de les patologies*

A continuació descrivim algunes d'aquestes interaccions:

• **Diabetes mellitus**

La diabetes mellitus pot fer créixer el risc d'interacció entre els fàrmacs i els nutrients:

- Augmenta el risc de polimediació a causa del tractament de la mateixa diabetes o de patologies relacionades (hipertensió arterial, dis-

lipèmia, infeccions, etc.)

- Les persones amb diabetis tenen un risc més alt de patir tant obesitat com desnutrició. Una diabetis mal controlada afavoreix la pèrdua de pes i de massa muscular. La insulina i altres tractaments hipoglucemiant, com les sufonilurees, indueixen a un guany ponderal.
- La gastroparèsia, habitual en els pacients amb diabetis de llarga evolució, afavoreix les interferències entre els fàrmacs i els nutrients en el tracte digestiu.
- La nefropatia diabètica altera l'eliminació renal de certs fàrmacs i pot fer augmentar el risc d'efectes secundaris.
- La hiperglucèmia condiciona un augment de les pèrdues urinàries de glucosa, minerals i oligoelements⁽⁴¹⁾ com el potassi, el magnesi i el zinc, i vitaminas hidrosolubles (tiamina, piridoxina, vitamina C).

• **Malaltia hepàtica**

La malaltia hepàtica pot provocar alteracions en la metabolització tant dels fàrmacs com dels nutrients i afavorir la interacció entre els dos:

- El consum excessiu d'alcohol, causa molt comuna de malaltia hepàtica en el nostre medi, afavoreix la desnutrició i especialment les deficiències de micronutrients.
 - És freqüent que el tractament inclogui inhibidors de la secreció àcida gàstrica, diürètics i antibòtics, que són grups farmacològics que interaccionen amb nombrosos micronutrients.
 - La desnutrició energeticoproteica i el dèficit de micronutrients és molt prevalent. És provocada fonamentalment per un descens de la ingestió, per anorèxia, sacietat precoç en casos d'ascites, dietes mal formulades, mala absorció i alteracions del metabolisme intermediari.
 - En la malaltia hepàtica, varia la metabolització d'hidrats de carboni, lipídis i proteïnes.
- En el cas dels hidrats de carboni, hi ha tendència a la hipoglucè-

mia de dejuni, per descens del contingut hepàtic de glucogen. La resistència insulínica, la intolerància hidrocarbonada i la diabetis mellitus és freqüent en aquests pacients. Aquests pacients són, per tant, especialment sensibles a l'efecte de fàrmacs que modifiquen el metabolisme hidrocarbonat.

- Quant als greixos, hi ha un descens de la digestió i l'absorció de les síntesis de colesterol i apoproteïnes, especialment en les formes colestàtiques.
- La malaltia hepàtica s'associa a un augment de la catabolització de proteïnes i a un descens de la síntesi de proteïnes, especialment de l'albúmina. La hipoalbuminèmia fa augmentar la fracció lliure d'alguns fàrmacs i hi ha més risc d'efectes adversos.
- Les deficiències de micronutrients són molt freqüents en els pacients amb cirrosi.⁽⁴²⁾ A més de les causes ja descrites (descens de la ingestió i mala absorció), hi ha una alteració de la conversió a formes actives (fosforilació de la tiamina, hidroxilació de la vitamina D) i de l'emmagatzematge (folat, riboflavina, piridoxina, B₁₂, vitamina A). S'ha descrit un augment de l'eliminació urinària de zinc.

• **Malalties gastrointestinals**

Els principals factors que afavoreixen les interferències fàrmac-nutrient en les malalties gastrointestinals són:

- Les alteracions de la durada del trànsit intestinal, que fan que el temps de contacte del fàrmac amb el nutrient augmenti o disminueixi.
- Les alteracions de l'estat nutricional i la deficiència de micronutrients, que en aquests pacients són particularment freqüents.

La mala absorció de qualsevol etiologia condiciona un augment del risc de mancança de micronutrients, dependent de l'extensió i la localització de l'afectació intestinal o la resecció, si s'escau. Les vitaminas hidrosolubles més afectades són l'àcid fòlic, sobretot en patologies de l'intestí proximal, i la vitamina B₁₂, en resecció gàstrica o patologia ileal. També són freqüents les deficiències de minerals i oligoelements. Cal destacar especialment la cirurgia bariàtrica, que s'aplica a un nombre cada vegada

da més gran de pacients amb obesitat. En aquest cas, les deficiències de vitamina B₁₂, ferro i calci són molt habituals.

• Insuficiència renal

El ronyó participa de manera activa en el metabolisme intermediari. La malaltia renal crònica és la causa d'un risc d'hipoglucèmia més elevat, derivada de la disminució de la gluconeogènesi renal, alteracions en el metabolisme lipídic, especialment en la síndrome nefròtica, que cursa amb hiporecolesterolemia i hipertriglyceridèmia, i augment de la catabolització de proteïnes. El ronyó també participa en la metabolització de la vitamina D i és necessari per originar la forma biològicament activa.

La desnutrició energicoproteica i el dèficit de micronutrients és força habitual en els pacients amb malaltia renal. D'altra banda, aquestes alteracions metabòliques, juntament amb els canvis en l'eliminació d'alguns fàrmacs, augmenten el risc que aquests pacients pateixin efectes secundaris que afectin el seu estat nutricional. Les tècniques de depuració extrarenal afavoreixen la pèrdua de micronutrients, aminoàcids i proteïnes.

8. Com es pot prevenir el desenvolupament de deficiències nutricionals induïdes per fàrmacs? A manera de conclusió.

Els últims anys estem assistint a un desenvolupament molt important de nous fàrmacs i pautes terapèutiques. Per utilitzar-los correctament, de manera que es potenciï el benefici en cada pacient i minimitzi els riscos, cal emprar una estratègia centrada en l'individu, aplicant els principis recollits en l'acrònim anglès PPPM: *Predictive, Preventive, Personalized Medicine*. Aquest procediment es basa en l'ús de tecnologia avançada (marcadors genòmics, proteòmics, metabolòmics) per predir el risc singular de presentar una determinada patologia i permetre un tractament individualitzat.

En el cas concret de les deficiències nutricionals induïdes per fàrmacs, un dels principals problemes és la falta de conscienciació dels professionals sanitaris sobre aquest risc. També són insuficients els estudis sobre fàrmacs concrets i sobre la predisposició individual de cada pacient, més enllà de les característiques clíniques que hem descrit en aquesta revisió. La polimediació, l'automediació i el consum sense que l'equip clínic

n'estigui assabentat de productes d'herbolari o suplements són cada vegada més freqüents.

En aquest context, és fonamental promoure un coneixement adequat per part dels professionals sanitaris sobre aquest problema, i elaborar protocols que permetin identificar els pacients que presenten un risc de patir deficiències nutricionals induïdes per fàrmacs més alt, sempre en el marc de l'ús racional dels medicaments.

9. Bibliografia

1. Chan LN. “Drug-nutrient interactions”. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37:450-459.
2. Mason P. “Important drug-nutrient interactions”. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69:551-557.
3. Samaras D, Samaras N, Lang PO, Genton L, Frangos E, Pichard C. “Effects of widely used drugs on micronutrients: a story rarely told”. *Nutrition.* 2013; 29:605-610.
4. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. “Drug-micronutrient interactions: food for thought and thought for action”. *EPMA J.* 2016; 12:7:10
5. Genser D. “Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status”. *Ann Nutr Metab.* 2008; 52 Suppl 1:29-32.
6. White R. Symposium 8:“Drugs and nutrition: how side effects can influence nutritional intake”. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69:558-564.
7. Naik BS, Shetty N, Maben EV. “Drug-induced taste disorders”. *Eur J Intern Med.* 2010; 21:240-243.
8. Yan H, Chen JD, Zheng XY. “Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia”. *Psychopharmacology.* Berl, 2013; 229:1-7.

9. Van Orten-Luiten AC, Janse A, Dhonukshe-Rutten RA, Witkamp RF. "Vitamin D deficiency as adverse drug reaction? A cross-sectional study in Dutch geriatric outpatients". *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72:605-614.
10. Sohl E, Van Schoor NM, de Jongh RT, de Vries OJ, Lips P. "The impact of medication on vitamin D status in older individuals". *Eur J Endocrinol.* 2012; 166:477-485.
11. Sandström B. "Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability". *Br J Nutr.* Maig 2001; 85 Suppl 2:S181-185.
12. Sica DA. "Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure". *Congest Heart Fail.* 2007; 13:244-247.
13. Katta N, Balla S, Alpert MA. "Does Long-Term Furosemide Therapy Cause Thiamine Deficiency in Patients with Heart Failure? A Focused Review". *Am J Med.* 2016; 129:753.e7-753.e11.
14. Agrawal NK, Rastogi A, Goyal R, Singh SK. "Sertraline-induced hyponatremia in the elderly". *CJEM.* 2007; 9:415.
15. Kokot F, Hyla-Klekot L. "Drug-induced abnormalities of potassium metabolism". *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118:431-434.
16. Boutsen Y, Devogelaer JP, Malghem J, Noel H, Nagant de Deuxchaisnes. "Antacid-induced osteomalacia C". *Clin Rheumatol.* 1996; 15:75-80.
17. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. "The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis". *PLoS One.* 2014; 9:e112558.
18. Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. "Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia". *South Med J.* 2004; 97:887-889.
19. Arredondo M, Martínez R, Núñez MT, Ruz M, Olivares M. "In-

hibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc”. *Biol Res.* 2006;39: 95-102.

20. Joshaghani H, Amiriani T, Vaghari G, Besharat S, Molana A, Badeleh M, Roshandel G. “Effects of omeprazole consumption on serum levels of trace elements”. *J Trace Elem Med Biol.* 2012; 26:234-237.
21. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. “Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care”. *Postgrad Med J* 2007; 83:66–68.
22. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. “Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole”. *Am J Ther.* 2012; 19:185-189.
23. Bradford GS, Taylor CT. “Omeprazole and vitamin B12 deficiency”. *Ann Pharmacother.* 1999; 33:641-643.
24. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Idstrom JP, Verdu EF, Stolte M, et al. “*Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer”. *Gastroenterology* 1996; 110:725–32.
25. Sagar M, Janczewska I, Ljungdahl A, Bertilsson L, Seensalu R. “Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment”. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:453–458.
26. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, McColl K. “*Helicobacter pylori* infection reduces systemic availability of dietary vitamin C”. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:233–237.
27. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. “Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study”. *Dig Dis Sci* 2011; 56:2349–2353.
28. Zenk C, Healey J, Donnelly J, Vaillancourt R, Almalki Y, Smith S. “Thiamine deficiency in congestive heart failure patients receiving long term furosemide therapy”. *Can J Clin Pharmacol* 2003;

10:184-188.

29. Brady JA, Rock CL, Horneffer MR. "Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure". *J Am Diet Assoc* 1995; 95:541-544.
30. Hanninen SA, Darling PB, Sole MJ, Barr A, Keith ME. "The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure". *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:354-361.
31. Suter PM, Vetter W. "Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition?" *Nutr Rev* 2000; 58:319-23.
32. Golik A, Zaidenstein R, Dishi V, Blatt A, Cohen N, Cotter G, et al. "Effects of captopril and enalapril on zinc metabolism in hypertensive patients". *J Am Coll Nutr* 1998; 17:75–78.
33. Cohen N, Golik A. "Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure". *Heart Fail Rev* 2006; 11:19–24.
34. Vestergaard P. "Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy". *Paediatr Drugs* 2015; 17:141-150.
35. Ni G, Qin J, Fang Z, Chen Y, Chen Z, Zhou J, Zhou L. "Increased homocysteine levels in valproate-treated patients with epilepsy: a meta-analysis". *BMJ Open* 2014; 4(7):e004936
36. Castro-Gago M, Pérez-Gay L, Gómez-Lado C, Castiñeiras-Ramos DE, Otero-Martínez S, Rodríguez-Segade S. "The influence of valproic acid and carbamazepine treatment on serum biotin and zinc levels and on biotinidase activity". *J Child Neurol* 2011; 26:1522-1524.
37. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, et al. "Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial". *BMJ* 2010; 340:c2181.

38. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. “Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin”. *Diabetes Care* 2000; 23:1227–1231.
39. Callaghan TS, Hadden DR, Tomkin GH. “Megaloblastic anaemia due to vitamin B12 malabsorption associated with long-term metformin treatment”. *Br Med J* 1980; 280:1214–1215.
40. Bell DS. “Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy”. *South Med J* 2010; 103:265–267.
41. Mwiti Kibiti C, Jide Afolayan A. “The Biochemical Role of Macro and Micro-Minerals in the Management of Diabetes Mellitus and its Associated Complications: A Review”. *Int J Vitam Nutr Res* 2015; 85:88–103.
42. Thomson AD. “Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome”. *Alcohol Suppl* 2000; 35:2-7.

4. INTERACCIONS ENTRE PLANTES MEDICINALS I MEDICAMENTS EN LA POBLACIÓ GERIÀTRICA

M. Carmen Vidal Carou i Mariluz Latorre Moratalla

1. Introducció

Les primeres referències de l'ús de plantes amb finalitats curatives es remunten a fa uns 10.000 anys a l'Índia, i s'han fet troballes que en demostren l'ús en l'imperi sumeri (3.000 a C), en pàpirs egipcis i en taules mesopotàmiques (700 a C). Així mateix, a l'extrem Orient, l'Índia i la Xina, hi ha documentada una àmplia història de l'ús de plantes per tractar múltiples malalties. També a Amèrica, molt abans de l'arribada dels europeus, els seus habitants posseïen coneixements del món vegetal i de les seves aplicacions terapèutiques. Els pobles americans coneixien la coca, l'àloe, la càscara sagrada i el salze, entre d'altres, i els asteques empraven cacau, vainilla, pebre i tabac per a les seves curacions.

El primer tractat sistemàtic de botànica farmacèutica va ser *De Historia Plantarum*, obra del grec Teofrast (372-287 a C), però una figura d'importància cabdal en aquest camp va ser Hipòcrates (460-377 a C) que, per primera vegada, va classificar sistemàticament tres-centes espècies de plantes medicinals, incloent-hi també receptes, modes d'ús i dietes per al tractament de malalties. Ja en l'era cristiana, un altre grec, Dioscòrides, va fer una gran aportació describint més de sis-centes drogues vegetals. La seva obra va ser traduïda al llatí al segle XV dC com *De Materia Medica*. Les bases de les actuals farmacoteràpia i farmacognòsia ja van quedar assentades durant l'imperi romà i, després de la caiguda, els coneixements científics mèdics adquirits es van conservar en els monestirs. La cultura àrab va recopilar tot el saber hindú i del món grecoromà i va ampliar el coneixement sobre drogues vegetals; en són clars exponentes Averrois i Ibn al-Baitar; el darrer va descriure 1.400 drogues vegetals i la seva activitat farmacològica.

A l'Edat Mitjana, el desenvolupament i el comerç de les espècies i les

plantes medicinals va continuar, i al segle XIII se'n van fer els primers cultius. L'arribada a Amèrica va permetre tenir a disposició noves drogues vegetals (cacau, cafè, quina, etc.), i la invenció de la impremta va propiciar la ràpida difusió de l'obra de Dioscòrides i l'aparició a les universitats de les primeres càtedres de botànica experimental. Paracels (1493-1541) va iniciar l'estudi i l'aïllament dels principis actius, cosa que va provocar un cert desinterès per les plantes com a tals. Progresivament, es van anar dilucidant les estructures químiques i aïllant productes a partir de les plantes, i se'n va començar a estudiar les propietats farmacològiques. El principi actiu va adquirir predomini sobre la planta, i encara més quan se'n van començar a conèixer els mecanismes d'acció. Aquesta situació va comportar un declivi de la fitoteràpia, que va perdre interès científic i va passar a ser considerada medicina popular. En l'actualitat assistim a un ressorgiment de l'interès per les plantes medicinals i la fitoteràpia.

2. Plantes medicinals i fitoteràpia

S'entén per planta medicinal qualsevol planta que, en un o més dels seus òrgans, conté substàncies (principis actius) que poden ser utilitzades amb fins terapèutics, o que són preursors de la semisíntesi químico-farmacèutica de productes amb aquesta finalitat. Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), entre les plantes medicinals, s'hi inclouen: les herbes, els materials vegetals, les preparacions d'herbes i els productes herbacis acabats, que contenen com a components actius parts de plantes o altres materials vegetals, o combinacions de tots dos.

Fitoteràpia, de *phytos* (“planta”) i *therapeia* (“tractament”), és un terme encunyat pel metge francès Henri Leclerc al principi del segle XX. Etimològicament, per tant, es refereix al tractament de les malalties amb plantes. Actualment, la Societat Espanyola de Fitoteràpia la defineix com la utilització dels productes d'origen vegetal amb fins terapèutics per prevenir, alleujar o curar un estat patològic, o amb l'objectiu de mantenir la salut. En l'actualitat, les plantes medicinals s'utilitzen majoritàriament per tractar afeccions lleus i moderades, com, per exemple, refredats, dolors musculars o cefalees, o bé com a tractament preventiu. Tot i amb això, també es detecta l'ús d'aquestes plantes en malalties cròniques i de gran prevalença, com la diabetis, la hipertensió, la hi-

percolesterolèmia i fins i tot el càncer. Una característica bàsica de les preparacions vegetals que es fan servir actualment en fitoteràpia és que es tracta de productes que, en general, tenen marges terapèutics molt amplis (dosi eficaç molt lluny de la dosi tòxica).

2.1. Composició de les plantes i formes d'administració

La part de la planta medicinal que conté el principi actiu es denomina *droga vegetal* o *substància vegetal*. Una planta pot tenir una o diverses drogues vegetals com la fulla, la flor, el fruit, la llavor, l'escorça, la part aèria, l'arrel, el rizoma o el bulb. El contingut d'un principi actiu en la droga vegetal és variable, i això comporta una dificultat notable per ajustar-ne les dosis necessàries. El contingut en principis actius pot ser influït per diversos factors relacionats amb la planta, com l'origen (espontània o conreada), les condicions i mètodes de cultiu (factors climàtics, edàfics i topogràfics), els mètodes de recol·lecció i les condicions de conservació i emmagatzematge.

Les plantes medicinals es poden utilitzar sense modificació prèvia, fresques o seques, però, en general, se sotmeten a una sèrie d'operacions destinades a facilitar-ne l'administració, la prescripció o la conservació. Depenen dels components de la droga vegetal i de la seva activitat terapèutica, es tria la forma d'administració més adequada. N'hi ha una gran varietat: càpsules, comprimits, pols, xarops, solucions, gels, cremes, etc. Avui dia, les més utilitzades són les preparacions sòlides (càpsules i comprimits) i líquides.

2.2. Consum i aplicacions de les plantes medicinals

Recórrer a remeis d'origen vegetal és un costum molt arrelat en diverses cultures del món des de l'antiguitat, però els últims anys s'ha fet més habitual. Aquest increment de l'ús és conseqüència, en part, de la valoració que es fa de l'eficàcia d'aquests remeis, però sobretot perquè es considera, moltes vegades erròniament, que, en comparació amb els medicaments de síntesi, són innocus.

El consum de plantes medicinals a Espanya ha augmentat els últims anys, tal com evidencien dos estudis realitzats pel Centre d'Investigació sobre Fitoteràpia (INFITO) sobre hàbits de consum de plantes medicinals. En un estudi de l'any 2007, un de cada tres espanyols, majoritàriament dones, assegurava que consumia plantes medicinals amb finalitats

terapèutiques, amb una freqüència de consum més alta a mesura que augmentava l'edat⁽¹⁾. El segon estudi INFITO de 2015 conclou que set de cada deu espanyols utilitzen aquest tipus de preparats per prevenir o tractar diversos tipus d'afeccions, i que el principal lloc on s'adquireixen aquests productes és a la farmàcia⁽¹⁾. Els resultats d'un estudi sobre una selecció aleatòria de 228 pacients en l'àmbit de l'atenció primària també demostren que el consum de preparats de plantes medicinals a Espanya és elevat, ja que el 60 % dels entrevistats en consumia, i un 43 % ho feia diàriament⁽²⁾.

Actualment, al mercat hi ha una àmplia presència de preparats a base de plantes medicinals que s'associen a un gran nombre d'efectes terapèutics. Aquests preparats a base de plantes medicinals es poden comercialitzar com:

- **Medicaments a base de plantes.** Segueixen la legislació dels medicaments d'ús humà i, per tant, poden tenir finalitats diagnòstiques, preventives o terapèutiques. S'han de dispensar obligatòriament en oficines de farmàcia i poden estar registrats com a especialitats farmacèutiques publicitàries o no.
- **Medicaments tradicionals a base de plantes.** Han de demostrar, per seguretat, un ús tradicional de trenta anys (almenys quinze a la Unió Europea). Són de venda exclusiva en farmàcies i no necessiten recepta.
- **Complements alimentaris.** No són considerats medicaments; comunament, es classifiquen amb la denominació de complement alimentari, productes dietètics, infusions, condiments o espècies. La venda és lliure i, per tant, es poden distribuir en farmàcies, parafarmàcies, herboristeries, botigues de dietètica i supermercats.

En el catàleg de plantes medicinals del Consell General de Col·legis Farmacèutics, s'hi descriuen més de dues-centes plantes medicinals diferents, catalogades en funció del sistema al qual es destinen (aparell digestiu, aparell cardiovascular, aparell locomotor, etc.). Un estudi realitzat el 2011⁽³⁾ sobre la venda de productes fitoterapèutics en oficines de farmàcia conclou que els preparats amb acció laxant i contra l'obesitat són els que tenen més demanda, seguits de les plantes amb acció sedant i per a la millora de la circulació sanguínia. L'efecte diürètic, l'insomni, l'ansietat, els refredats i els estats gripals són altres causes per a les

quals també s'utilitza la fitoteràpia. Segons dades del Consell General de Col·legis Farmacèutics (actualitzades l'any 2016) es mantenen com a plantes medicinals més consumides les destinades al control de pes i les que tenen efectes digestius i laxants⁽⁴⁾.

Segons els resultats de l'enquesta PlantLIBRA sobre consum de preprats a base de plantes en l'àmbit europeu, les espècies botàniques més consumides són el ginkgo, l'onagra, la carxofa, el ginseng, l'àloe i el fonoll⁽⁵⁾. Amb tot, quan s'observa cada un dels països participants en l'estudi per separat, hi ha diferències en les espècies més utilitzades; a Espanya, les més consumides són la carxofa, la valeriana, la cua de cavall petita, el fonoll, la passiflora, el te verd i l'all. La taula 1 recull les principals indicacions d'algunes de les plantes medicinals més consumides.

Taula 1. Principals indicacions de les plantes medicinals més consumides

Indicacions/ús	Plantes medicinals
Control de pes	Carxofa (<i>Cynara cardunculus</i>), guaranà (<i>Paullinia cupana</i>), te verd (<i>Camellia sinensis</i>), mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)
Laxant/trastorns digestius	Càscara sagrada (<i>Rhamnus purshianus</i>), fonoll (<i>Foeniculum vulgare</i>)
Estimulant nerviós (reconstituent)	Ginseng (<i>Panax ginseng</i>), guaranà (<i>Paullinia cupana</i>), te verd (<i>Camellia sinensis</i>), mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)
Diürètic	Cua de cavall petita (<i>Equisetum arvense</i>)
Antitrombòtic (aparell cardiovascular)	Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>), all (<i>Allium sativum</i>).
Ansiolític o sedant	Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>), kava (<i>Piper methisticum</i>), passiflora (<i>Passiflora incarnata</i>), rosella de Califòrnia (<i>Eschscholzia californica</i>)
Antidepressiu	Pericó o herba de Sant Joan (<i>Hippocampus perforatum</i>)
Immunoestimulant	Equinàcia (<i>Echinacea purpurea</i>)

Com s’ha comentat anteriorment, hi ha la falsa creença que les plantes medicinals no provoquen reaccions adverses, en part perquè són naturals i en part, també, perquè s’assumeix que l’experiència que dona l’ús ancestral els confereix seguretat. Però l’ús continuat durant anys o seglest no és una garantia de seguretat, i les substàncies naturals no han de ser més segures que les de síntesi. De fet, els principals problemes associats al consum de plantes medicinals són l’aparició de reaccions adverses, intoxicacions per sobredosi i interaccions amb alguns medicaments⁽⁶⁾. Hi ha molt pocs estudis sistemàtics que avaluin la seguretat del consum de plantes medicinals i, per tant, els efectes adversos que s’han detectat són només els d’aparició immediata o que es presenten amb elevada freqüència. L’Autoritat Europea de Seguretat Alimentària (EFSA, per les sigles en anglès) va publicar un llistat d’espècies vegetals que contenen substàncies que poden comportar un risc o una preocupació per a la salut humana quan s’utilitzen en aliments o complements alimentaris⁽⁷⁾.

3. Interaccions entre plantes medicinals i medicaments

Els metabòlits primaris, i sobretot els secundaris, presents en certes plantes medicinals i que actuen com a principis actius (esterols, alcaloides, flavonoides, glucòsids, saponines, tanins i terpens, entre d’altres) poden interaccionar amb els medicaments anomenats “convencionals”. L’ús combinat de plantes medicinals i medicaments pot alterar l’eficàcia dels darrers i conduir a un augment brusc dels efectes o bé a una pèrdua d’eficàcia del tractament^(8,9).

El coneixement de les interaccions entre plantes medicinals i medicaments és limitat. Això s’explica, en part, per factors com⁽⁸⁾:

- Absència d’estudis formals sobre interaccions. La relativament poca informació que hi ha a l’abast sobre aquestes interaccions prové, bàsicament, d’estudis preclínics o clínics o bé de l’observació de casos aïllats de pacients que prenien els dos productes de manera concomitant.
- Manca d’incorporació sistemàtica de les plantes medicinals als programes de farmacovigilància.
- Manca d’atenció dels professionals sanitaris al consum d’aquests productes.

En general, les interaccions entre plantes i medicaments no tenen conseqüències greus per a la salut i, en la majoria dels casos descrits, els símptomes de la interacció van desaparèixer suprimint l'administració de la planta i/o del medicament. Malgrat tot, en algunes ocasions les conseqüències poden ser crítiques, especialment quan hi ha implicats fàrmacs amb un marge terapèutic estret⁽⁸⁻¹⁴⁾. És el cas, per exemple, de la interacció entre la ciclosporina, un fàrmac immunosupressor que s'administra en pacients de trasplantaments, i l'extracte de pericò (hipèric o herba de Sant Joan), que pot comportar el rebuig de l'òrgan trasplantat⁽¹⁵⁾. Una altra interacció clínicament important és la que entre el pericò i els fàrmacs antiretrovirals, ja que la disminució de la biodisponibilitat dels fàrmacs pot comportar el desenvolupament de resistències i/o el fracàs del tractament en pacients amb VIH⁽¹⁵⁾.

A partir de dades procedents d'estudis experimentals, informes de casos i estudis clínics, s'ha identificat un elevat nombre de plantes medicinals amb capacitat per a interaccionar amb medicaments (taula 2)^(9,13). L'hipèric, el ginkgo, el ginseng, el kava, l'all i el vesc són plantes de les quals s'ha descrit un gran nombre d'interaccions, algunes de gran rellevància clínica^(11,13). De totes, el pericò és, amb diferència, la planta medicinal amb un nombre més alt d'interaccions descrites⁽¹⁵⁾.

Taula 2. Plantes medicinals implicades en interaccions amb medicaments^(9,13)

Nom comú (<i>nom en llatí</i>)	Nom comú (<i>nom en llatí</i>)
Alfals (<i>Medicago sativa</i>)	Gírgola de castanyer (<i>Grifola frondosa</i>)
Aloc (<i>Vitex agnuscastus</i>)	Governadora (<i>Larrea tridentata</i>)
Àloe (<i>Aloe vera</i>)	Gugul (<i>Commifora mukul</i>)
Angèlica de la Xina o dong quai (<i>Angelica sinensis</i>)	Hibisc (<i>Hibiscus sabdariffa</i>)
Arç (<i>Crataegus spp.</i>)	Kava (<i>Piper methysticum</i>)
Barretera (<i>Petasites hybridus</i>)	Melissa (<i>Melissa officinalis</i>)
Belladona (<i>Herbae pulvis standardisatus</i>)	Menta (<i>Mentha piperita</i>)
Boixac (<i>Calendula officinalis</i>)	Menta verda (<i>Mentha spicata</i>)

Boldo (<i>Peumus boldus</i>)	Morinda (<i>Morinda citrifolia</i>)
Boswèl·lia (<i>Boswellia serrata</i>)	Nou d'areca (<i>Arecha catecú</i>)
Camamilla (<i>Matricaria recutita</i>)	Onagra (<i>Oenothera biennis</i>)
Canyella (<i>Cinnamomum spp.</i>)	Pericó (<i>Hypericum perforatum</i>)
Card beneit (<i>Cnicus benedictus</i>)	Pipa (<i>Ganoderma lucidum</i>)
Card marià (<i>Silybum marianum</i>)	Romaní (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Cimicifuga (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	Safrà (<i>Crocus sativus</i>)
Cogombre tropical (<i>Momordica charantia</i>)	Senet (<i>Cassia senna</i>)
Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>)	Serenoa (<i>Serenoa repens</i>)
Dan Xen (<i>Salvia milthiorriza</i>)	Soja (<i>Glycine max</i>)
Equinàcia (<i>Echinacea spp.</i>)	Te verd (<i>Camellia sinensis</i>)
Espígol (<i>Lavandula angustifolia Miller</i>)	Timó (<i>Thymus vulgaris</i>)
Estèvia (<i>Stevia rebaudiana</i>)	Trèvol de prat (<i>Trifolium pratense</i>)
Fenigrec (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)	Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)
Gimmema (<i>Gymnema sylvestris</i>)	Vesc (<i>Viscum album</i>)
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Xia (<i>Salvia hispanica</i>)
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Xicoira (<i>Taraxacum officinale</i>)

La població geriàtrica és un dels grups més susceptible de patir interaccions entre fàrmacs i plantes medicinals, ja que la funció renal i hepàtica sovint estan alterades i perquè les persones d'edat avançada habitualment estan en tractament amb més d'un medicament. Segons l'estudi de Souza-Silva i col.⁽¹⁶⁾, les plantes més utilitzades per aquest sector de població són el gingko i l'all; totes dues tenen potencial per interaccionar amb fàrmacs, especialment en pacients tractats amb anticoagulants^(17,18). Altres remeis a base de plantes medicinals utilitzades freqüentment per

persones d'edat avançada porten ginseng, àloe vera, camamilla, gingebre i menta⁽¹⁶⁾. Els professionals sanitaris han de ser conscients de l'existeència d'aquesta mena d'interaccions i haurien de ser coneixedors de l'ús de fitoteràpia quan prescriuen un tractament farmacològic específic. La taula 3 recull les interaccions més importants entre plantes medicinals i medicaments de consum freqüent en la població geriàtrica.

3.1. Mecanismes de les interaccions entre plantes medicinals i fàrmacs

Les interaccions entre plantes medicinals i medicaments, igual que les que es presenten entre dos o més fàrmacs, poden produir-se per mecanismes farmacocinètics o farmacodinàmics, i en certes ocasions pels dos mecanismes alhora⁽⁹⁾. S'han descrit interaccions farmacocinètiques entre plantes i medicaments que afecten els processos d'absorció, distribució, metabolització o eliminació del fàrmac, les més freqüents de les quals són les que n'alteren el metabolisme^(8, 14). Certs compostos bioactius presents en les plantes tenen la capacitat d'induir el sistema enzimàtic CYP450, especialment els isoenzims CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2, que poden portar certs fàrmacs a nivells plasmàtics subterapèutics. L'hipèric, el ginseng, l'all, el ginkgo, la regalèssia i l'equinàcia són exemples de plantes de les quals s'ha descrit la capacitat d'induir el sistema enzimàtic CYP450⁽⁹⁻¹³⁾. Per contra, alguns compostos tenen la capacitat d'inhibir-lo, de la qual cosa en resulta un augment de les concentracions plasmàtiques dels fàrmacs i exposa els pacients a un risc més alt de patir efectes secundaris greus⁽⁹⁻¹³⁾. A més, certes plantes també poden alterar la disponibilitat del fàrmac modulant l'expressió de la glicoproteïna P duodenal^(9, 14).

La gran majoria dels medicaments que interaccionen amb plantes medicinals són substrats del CYP450, en particular de les isoformes CYP3A4 i CYP2C9^(8, 11). S'han descrit més de trenta medicaments implicats, entre els quals hi ha, per exemple, anticoagulants (warfarina i aspirina), sedants i antidepressius (midazolam, alprazolam, amitriptilina i trazodona), antiretrovira (indinavir i saquinavir), medicaments cardiovasculars (digoxina, nifedipina i propranolol), immunosupressors (ciclosporina i tacrolimús) i antineoplàstics (irinotecan i imatinib). D'aquests fàrmacs, els anticoagulants, i en especial la warfarina, són els que interfereixen amb més freqüència amb plantes^(13, 19), principalment amb ginseng, all, ginkgo, hipèric i gingebre (figura 1). La majoria d'aquestes interaccions

tenen com a conseqüència l'aparició d'hemorragies i hematomes, algunes de certa gravetat, a causa de la potenciació de l'efecte antiagregant plaquetari. En menor freqüència, també s'han descrit fallades de la teràpia degudes a l'activació del metabolisme d'aquest fàrmac^(13, 19).

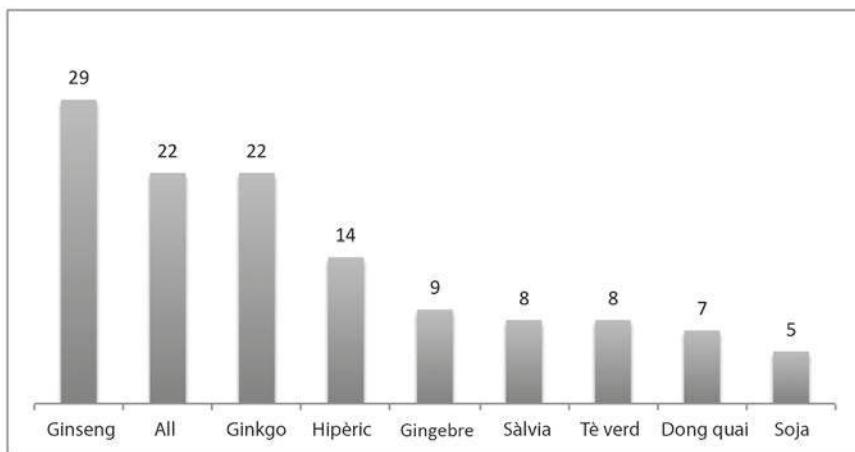


Figura 1. *Nombre de citacions en la literatura que descriuen interaccions entre la warfarina i plantes medicinals. Adaptada de Mendoça i col.⁽¹⁶⁾*

Les interaccions **farmacodinàmiques** entre plantes medicinals i medicaments poden provocar efectes additius, sinèrgics o antagònics^(9,15). Per exemple, les plantes medicinals amb propietats sedants, anticoagulants o hipotensores poden incrementar l'acció de fàrmacs amb aquestes mateixes característiques. Les interaccions més habituals que es produeixen per aquest mecanisme són la potenciació de l'efecte dels anticoagulants orals pel consum de plantes amb un efecte antiagregant plaquetari i entre l'extracte d'hipèric i alguns antidepressius o ansiolítics, que provoquen símptomes relacionats amb la síndrome serotoninèrgica a conseqüència de l'efecte additiu de la inhibició de la recaptació de serotonina^(15, 17).

4. Alguns exemples de risc d'interaccions entre plantes medicinals i fàrmacs en la població geriàtrica

A continuació, es detallen alguns estudis i casos clínics sobre interaccions provocades pel consum de pericó, ginkgo, ginseng i all i alguns

fàrmacs d'ús freqüent entre la població geriàtrica.

4.1. Interaccions de l'ipèric

L'**ipèric, pericó o herba de Sant Joan** (*Hypericum perforatum L.*) és una planta medicinal que s'utilitza típicament per tractar formes lleus i moderades de trastorns depressius, ansietat i alteracions del son. També s'utilitza com a analgèsic tòpic i fins i tot com ènema per a la colitis ulcerosa. El principal component actiu és la **hiperforina**, responsable de l'activitat antidepressiva, ja que inhibeix la recaptació de neurotransmissors com la serotonina, la noradrenalina i la dopamina a les sinapsis neuronals. Altres components del pericó són la **hipericina**, la **pseudohipericina** i una àmplia gamma de flavonoides.

Hi ha diversos estudis i casos clínics que demostren que l'ipèric interfeix en un nombre important de fàrmacs a través de mecanismes farmacocinètics i/o farmacodinàmics^(9, 11, 15). Concretament, les interaccions de més rellevància clínica entre la població geriàtrica són aquelles que redueixen els nivells plasmàtics de fàrmacs com la **ciclosporina**, l'**amitriptilina**, l'**alprazolam i midazolam**, la **warfarina**, la **teofil·lina** o la **simvastatina**. Aquestes interaccions es poden atribuir principalment a la capacitat de l'ipèric d'induir diverses isoformes del sistema enzimàtic CYP, especialment les 3A4, 1A2 i 2C19. A més a més, l'ipèric pot provocar una disminució de les concentracions plasmàtiques de fàrmacs com la **ciclosporina**, el **tacrolimús**, la **digoxina i la fexofenadina** mitjançant la inducció de la glicoproteïna P^(9, 12, 15). Tant en un cas com en l'altre, la conseqüència de la interacció és un risc de pèrdua d'eficàcia del tractament farmacològic.

De totes les interaccions provocades pel consum d'ipèric, la més important podria ser la que origina el rebuig d'un òrgan trasplantat a causa d'uns nivells plasmàtics subterapèutics de fàrmacs **immunosupressors** com la **ciclosporina**, que tenen un marge terapèutic estret^(20, 24). La ciclosporina és substrat tant del CYP3A4 intestinal i hepàtic com de la glucoproteïna P. S'han publicat diversos casos clínics de pacients amb trasplantament de cor, de fetge, de ronyó o de pàncrees en els quals s'havia presentat una disminució important de les concentracions en sang de ciclosporina després de la ingestió d'ipèric, cosa que havia causat el rebuig de l'òrgan trasplantat^(23, 25, 26). La disminució de les concentracions de ciclosporina fou, depenent del cas clínic, del 25 % al 62 % en

el termini de 3-4 setmanes després d'iniciar el tractament amb hipèric. Alguns dels pacients es van recuperar després de suspendre l'administració d'aquesta planta, mentre que uns altres havien necessitat una dosi més alta de ciclosporina. A més dels casos clínics citats, un estudi clínic realitzat per Bauer i col.⁽²⁷⁾ va demostrar que el tractament amb extracte d'hipèric durant dues setmanes en onze pacients sotmesos a trasplantament renal reduïa la concentració plasmàtica de ciclosporina més del 40 %. El mecanisme d'aquesta interacció es deu a la capacitat de l'hipèric d'induir el CYP3A4 i la glicoproteïna P.

S'han descrit interaccions farmacocinètiques entre l'hipèric i fàrmacs **antidepressius tricíclics i benzodiazepines**. Tenint en compte les propietats antidepressives atribuïdes a l'herba de Sant Joan, hi ha una alta probabilitat que un patient tractat amb antidepressius pugui prendre, al mateix temps, aquesta planta medicinal. Segons descriuen Johne i col.⁽²⁸⁾, l'administració d'extracte d'hipèric durant dues setmanes a dotze pacients amb depressió i tractats amb **amitriptilina**, un antidepressiu tricíclic que inhibeix la recaptació de serotonina i noradrenalina, va disminuir la concentració d'amitriptilina un 22% i de nortriptilina (el seu metabòlit amb activitat antidepressiva) un 41%. Com que la metabolització de l'amitriptilina en nortriptilina es catalitza pels isoenzims CYP2C19 i CYP3A4 i posteriorment la nortriptilina és metabolitzada per les isoformes CYP3A4 i CYP2D6, la inducció d'aquests isoenzims per part de l'hipèric pot explicar la reducció plasmàtica de l'amitriptilina i del seu metabòlit. D'altra banda, la inducció de la glicoproteïna P per part del pericò també pot contribuir al descens de biodisponibilitat d'aquest fàrmac. Pel que fa a les benzodiazepines, com l'**alprazolam** i el **midazolam**, hi ha diversos estudis que demostren que l'administració d'herba de Sant Joan a llarg termini (durant 12 o 28 dies, dependent de l'estudi) redueix significativament la biodisponibilitat d'aquests fàrmacs⁽²⁹⁻³¹⁾. Això es deu a l'activació de l'isoenzim CYP3A4 per part de l'hipèric, que provoca un augment de la velocitat de metabolització del fàrmac.

Els efectes de l'hipèric sobre la farmacocinètica de les **estatinas**, com la **simvastatina** i la **pravastatina**, van ser estudiats per Sugimoto i col.⁽³²⁾ en setze voluntaris sans. El consum d'aquesta planta durant catorze dies va fer disminuir els paràmetres farmacocinètics de la simvastatina, però no de la pravastatina. La interacció es pot atribuir a la potenciació, per part de l'hipèric, de la metabolització de la simvastatina a l'intestí i al

fetge mitjançant CYP3A4. En aquest cas, també, la reducció de les concentracions plasmàtiques de simvastatina es deu a la inducció de la glucoproteïna P, la qual cosa evita que el fàrmac passi al sistema circulatori.

La **teofil·lina** es fa servir per relaxar i obrir les vies respiratòries i facilitar la respiració. S'ha descrit el cas d'una pacient que, com a conseqüència de començar a prendre hipèric, requeria dosis més altes de teofil·lina per assolir les concentracions plasmàtiques terapèutiques⁽³³⁾. Quan es va suspendre el consum de la planta medicinal, les concentracions plasmàtiques de teofil·lina es van duplicar, de manera que es va haver d'ajustar de nou la dosi del fàrmac. La teofil·lina es metabolitza principalment mitjançant CYP1A2, i l'hipèric, en dosis repetides, induceix l'expressió d'aquest enzim a nivell hepàtic, cosa que augmenta la metabolització del fàrmac.

La **warfarina**, igual que l'**acenocumarol**, és un derivat cumarínic que s'administra per prevenir trombosis i embòlies. La interacció entre l'hipèric i la warfarina es va identificar a partir d'una sèrie de comunicats de l'agència de productes mèdics sueca en els quals s'informava de l'aparició d'una sèrie de casos clínics en què es presentava una disminució de l'efecte de la warfarina després d'un tractament amb hipèric. En aquests informes es posava de manifest una pèrdua de l'activitat anticoagulant del fàrmac, que es manifestava en una disminució del valor de la ràtio internacional normalitzada (INR, per les sigles en anglès), encara que en cap cas no s'havien produït episodis tromboembòlics. L'activitat anticoagulant es restablia en abandonar el tractament amb hipèric o quan s'incrementava la dosi de warfarina. Aquestes interferències es poden explicar pel fet que tant la warfarina com els altres derivats cumarínics són substrats del CYP2C9 i el CYP3A4, de manera que la inducció d'aquests enzims pels components de l'hipèric provoca una metabolització més alta dels fàrmacs, la qual cosa, conseqüentment, pot comportar la pèrdua de l'acció anticoagulant^(9,19). En un estudi clínic realitzat en dotze subjectes sans que van rebre una dosi única de warfarina després de catorze dies de pretractament amb hipèric o ginseng, es va observar que el primer va induir significativament l'eliminació del fàrmac⁽³⁴⁾.

Quant a la farmacodinàmica, les interaccions es poden produir quan l'hipèric s'administra juntament amb fàrmacs **inhibidors de la recaptació de serotoninina** (ISRS), com la **sertralina**, la **paroxetina** i la **venlafaxina**.

S'han descrit casos en què la combinació d'hipèric amb ISRS cursa amb l'aparició dels símptomes característics de la síndrome serotoninèrgica, especialment en persones grans^(15, 35, 38). Aquesta síndrome es caracteritza per confusió, agitació, hiperreflexia, calfreds o tremolor, sudoració, nàusees, diarrea, falta de coordinació, febre i coma. La hiperforina i altres components l'hipèric inhibeixen la recaptació de serotonina, de manera que, la combinació d'herba de Sant Joan i aquesta mena de fàrmacs pot provocar un efecte additiu i provocar un excés de serotonina.

4.2. Interaccions del ginkgo

El **ginkgo** (*Ginkgo biloba*) és una de les plantes medicinals més populars a escala mundial a causa dels seus suposats efectes beneficiosos en la millora de la memòria i com a antiagregant plaquetari. Els principals responsables dels efectes terapèutics del ginkgo són els terpens ginkgòlids A, B, C, J i M, i el sesquiterpè bilobalida. El ginkgòlid B és el compost més actiu; actua com un inhibidor del factor activador de plaquetes per antagonisme amb el seu receptor plaquetari, i així evita l'agregació plaquetària. La bilobalida és important pels seus efectes neuroprotectors, i sembla que és la principal responsable de les interaccions farmacocinètiques del ginkgo, perquè provoca la inducció d'algunes isoformes del sistema enzimàtic CYP. La bilobalida també ha demostrat ser un antagonista dels receptors GABA. Així doncs, entre el ginkgo i alguns medicaments es poden produir interferències, tant farmacocinètiques, per activació principalment dels isoenzims CYP2C9 i CYP2C19, com també farmacodinàmiques.

Diversos estudis i casos clínics mostren que administrar extracte de ginkgo altera l'acció terapèutica de fàrmacs com **anticonvulsius**, la **trazodona**, la **omeprazole**, la **warfarina**, la **aspirina**, la **ibuprofèn**, la **tiazida** i la **tolbutamida**, entre d'altres^(9, 10, 12). A continuació es detallen alguns estudis i casos clínics sobre interaccions entre el ginkgo i alguns fàrmacs.

Kupiec i Raj⁽³⁹⁾ relaten el cas d'un home de 55 anys que, rebent tractament amb **fenoitoïna** i **valproat** per l'epilèpsia, mor després de patir un episodi de convulsions epilèptiques. L'informe de l'autòpsia va revelar nivells plasmàtics subterapèutics dels fàrmacs anticonvulsius, tot i que el pacient prenia les dosis prescrites. Juntament amb els medicaments receptats, l'home prenia ginkgo biloba. En la metabolització de la fenoitoïna i del valproat, hi intervenen principalment els isoenzims CYP2C9

i CYP2C19, i s'ha assenyalat que el ginkgo podria tenir un efecte inductor significatiu sobre l'activitat de CYP2C19. Aquesta inducció seria una explicació plausible dels nivells subterapèutics dels fàrmacs antiepileptics que van provocar la mort del pacient.

Un altre cas clínic greu relacionat amb el consum de ginkgo va ser el d'una dona de vuitanta anys amb Alzheimer que va entrar en estat de coma després d'associar la dosi de l'antidepressiu atípic trazodona amb ginkgo⁽⁴⁰⁾. L'extracte de ginkgo va fer augmentar l'activitat de l'enzim CYP3A4, que metabolitza la trazodona en el seu metabòlit actiu, l'1-m-clorofenilpiperazina. Aquest metabòlit allibera àcid γ -aminobutíric (GABA) a través d'una acció agonista en els receptors situats a les terminacions nervioses gabaèrgiques. A més, l'extracte de ginkgo és capaç d'induir l'activitat del GABA al unir-se als llocs d'unió de les benzodiazepines dels receptors de GABA. En aquest cas, l'extracte de ginkgo va ser responsable tant de la interacció farmacocinètica com farmacodinàmica, que va resultar en una potenciació de l'efecte inhibidor del GABA i un efecte sedatiu i ansiolític que va fer que la pacient entrés en estat de coma.

Un estudi clínic realitzat en divuit voluntaris sans va avaluar l'efecte del consum de ginkgo juntament amb l'administració d'**omeprazole**⁽⁴¹⁾. Els resultats van demostrar que, després de la ingestió de ginkgo durant dotze dies, les concentracions plasmàtiques del fàrmac havien disminuït significativament, mentre que les del seu principal metabòlit (5-hidroxiomeprazole) havien augmentat. El mecanisme pel qual s'explica la pèrdua de biodisponibilitat de l'omeprazole és que el ginkgo és capaç d'induir el CYP2C19, que és l'enzim responsable de la hidroxilació d'aquest fàrmac.

Pel que fa a interaccions amb fàrmacs hipoglucemiant, l'estudi clínic realitzat per Uchida i col.⁽⁴²⁾ va avaluar l'efecte de l'extracte de ginkgo en el sistema enzimàtic CYP utilitzant com a fàrmac diana a la **tolbutamida**, un antidiabètic que es metabolismitza al fetge amb la isoforma CYP2C9. Es va administrar tolbutamida i glucosa a deu voluntaris sans abans i després de subministrar-los extracte de ginkgo durant 28 dies. Els resultats van mostrar que l'AUC de la tolbutamida havia baixat lleugerament (16%), encara que de manera significativa, després de prendre l'extracte d'aquesta planta. Els resultats d'aquest estudi indiquen que

el tractament a llarg termini amb extracte de ginkgo provoca una disminució de l'efecte hipoglucemiant de la tolbutamida, ja que potencia l'activitat del CYP2C9, responsable de metabolitzar el fàrmac.

L'efecte antiagregant plaquetari que s'atribueix als ginkgòlids del ginkgo pot explicar les interaccions farmacodinàmiques que potenciarien l'acció dels fàrmacs anticoagulants. Així doncs, s'han descrit casos d'episodis hemorràgics després de prendre extractes de la planta conjuntament amb **warfarina** o **aspirina**^(43, 45). Però aquesta qüestió no és del tot clara, ja que els resultats d'estudis publicats posteriorment van conculoure que l'administració oral d'extracte de ginkgo no sembla que tingui un efecte additiu amb els fàrmacs anticoagulants^(34, 46, 47). Tanmateix, i tot i que hi hagi resultats contradictoris, és recomanable estar atent a la possibilitat d'aquesta interacció i vigilar especialment el consum d'aquesta planta medicinal en els pacients tractats amb fàrmacs anticoagulants.

4.3. Interaccions de l'all

L'all (*Allium sativum*) és una planta utilitzada àmpliament pels seus pretesos efectes antimicrobians, antihipertensius, hipolipemiants, antiateroscleròtics, d'antiagregant plaquetari i de millora del sistema immunològic. Estudis *in vitro* i en animals d'experimentació indiquen que alguns components de l'all, com l'al·licina i altres components organosulfurats, provoquen canvis en l'expressió i l'activitat delsenzims CYP, i que aquests canvis depenen tant del tipus i de la composició química del complement d'all com de la dosificació^(9, 10, 12). S'han descrit interaccions entre complements a base d'all i fàrmacs antiretrovirals (saquinavir i ritonavir), anticoagulants (warfarina) i antidiabètics (clorpropamida).

En la literatura mèdica es troben casos d'hemorràgies en pacients tractats amb warfarina que havien pres de manera concomitant extracte d'all^(48, 50). L'efecte inhibidor de l'agregació plaquetària d'alguns components organosulfurats de l'all, com l'al·licina, pot ser el responsable d'una interacció farmacodinàmica amb anticoagulants orals que afavoreix l'aparició d'hematomes i hemorràgies espontànies. Tot i que aquesta interacció ha estat descrita en relació a la warfarina, és plausible que es pugui extrapolar a l'acenocumarol, atesa la similitud estructural d'aquests dos fàrmacs.

Segons l'estudi de Sood i col.⁽⁵¹⁾, d'un total de 1.818 pacients consu-

midors de complements a base d'all, es van identificar 25 casos com a possibles interaccions clínicament significatives entre l'all i anticoagulants. Malgrat que es tracta d'una interferència potencialment important, no s'han trobat estudis clínics orientats a confirmar-la o desmentir-la, i de moment, segons la literatura consultada, només se sosté en base als casos clínics esmentats, que, a més a més, són relativament antics (anys noranta del segle passat). Això no obstant, els complements a base d'all s'han d'utilitzar amb precaució en pacients que prenen warfarina o altres fàrmacs anticoagulants.

4.4. Interaccions del ginseng

El **ginseng** (*Panax ginseng*) és una planta molt utilitzada perquè se li atribueix una gran multitud d'accions beneficioses per a la salut, com ara efectes antihipertensius, antifatiga, estimulant del sistema nerviós, neuroprotector, antioxidant, hipolipemiant, potenciador de la capacitat de concentració i immunoestimulant. Els seus principals components bioactius són els ginsenòsids, uns compostos que només es troben en les plantes del gènere *Panax*. Les dades disponibles sobre les interaccions entre el ginseng i els medicaments es basen principalment en l'observació de casos clínics, en els quals els pacients havien pres aquesta planta de manera concomitant amb imatinib⁽⁵²⁾, warfarina⁽⁵³⁾ i fenelzina^(54, 55).

Janetzky i Morreale⁽⁵³⁾ van descriure una interacció entre ginseng i warfarina a partir del cas clínic d'un home de 47 anys amb una vàlvula al cor que es troava ser estabilitzat amb l'administració de warfarina durant cinc anys. Després de dues setmanes de concomitància amb el ginseng, el pacient es va desestabilitzar i els seus valors d'INR van disminuir de 3,1 a 1,5, la qual cosa augmentava el risc de patir episodis trombòtics. Quan es va interrompre l'administració de ginseng, l'INR va tornar a 3,3 en dues setmanes. Des del punt de vista farmacocinètic, hi ha un llarg nombre d'estudis in vitro i amb animals d'experimentació que indiquen que certs components del ginseng són capaços d'induir a l'activitat els isoenzims CYP2C9 i CYP3A4, encarregats de la metabolització de la warfarina. Tot i això, l'estudi clínic realitzat per Jiang i col.⁽³⁴⁾ per avaluar l'efecte del tractament amb ginseng sobre la farmacocinètica de la warfarina va concloure que el ginseng no modificava de forma significativa l'eliminació, els volums de distribució, ni la unió a proteïnes plasmàtiques d'aquest fàrmac. Així mateix, la farmacodinàmica de la warfarina tampoc no va resultar afectada.

Taula 3: Interaccions entre plantes medicinals i medicaments

Planta medicinal	Fàrmac	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció
All (<i>Allium sativum</i>)	Warfarina	Potenciació de l'efecte anticoagulant	-	Farmacodinàmica
	Clorpropamida	Potenciació de l'efecte hipoglucemiant	-	Farmacodinàmica
Dong quai (<i>Angelica sinensis</i>)	Warfarina	Potenciació de l'efecte anticoagulant	-	Farmacodinàmica
Dan xen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Warfarina	Potenciació de l'efecte anticoagulant	-	Farmacodinàmica
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Àcid valproic/fenitoïna	Reducció biodisponibilitat dels fàrmacs	Inducció de l'enzim P450 CYP2C19	Farmacocinètica
	Omeprazole	Reducció de l'absorció i la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP 2C19	Farmacocinètica
	Tolbutamida	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP 2C19	Farmacocinètica
	Trazodona	Potenciació de l'efecte sedant i ansiolític	Inducció CYP3A4 i increment de l'activitat gabaèrgica.	Farmacocinètica/farmacodinàmica
Diürètics tiazídics	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció metabòlica	Farmacocinètica	
Warfarina	Potenciació de l'efecte anticoagulant	-	Farmacodinàmica	
Aspirina	Potenciació de l'efecte anticoagulant	-	Farmacodinàmica	
Ibuprofèn	Potenciació de l'efecte anticoagulant	-	Farmacodinàmica	
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Warfarina	Reducció de l'absorció i la biodisponibilitat de diverses isoformes de l'enzim P450	Inducció metabòlica de diverses isoformes de l'enzim P450	Farmacocinètica

Planta medicinal	Fàrmac	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció
Híperic o herba de Sant Joan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amitriptilina	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4 i de la glicoproteïna P	Farmacocinètica
	Alprazolam	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4	Farmacocinètica
	Atorvastatina	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4	Farmacocinètica
	Simvastatina	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4	Farmacocinètica
	Midazolam	Reducció de l'absorció i la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4	Farmacocinètica
	Ciclosporina	Reducció de l'absorció i la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4 i de la glicoproteïna P	Farmacocinètica
	Warfarina	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció metabòlica de diverses isoformes de l'enzim P450	Farmacocinètica
	Digoxina	Reducció de l'absorció i la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4 i de la glicoproteïna P	Farmacocinètica
	Irinotecan	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4	Farmacocinètica
	Tacrolimús	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4 i de la glicoproteïna P	Farmacocinètica

Planta medicinal	Fàrmac	Efecte	Mecanisme	Tipus d'interacció
	Verapamil	Reducció de l'absorció i la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4	Farmacocinètica
	Nifedipí	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450	Farmacocinètica
	Omeprazole	Reducció de la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP2C19	Farmacocinètica
	Quazepam	Reducció de l'absorció i la biodisponibilitat	Inducció de l'enzim P450 CYP3A4	Farmacocinètica
	Fexofenadina	Reducció de l'absorció i la biodisponibilitat	Inducció de la glicoproteïna P	Farmacocinètica
	Sertralina	Síndrome serotoninèrgic	-	Farmacodinàmica
	Paroxetina	Síndrome serotoninèrgic	-	Farmacodinàmica
	Venlafaxina	Síndrome serotoninèrgic	-	Farmacodinàmica
	Gliclazida	Reducció de la biodisponibilitat	-	-
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Alprazolam	Potenciació de l'efecte de sedació	Inhibició de l'enzim P450 CYP3A4	Farmacocinètica
	Levodopa	Increment dels períodes Off	Activitat antagonista de la dopamina	Farmacodinàmica
Pebre (<i>Piper nigrum</i>)	Propranolol	Increment de l'absorció i la biodisponibilitat	Inhibició de l'enzim P450 i la glicoproteïna P	Farmacocinètica

Font: Adaptada de Vidal et al. (2012)⁽⁸⁾

5. Consideracions finals

És important subratllar que, en certes ocasions, els resultats publicats, derivats d'estudis i casos clínics, són contradictoris, i que en altres encara falta informació sobre els mecanismes concrets pels quals s'explicarien les interaccions entre plantes medicinals i medicaments. En molts casos, les dades provenen de casos clínics aïllats, de manera que cal fer més estudis que en confirmen els efectes. Malgrat això, davant del dubte i per evitar l'aparició de possibles interaccions, el més prudent és desconsellar el consum de plantes medicinals juntament amb certs fàrmacs, sobretot els que tenen un marge terapèutic estret.

6. Bibliografia

1. INFITO. Centro de Investigación sobre Fitoterapia. <http://www.infito.com/>
2. Baulies-Romero G, Torre-Castella RM, Martín-López A, Roig-García A, Royo-Gómez A, Orfila-Pernas F. “Hábitos de consumo de plantas medicinales en un centro de salud de Barcelona”. *Rev Fitoterap* 2011; 11(1):45-51.
3. Quílez A, Domínguez MD, Cuenca F, Justo F, Martín-Calero MJ. “Dispensación de preparados fitoterapéuticos en farmacias comunitarias de Sevilla”. *Rev Fitoterap* 2011; 11(1):53-59.
4. Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/introduccionalafitoterapia.aspx#00A>
5. García-Álvarez A Egan B de Klein S Dima L Magi FM. “Usage of plant food supplements across six European Countries: findings from the PLantLIBRA consumer survey”. *PloS ONE* 2014; 9(3):e92265.
6. Izzo A, Hoon-kim S, Radhakrishman R, Williamson M. “A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug

- interaction of herbal remedies”. *Phytother Res* 2016; 30:691-700.
7. *Compendium of Botanicals*. Versió n. 2. <https://dwh.efsa.europa.eu/bi/asp/Main.aspx?rwtrep=301>
 8. Vidal MC, Bosch-Fusté, J. “Interacciones entre alimentos y medicamentos”, dins *Manual práctico de nutrición y salud. España*. Coordinadors: Carbaja-Azcona, A i Martínez-Roldán, C; Kátedra Kellogg's; 2012. pp 154-182.
 9. Izzo A. “Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data”. *Med Princ Pract* 2012; 21:404-428.
 10. Gurley B, Fifer E, Gardner Z. “Pharmacokinetic Herb-drug interactions (part 2: Drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance”’. *Planta Med* 2012; 78:1490-1514.
 11. Tsai H, Lin H, Simon Pickard A, Tsai HY, Mahady GB. “Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review”. *Int J Clin Pract* 2012; 66 (11):1056-1078.
 12. Ulbricht C, Chao W, Costa D, Rusie-Seamon E, Weissner W, Woods J. “Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural”. *Current Drug Metabolism* 2008; 9(10):1063-1120.
 13. Posadzi P, Watson L, Ernst E. “Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews”. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 75(3):603-618.
 14. Izzo A, Hoon-kim S, Radhakrishman R, Williamson M. “A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interaction of herbal remedies”. *Phytother Res* 2016; 30:691-700.
 15. Borrelli F, Izzo A. “Herb-Drug interactions with St John’s Wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations”. *The Apps Journal* 2009; 11(4):710-727.

16. De Souza Silva JE, Santos Souza CA, da Silva TB. "Use of herbal medicines by elderly patients: A systematic review". *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59:227-33.
17. Tachjian A, Viqar M, Arshad Jahangir A. "Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases". *JACC* 2010; 55(6):515-525.
18. Milić N, Milosević N, GolocorbinKon S, Božić T, Abenavoli L, Borrelli F. "Warfarin interactions with medicinal herbs". *Nat Prod Commun* 2014; 9:1211-1216.
19. Medonça leite P, Perreiras Martins A, Oliveira Castilho R. "Review on mechanism and interactions in concomitant use of herbs and warfarina therapy". *Biomed and Pharmacoth* 2016; 83:14-21.
20. Breidenbach T, Kliem V, Burg M, Radermacher J, Hoffmann MW, Klempnauer J. "Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*)". *Transplantation* 2000; 69:2229–2230.
21. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, Schlitt H, Klempnauer J. "Drug interaction of St John's wort with cyclosporin". *Lancet* 2000;355:1912.
22. Karlova M, Treichel U, Malago M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. "Interaction of *Hypericum perforatum* (St John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation". *J Hepatol* 2000; 33:853-855.
23. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. "Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort". *Lancet* 2000; 355: 548-549.
24. Zhou S, Chan E, Li SC, Huang M, Chen X, Li X, Zhang Q. "Predicting pharmacokinetic herb-drug interactions". *Drug Metabol Drug Interac* 2004; 20: 1143-158
25. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Abul-Ezz SR. "Herbal supple-

- ments: a potential for drug interactions in transplant recipients”. *Transplant* 2001; 1: 1239-1241.
26. Mai I, Krüger H, Budde K, Johne A, Brockmöller J, Neumayer HH, Roots I. “Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John’s wort (*Hypericum perforatum*) with the immunosuppressant cyclosporin”. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38: 500–502.
 27. Bauer S, Stormer E, Johne A, Kruger H, Budde K, Neumayer HH. “Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John’s wort in renal transplant patients”. *Br J Cli Pharmacol* 2003; 55: 203-211.
 28. Johne A, Schmider J, Brockmoller J, Stadelmann AM, Störmer E, Bauer S. “Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St John’s wort (*Hypericum perforatum*)”. *J Cli Psychopharmacol* 2002; 22: 6-54.
 29. Wang ZQ, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. “Effect of St John’s wort on the pharmacokinetics of fexofenadine”. *Cli Pharmacol Ther* 2002; 71:414-420.
 30. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. “Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John’s wort in healthy subjects”. *Cli Pharmacol Ther* 2003; 73:41-50.
 31. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB. “Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John’s wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba”. *Drugs and Aging* 2005; 22: 525-539.
 32. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, Arakawa M, Sakamoto K. “Different effects of St John’s Wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatina”. *Cli Pharmacol Ther* 2001; 70: 518-524.
 33. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll D. „Potential metabolic interaction between St John’s wort and theophylline”. *Ann Pharmacother* 1999; 33:502.

34. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ: "Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects". *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 592–599.
35. Gordon JB. "SSRIs and St John's wort: possible toxicity?" *Am Fam Physician* 1998; 57: 950.
36. Barbenel DM, Yusufi B, O'Shea D, Bench CJ. "Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline". *J Psychopharmacol* 2000; 14: 84–86.
37. Beckman SE, Sommi RW, Switzer J. "Consumer use of St John's wort: a survey on effectiveness, safety, and tolerability". *Pharmacothe* 2000; 20: 568-574.
38. Parker V, Wong AH, Boon HS, Seeman MV. "Adverse reactions to St John's wort". *Can J Psych* 2001; 46: 77-79.
39. Kupiec T, Raj V. "Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*". *J Anal Toxicol* 2005; 29: 755-758.
40. Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G. "Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and *Ginkgo biloba*". *J Neurol Neurosurg Psych* 2000; 68: 679-680.
41. Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow S. "Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole". *Pharmacogenetics* 2004; 14: 841-850.
42. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T. "Effects of *Ginkgo biloba* extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers". *J Cli Pharmacol* 2006; 46: 1290-1298.
43. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *New England J Med* 1997;336: 1108.
44. Mathews M.K. "Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral

- haemorrhage”. *Neurology* 1998; 50: 1933-1934.
45. Vaes LP, Chyka PA. “Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence”. *Ann Pharmacoth* 2000; 34: 1478-1482.
 46. Engelsen J, Nielsen JD, Hansen KF. “Effect of coenzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial”. *Ugeskr Laeger* 2003; 165: 1868-1871.
 47. Aruna D, Naidu MU. “Pharmacodynamic interaction studies of *Ginkgo biloba* with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects”. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 333–338.
 48. Sunter WH. “Warfarin and garlic”. *Pharmaceutical J* 1991; 246: 772.
 49. German K, Kumar U, Blackford HN. “Garlic and the risk of TURP bleeding”. *Br J Urol* 1995; 76: 518.
 50. Petry JJ. “Garlic and postoperative bleeding”. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995; 96: 483-484.
 51. Sood A, Sood R, Brinker FJ, Mann R, Loehrer LL, Wahner-Roedler DL. “Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications”. *Am J Med* 2008; 121(3) 207-211.
 52. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. “Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity”. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 926-928.
 53. Janetzky K, Morreale AP. “Probable interaction between warfarin and ginseng”. *Am J Health-System Pharmacol* 1997; 54: 692-693.
 54. Shader RI, Greenblatt DJ. “Phenelzine and the dream machine: ramblings and reflections”. *J Cli Psychopharmacol* 1985; 5: 65.
 55. Jones BD, Runikis AM. “Interaction of ginseng with phenelzine”. *J Cli Psychopharmacol* 1987; 7: 201-202.

“Publicació realitzada gràcies a la col·laboració de Novartis”



REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA
(RAFC)



LAS RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA

Comisión Científica de la RAFC:

- Dra. Montserrat Baiget
- Dra. Núria Casamitjana
- Dr. Julià Garcia Rafanell
- Dr. Santiago Grau
- Dr. Francesc Jané
- Dr. Francisco Javier Luque
- Dr. Jesús Llenas
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dra. Montserrat Rivero
- Dr. Joan Sabater

Presidente de la Comisión Científica: Dr. Jaume Piulats
Contacto: secretaria@rafc.cat

LAS RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA

INTERACCIONES ALIMENTOS-MEDICAMENTOS EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA

Autores:

- Dra. Gloria Arbonés Vila¹
- Dr. Joan Bosch Fusté²
- Dra. Irene Bretón Lesmes³
- Dr. Aquilino García Perea⁴
- Dra. Pilar García Peris³
- Dra. Montserrat Rivero Urgell⁴
- Dra. Mª Carmen Vidal Carou²

Coordinadora

- Dra. Rosaura Farré Rovira⁴

¹ Col·legi Oficial de Farmacèutics de Lleida

² Universitat de Barcelona

³ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid

⁴ Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya

Índice

Presentación	129
Recomendaciones de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.....	132
Monografias	137
1. Población geriátrica	
Montserrat Rivero Urgell y Aquilino García Perea, Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Gloria Arbonés Vila, Col·legi Oficial de Farmacèutics de Lleida	139
2. Interacciones entre alimentos y medicamentos en la población geriátrica	
M ^a Carmen Vidal Carou y Joan Bosch Fusté, Universitat de Barcelona	165
3. Interacción fármaco-Nutriente. Efecto de los medicamentos sobre el estado nutricional	
Irene Bretón Lesmes y Pilar García Peris, Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañon. Madrid.....	193
4. Interacciones entre plantas medicinales y medicamentos en la población geriátrica	
M ^a Carmen Vidal Carou y Mariluz Latorre Moratalla, Universitat de Barcelona	220

Presentación

Hoy presentamos un nuevo trabajo de la colección de estudios que, bajo el título general: “Las recomendaciones de la Academia”, aborda la Comisión Científica de la Real Academia de Farmacia de Cataluña (RAFC) para dar respuesta a temas farmacológicos o de salud pública que requieran un posicionamiento científico e independiente de la Academia. Este año, la Comisión con la colaboración de un grupo de expertos, bajo la coordinación de la Dra. Rosaura Farré, ha analizado el tema: “Interacciones Alimentos-Medicamentos en población geriátrica”.

La población geriátrica es especialmente susceptible de sufrir las consecuencias adversas de las interacciones entre fármacos y alimentos, por razones diversas, que incluyen una mayor utilización de medicamentos por prescripción facultativa y también por automedicación, unas capacidades reducidas y/o alteradas para la absorción, la metabolización y excreción de los fármacos y también por un mayor riesgo de sufrir deficiencias nutricionales.

Al prescribir y/o dispensar determinados fármacos, hay que tener en cuenta la alimentación de los pacientes. A pesar de ser un ámbito con muchas incógnitas por resolver, ya se conocen muchas interacciones entre medicamentos y alimentos. Estas interacciones pueden afectar la eficacia del fármaco y también, en tratamientos crónicos, la metabolización normal de los nutrientes, es decir, el estado nutricional del individuo. En consecuencia, estas interacciones provocan efectos inesperados, aunque no siempre adversos o negativos. Confiamos que las “Recomendaciones” y las monografías que justifican las conclusiones de este trabajo sirvan para concienciar sobre el problema que suponen las interacciones alimentos-medicamentos en la salud de las personas mayores y sean un incentivo para los profesionales sanitarios para profundizar en el conocimiento y control de éstas.

Dr. Jaume Piulats
Presidente de la Comisión Científica de la RAFC

**INTERACCIONES
ALIMENTOS-MEDICAMENTOS
EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA**

RECOMENDACIONES

1. 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 alimento- medicamento o alimento- planta medicinal y no relacionarlo siempre con una presunta idiosincrasia del individuo que presenta la respuesta anómala.
2. La alimentación aporta materiales necesarios para la síntesis de sustratos y enzimas para la metabolización de fármacos, pero también proporciona componentes bioactivos, que pueden provocar de forma específica la inducción o inhibición de isoenzimas del citocromo P450 del sistema microsómico hepático, que es el principal responsable de la metabolización de muchos xenobióticos, en general y de fármacos, en particular. Este tipo de mecanismos puede explicar interacciones entre alimentos y fármacos, independientemente de su vía de administración.
3. Hay que tener en cuenta que los componentes de los alimentos que pueden interaccionar con medicamentos son múltiples y variados. Pueden ser nutrientes u otros componentes, con actividades biológicas diversas con aminas biológicamente activas (histamina y tiramina), compuestos fenólicos (furanocumarinas del zumo de naranja y de isoflavonas de soja), glicirricina del regaliz, cafeína, fibra alimentaria, etc... y, por descontado, el alcohol, que, si bien no se puede considerar un compuesto bioactivo, es bien conocida su actividad biológica.
4. Cuando se aconsejan alimentos o dietas ricas en componentes bioactivos sea cual sea el motivo, habría que pensar no sólo en los efectos positivos que se espera conseguir sino que en el caso de que los destinatarios estén en tratamiento con medicamentos, habría que hacer el balance riesgo beneficio.
5. No hay pautas generales que permitan prever si es mejor tomar el medicamento junto o separado de las comidas, o junto o separado de algún alimento en concreto y, por ello se ha de

realizar una valoración caso por caso.

6. Se recomienda evitar el consumo simultáneo de alimentos ricos en calcio, como la leche o los derivados lácteos, junto con fármacos como antibióticos (tetraciclinas, fluoroquinolonas, etc.) o bifosfonatos para evitar la formación de precipitados insolubles que impiden tanto la absorción del fármaco como la del nutriente. La pérdida de biodisponibilidad de los antibióticos, comporta no sólo una pérdida de eficacia terapéutica, al tratarse de fármacos que requieren mantener una concentración plasmática mínima, sino también el riesgo de aparición de resistencias.
7. A no ser que haya estudios que demuestren la ausencia de interferencias, como norma general, se recomienda separar (entre 2 y 3 horas) la ingesta de fibra, (en especial si procede de complementos), de fármacos como las estatinas, antiepilepticos o hipoglucemiantes, para evitar la posible retención del principio activo por parte de la fibra y la consiguiente pérdida de eficacia terapéutica.
8. Debe evitarse la ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento con fármacos metabolizados por el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, que es fuertemente inhibido por las furanocumarinas que contiene dicho zumo. Ejemplos de estos fármacos son: los antihipertensivos bloqueantes de los canales de Ca^{+2} (excepto amlodipino), los antidepresivos sertralina y fluoxetina o algunas benzodiacepinas como midazolam y quazepam.
9. Se recomienda evitar los alimentos ricos en aminas biogénas (pescado en conserva, derivados cárnicos crudos curados, quesos madurados, vegetales fermentados, etc.) durante el tratamiento con fármacos inhibidores del enzima monoamino oxidasa y del enzima diamino oxidasa. Son ejemplos del primero los antidepresivos IMAO (isocarboxacida, tranilcipromina, etc.), los antiparkinsonianos (rasagilina t selegilina) y algunos antibióticos i antineoplásicos y como inhibidores de la diamino-oxidasa se pueden mencionar analgésicos (metamizol), mucolíticos (acetilcisteina) i benzodiacepinas (diazepam) entre otros.

10. Como norma general, durante los tratamientos farmacológicos se debe evitar la ingesta de alcohol. Una ingesta elevada y ocasional de alcohol reduce la metabolización de muchos fármacos, lo que prolonga su efecto con el consiguiente riesgo de toxicidad. Por otra parte, el consumo habitual de alcohol provoca la inducción de los enzimas responsables de la metabolización de los fármacos, por lo que se observan efectos menos mantenidos que pueden requerir, para garantizar la eficacia, un aumento de la dosis, en comparación a la correspondiente a población no consumidora de alcohol. Además el alcohol produce una interacción farmacodinámica con los fármacos que actúan a nivel del SNC (agonista con depresores y antagonista con estimulantes).
11. Se recomienda considerar que la exposición prolongada, vía alimentaria o ambiental, a algunos contaminantes 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, ya que actúan como inductores de enzimas del citocromo P450 responsables de la metabolización de fármacos.
12. Es fundamental fomentar en los profesionales sanitarios, un adecuado conocimiento de las deficiencias nutricionales inducidas por fármacos y elaborar protocolos que permitan identificar a los pacientes que presentan un mayor riesgo de desarrollar este tipo de deficiencias, siempre en el marco de una utilización racional de los medicamentos.
13. En la prescripción de medicamentos se recomienda tener en cuenta que el uso combinado de plantas medicinales y medicamentos puede alterar la eficacia de estos últimos pudiendo conducir a una exacerbación de efectos o bien a una pérdida de eficacia en el tratamiento, y en consecuencia puede representar una amenaza para la salud. La población geriátrica es uno de los grupos poblacionales más susceptible a sufrir interacciones entre fármacos y plantas medicinales, al tener la función renal y hepática alterada y por estar frecuentemente en tratamiento con más de un medicamento.

14. Hay que considerar, que si bien se ha identificado un elevado número de plantas medicinales con capacidad para interaccionar con medicamentos, las plantas que registran el mayor número de interacciones descritas, algunas de las cuales con relevancia clínica son el hipérico, el gingko, el gingseng, el kava, el ajo y el muérdago. De todas, el hipérico, también conocida como hierba de San Juan, es con diferencia la planta medicinal con más interacciones descritas.
15. Se debe tener en cuenta que las interacciones farmacocinéticas afectan mayoritariamente la metabolización del fármaco. Algunos compuestos bioactivos de las plantas son capaces de inducir algunos isoenzimas del citocromo P450, que pueden llevar a niveles plasmáticos subterapéuticos de ciertos fármacos. El hipérico, el ginseng, el ajo, el ginkgo, el regaliz y la equinácea son ejemplos de plantas con capacidad descrita para inducir el sistema enzimático citocromo P450. Por el contrario, algunos compuestos son capaces de inhibir este sistema enzimático, provocando un aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco, lo que expone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir efectos secundarios graves. Además ciertas plantas también pueden alterar la biodisponibilidad del fármaco modulando la expresión de la glicoproteína P duodenal.
16. Se recomienda prestar atención a las interacciones farmacocinéticas del hipérico con mayor relevancia clínica en la población en general y en la geriátrica en particular son las que se producen con los siguientes fármacos: la ciclosporina, la amitriptilina, el alprazolam y midazolam, la warfarina, la teofilina, la simvastatina, el tacrolimus, la digoxina y la fexofenadina. La consecuencia de la interacción es una posible pérdida de eficacia del tratamiento terapéutico. Por otra parte, los pacientes que tomen de forma concomitante hipérico y medicamentos, no deben abandonar el consumo de la planta sin antes consultar al profesional sanitario, ya que la retirada del hipérico puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de los fármacos y el riesgo de aparición de efectos tóxicos, especialmente con fármacos de estrecho margen terapéutico. A nivel farmacodinámico, las interacciones pueden

tener lugar cuando el hipérico se administra junto con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), como la sertralina, la paroxetina y la venlafaxina.

17. Se recomienda tener en cuenta que la acción terapéutica de fármacos como la fenitoína, el valproato, la trazodona, el omeprazol, la warfarina, la aspirina, el ibuprofeno, la tiazida y la tolbutamida se puede alterar por la administración de extracto de ginkgo, bien por mecanismos farmacocinéticos, induciendo principalmente los isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19, como también farmacodinámicos.
18. Por precaución, los pacientes que toman fármacos anticoagulantes deberían evitar los complementos a base de ajo, puesto que se han descrito interacciones entre este tipo de complementos y fármacos como la warfarina y la clorpropamida. El efecto inhibidor de la agregación plaquetaria de algunos componentes organosulfurados del ajo puede potenciar el efecto de fármacos anticoagulantes orales y favorecer la aparición de hematomas y de hemorragias espontáneas.
19. Ciertos componentes del ginseng son capaces de inducir la actividad de las isoenzimas de CYP2C9 y CYP3A4, encargadas por ejemplo de la metabolización de fármacos como la warfarina, el imatinib y la fenelzina provocando una disminución de su efecto terapéutico.
20. Los profesionales sanitarios deberían conocer las interacciones entre plantas medicinales y fármacos y tenerlas en cuenta cuando prescriben determinados medicamentos. Igualmente, y dado que es frecuente la autoprescripción de preparados a base de plantas medicinales, habría que informar al paciente sobre la conveniencia de no consumirlas durante ciertos tratamientos farmacológicos sin consultar previamente con un profesional sanitario. Para evitar la aparición de posibles interacciones, quizás lo más prudente es desaconsejar el consumo de plantas medicinales junto con ciertos fármacos, sobre todo aquellos con un estrecho margen terapéutico.

MONOGRAFIAS

1. POBLACIÓN GERIÁTRICA

Montserrat Rivero Urgell, Aquilino García Perea, Gloria Arbonés Vila

1. Introducción: envejecimiento, población, factores de envejecimiento

El envejecimiento es un conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos. Este hecho supone una disminución de la capacidad de adaptación de cada uno de los órganos, aparatos y sistemas, así como de la capacidad de respuesta a los agentes lesivos que inciden en la persona. Aunque la genética es determinante en la expectativa de vida existen una serie de factores epigenéticos o ambientales que influirán decisivamente en la misma como los estilos de vida saludables y entre ellos la alimentación. Las personas mayores de 65 años son un grupo importantísimo de la terapéutica actual, ya que el 95% de esta población consume algún tipo de medicamento con una media de unos 66,2 envases anuales y con un importante gasto farmacéutico casi un 60% del gasto total⁽¹⁾.

El envejecimiento creciente de la población es uno de los retos actuales de Europa. Hay más personas mayores, porque llegan supervivientes a los 65 años y porque también hay menos jóvenes, como consecuencia de la caída de la natalidad que hace subir su proporción en el conjunto de la población⁽²⁾. Mejorar su salud y permitir continúen formando parte activa de la sociedad, es el objetivo principal de las políticas sociales, para aumentar su bienestar y también para poder reducir la presión asistencial y de costes en los sistemas de salud.

Para denominar a las personas con edades superiores a los 65-70 años se utilizan muchos términos y aunque Internacionalmente (OMS) desde 1984 se admite que el término “anciano” es toda persona mayor de 65 años, otros términos como personas de edad avanzadas, viejos o tercera edad son frecuentemente utilizados⁽³⁾. Actualmente se está reconside-

rando su denominación, por el aumento de esperanza de vida y del buen estado de actividad física e intelectual del que muchísimas personas disfrutan cuando llegan a esta edad y parece que próximamente podría pasar a denominarse de forma consensuada “adulto mayor”. La realidad es que no se trata de un grupo homogéneo y es por ello que se considera la siguiente clasificación de estas personas:

- Joven, de 65 a 74 años
- Mayor, de 75 a 80 años
- Viejo, de más de 80 años

Además, es importante considerar su estado de salud y por ello se diferencian entre sano, enfermo, frágil y paciente geriátrico.

La definición de salud, que hasta ahora era el bienestar físico, mental y social, hoy introduce un nuevo concepto, la RESILIENCIA, entendida como la capacidad del individuo a adaptarse al entorno. Las políticas de salud consideran imprescindible mejorar la calidad de los años vividos además del aumento en número de los años. El nuevo concepto de envejecimiento activo fue definido en 1999 por la OMS como “el proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida a medida que las personas envejecen”, teniendo en cuenta el tratamiento de las enfermedades crónicas, la prevalencia de las que aumenta con la edad.

Población europea y española. Pirámides - Todos los países que forman la Unión Europea están envejeciendo y las formas piramidales de hace unos años se han transformado en formas tronocónicas igualando cada vez más las edades jóvenes con las mayores, hecho que continúa progresando pudiendo llegar a pirámides invertidas en pocos años, como se puede ver en la figura 1, que compara la población en 2011 y la proyección al 2060. La población de más de 80 años casi se triplica, mientras las otras categorías disminuyen ^(4, 5, 6).

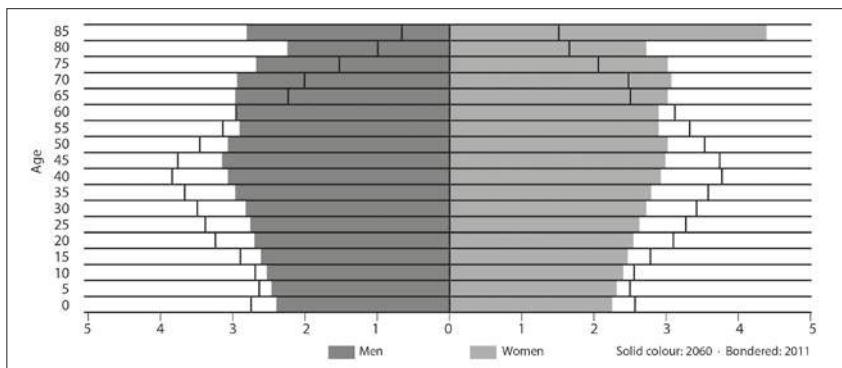


Figura 1. *Pirámide de población de la Unión Europea⁽²⁷⁾ Comparación entre 2011 y proyección 2060 Eje X: Porcentaje del total de la población⁽⁵⁾*

En España, a lo largo de los próximos años se prevé un paulatino descenso de la natalidad que se inició en 2009. En 2020 se registrarían 396.417 nacimientos, un 18,1% menos que en 2010 y en número de fallecimientos en 2020 sería de 415.386, un 9,7% más que en 2010⁽⁸⁾.

La población en España según el INE 2013 era de 46,7 millones de personas de las que el 17,7% era mayor de 65 años, esto corresponde a 8,3 millones de personas mayores, pero tal como se puede ver en la evolución de la pirámide española de 2013 a 2023 va en aumento (figura 2).

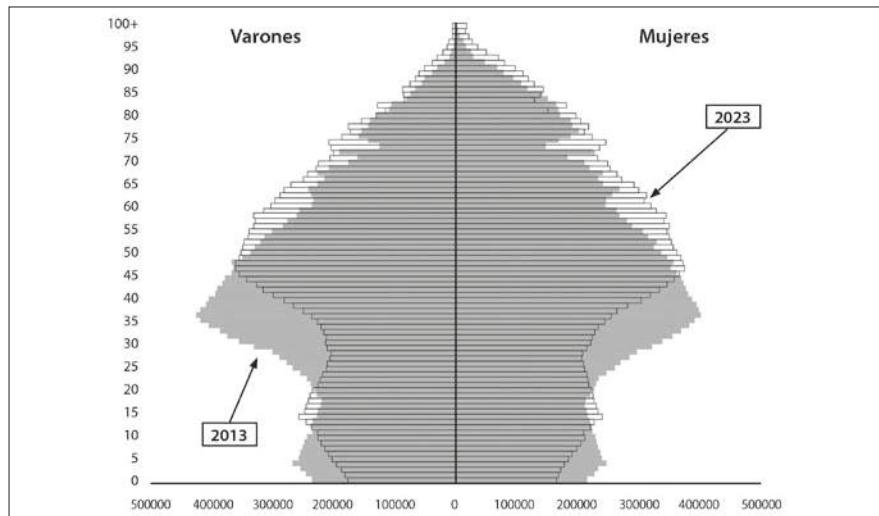


Figura 2. *Evolución pirámide española del 2013 al 2023⁽⁶⁾*

Es importante considerar los factores determinantes del envejecimiento activo y saludable los podemos ver en la figura 3, donde aparecen los factores económicos, sociales, ambientales, culturales, físicos y de salud, así como la interacción entre ellos⁽⁸⁾.

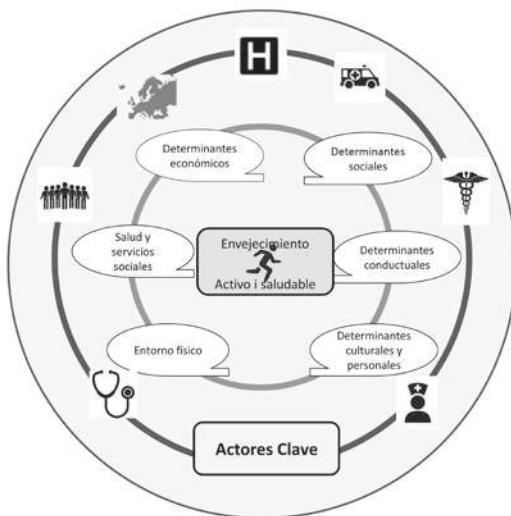


Figura 3. *Factores determinantes del envejecimiento activo y saludable*⁽⁸⁾

La salud del adulto mayor referida al bienestar físico, mental y social, debe contar con una continua participación activa de las personas mayores en temas sociales, económicos, culturales, cívicos y espirituales, además de participación en actividades físicas y en trabajos adecuados.

Hoy preocupan tres factores económicos importantes relacionados con la edad avanzada: la protección social, la inclusión en la comunidad y actividades laborales a sus posibilidades. Actualmente las ciudades amigas de los mayores son objetivos de muchos países desarrollados, con todas las implicaciones económicas y sociales tan importantes que se derivan de estas actuaciones.

Es sabido que la promoción de la salud, prevención de enfermedades y acceso de calidad a la atención primaria es el que ayudará a largo plazo a la salud global de la gente mayor. Vacunaciones para la gripe, control de las enfermedades crónicas y evitar o tratar la malnutrición son actuaciones habituales en nuestro país.

Interesa considerar los cambios a nivel familiar respecto a vivir los últimos años en su propia casa o en la de los hijos o, como está sucediendo con mucha frecuencia, con el ingreso en residencias geriátricas preparadas para atenderles, pero que pueden desencadenar tristeza, depresión o sentimientos de abandono.

Incluir, lo antes posible, positivos estilos de vida como dieta equilibrada, hacer ejercicio, no consumir alcohol ni tabaco, etc. favorece un buen envejecimiento. Es indiscutible, que el papel de la dieta y la nutrición es reconocido como fundamental para la promoción de un envejecimiento sano y activo y así aumentar la esperanza de vida. Puede considerarse que la nutrición interactúa con el proceso de envejecimiento de varias formas⁽⁹⁾:

1. La mayoría de las funciones corporales declinan progresivamente a lo largo de la vida adulta.
2. La frecuencia de enfermedades crónicas degenerativas se incrementa con la edad.
3. La mayoría de las personas comen menos a medida que la edad avanza, disminuyendo la ingesta de nutrientes.
4. Con la edad, los aportes alimentarios tienen un rendimiento metabólico menor y el apetito tiende a disminuir.
5. Se hace necesario distinguir entre anciano sano y enfermo.

La ingesta adecuada de nutrientes y suplementos de micronutrientes, reduce la malnutrición tan frecuente en estas edades y son numerosos los trabajos en todo el mundo que estudian esta etapa de la vida, a fin de establecer políticas adecuadas para la protección de las personas mayores^(10, 11).

A nivel internacional las recomendaciones para obtener niveles adecuados de nutrientes a través de la dieta se están llevando a cabo basadas en la Dieta Mediterránea⁽¹²⁾ representada en la figura 4 que demuestra beneficios saludables para reducir el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, algunos cánceres y enfermedades degenerativas. Una revisión de Cochrane⁽¹³⁾ examina los efectos de la dieta mediterránea en

la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares, especialmente en los niveles de lípidos.

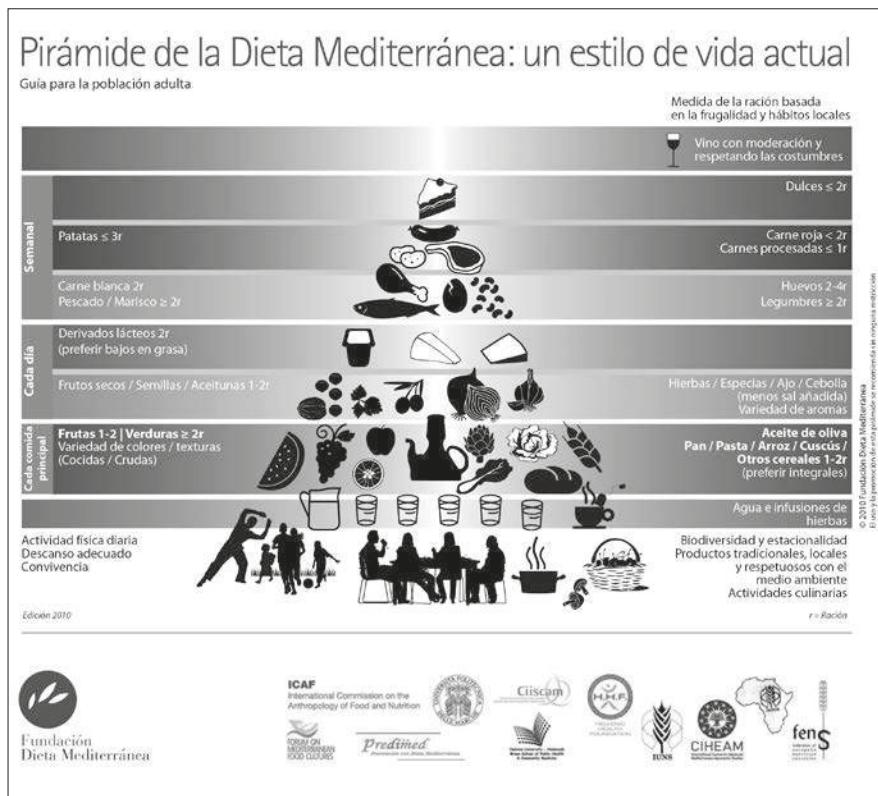


Figura 4. Pirámide de la dieta mediterránea⁽¹²⁾

Las principales adaptaciones de la pirámide para la población general de gente mayor, son la ingesta de vegetales y frutas de colores diversos, cereales integrales enriquecidos, la hidratación, la fibra, los suplementos de vitamina D, Ca y B₁₂ y la actividad física.

El modelo que actualmente se utiliza mucho es la pirámide de la Universidad de TUFTS⁽¹⁴⁾ que se muestra en la figura 5.

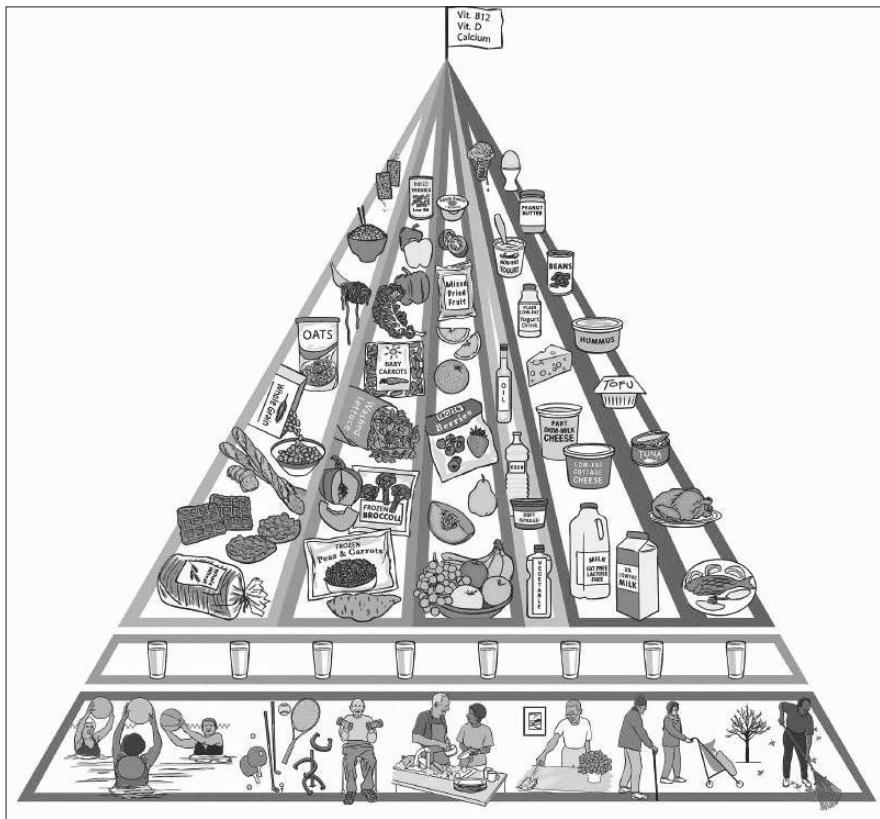


Figura 5. Pirámide ingesta y actividad física para gente mayor⁽¹⁴⁾

2. Cambios fisiológicos que se producen en el envejecimiento

Los cambios aparecidos con el envejecimiento que pueden relacionarse con el estado nutricional de la persona mayor se pueden dividir en seis apartados. Todos ellos tendrán una repercusión en el metabolismo energético y en la reserva funcional orgánica.

2.1. Composición corporal

Se produce durante el envejecimiento una disminución del agua corporal total en mayores de 65 años y una disminución de la sensación de sed, que, junto con los problemas de movilidad o la presencia de enfermedades, hace que con la edad se tienda a beber menos de lo necesario⁽¹⁵⁾.

Además, debido a la pérdida de talla que se produce con la edad, a razón de 1 centímetro por década y a la tendencia a incrementar el peso, el índice de masa corporal (IMC) adecuado está entre 23 y 28 kg/m² a diferencia de los adultos más jóvenes (IMC adecuado entre 20 y 25 kg/ m²).

La masa muscular metabólicamente activa disminuye un 6% por década, en tanto que la masa grasa y su distribución aumenta entre un 15-25% en los hombres y de un 18-32% en las mujeres, en depósitos abdominales y viscerales. La grasa representa el 15% del peso corporal en el hombre adulto y el 30% a los 75 años.

2. 2. Órganos y Tejidos

Cambios sensoriales. En el anciano se ha observado una disminución de las papilas gustativas por, lo que la percepción de los sabores puede alterarse. Las alteraciones del gusto por atrofia de las papilas gustativas hacen que disminuya la sensibilidad a dulces y salados, por lo que suelen endulzar y salar más los alimentos, lo que no es beneficioso para la salud. La capacidad olfativa también declina con la edad. Esto puede ser otro factor causante del menor interés que presentan los ancianos por los alimentos, pudiendo producirse anorexia de gran riesgo a estas edades.

Por otro lado, más del 50% de personas de más de 65 años han perdido la dentadura o padecen enfermedad periodontal y/o caries que hacen la masticación difícil y dolorosa, lo que hace que se tienda a ingerir alimentos blandos, triturados o sometidos a una larga cocción para que se ablanden, con lo que pueden perder valor nutritivo.

La disminución de la motilidad intestinal agravada por el sedentarismo, poca fibra y líquidos pueden causar estreñimiento.

La menor presión de los esfínteres esofágicos favorece el reflujo de ácido desde el estómago. Hay una disminución en la motilidad gástrica, por lo que existe un retraso en el vaciamiento gástrico, principalmente de alimentos líquidos y grasas, lo que puede estar relacionado con el aumento de la sensación de saciedad de los mayores⁽¹⁶⁾.

Hay cierta tendencia a la gastritis atrófica que puede afectar a la absorción de nutrientes como proteínas, minerales y vitaminas.

Como consecuencia de la atrofia mucosa, de las pérdidas en la función motora, etc. el estreñimiento es muy frecuente en personas de edad avanzada.

La disminución de la tolerancia a la glucosa con aumento de la glucemia es frecuente al ir aumentando la edad y suele también disminuir la actividad lactásica, produciéndose una intolerancia a la lactosa lo que limita la ingestión de leche y derivados.

La función hepática disminuye con la edad y es crucial en el metabolismo de los fármacos. El deterioro de la función sintética en el hígado produce una disminución en la unión a proteínas, dando como resultado una alteración de la biodisponibilidad de diferentes fármacos.

Sistema óseo articular. El grado de integridad de los músculos y del sistema óseo con el que se alcanza la vejez va a ser clave para facilitar la independencia a la hora de acceder a la alimentación. Tanto la sarcopenia como la osteoporosis son entidades directamente vinculadas a la existencia de malnutrición.

Sistema renal. Debido a una disminución del número de nefronas se reduce el filtrado glomerular y con ello la capacidad renal para concentrar orina (enfermedad renal crónica). Las incontinencias e infecciones urinarias son muy frecuentes, lo que hace aumentar la medicación habitual mientras duran. Esto puede aumentar el riesgo de deshidratación y la necesidad de una mayor ingesta de agua para prevenir la uremia.

Sistema nervioso. Con la edad, el número de células del sistema nervioso disminuye, se produce una ralentización de los movimientos y puede aparecer temblor senil. Los cambios en la memoria producen confusión, pérdida de visión, así como menor capacidad de adaptación, que afectará al binomio alimentación-nutrición.

2.3. Cambios metabólicos

El metabolismo basal disminuye entre un 10-20% entre los 30 y 75 años debido a la menor masa muscular, lo que condiciona una menor ingesta de alimentos.

2.4. Cambios psicosociales

Junto con el envejecimiento pueden surgir problemas a nivel afectivo por la pérdida de compañeros y amigos, abandono de la actividad laboral, disminución de la autoestima por no aceptar la vejez, etc. Así el aislamiento y la soledad son problemas de salud que se incluyen en los factores que pueden ocasionar desinterés por la comida, con el consecuente riesgo nutricional.

2.5. Presencia de enfermedades

Enfermedades como la depresión o demencia senil conducen a un deterioro de los hábitos alimentarios y favorecen el riesgo de malnutrición.

2.6. Actividad física

La realización de ejercicio físico de forma regular en personas de edad avanzada da lugar a un mayor gasto energético que permite incrementar la ingesta, sin ganar peso. De este modo facilita la presencia en la dieta de cantidades adecuadas de los micronutrientes requeridos.

Es evidente que el envejecimiento acarrea diversos cambios perjudiciales en el organismo y que conlleva transformaciones significativas tanto estructurales como funcionales que afectan a todos los órganos y sistemas.

3. Estado nutricional. Requerimientos. Alimentos enriquecidos y suplementos nutricionales. Principios generales de alimentación para personas mayores

Con respecto a su estado nutricional, los ancianos son un grupo de población extraordinariamente vulnerable. Son frecuentes los casos de malnutrición, ya sea por exceso (obesidad), como por deficiencias específicas de nutrientes (desnutrición proteico-calórica, etc.) o también situaciones de riesgo nutricional. Los cambios mencionados anteriormente, la alta prevalencia de enfermedades, con la polimedication correspondiente, las posibles interacciones entre fármacos y nutrientes y la falta de ejercicio físico, determinarán el estado nutricional del anciano.

Si bien es cierto, que la prevalencia de sobrepeso es elevada entre las

personas de edad avanzada, la desnutrición, entendida como la falta de uno o varios nutrientes, supone la principal preocupación entre los mayores, que revelan un descenso en su ingesta alimentaria debido a una pérdida del interés por la comida. La prevalencia de desnutrición oscila entre 1-15% en mayores que viven de forma independiente, entre 25-60% en aquellos institucionalizados y entre 35-65% en pacientes hospitalizados.

El estudio PLENUFAR 3⁽¹⁷⁾, realizado por la Vocalía Nacional de Farmacéuticos en la alimentación del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España, a 25.827 personas mayores de 65 años de la totalidad de las provincias de España, nos revela que un 3,8% de la población española mayor de 65 años se encuentra en un estado de desnutrición, siendo esta algo más frecuente en mujeres (4,3%) que en hombres (3,0%), y un 22,1% se hallan en riesgo de padecerla, detectando diferencias entre las distintas provincias. El análisis de los datos de peso y talla de este estudio, revela que un 29,8% de las personas mayores entrevistadas presentan obesidad ($IMC \geq 30$), siendo este dato superior en mujeres (32,6%) que en varones (25%). En el intervalo de IMC entre 25 y 30 kg / m² hay más hombres (49%) que mujeres (38,5%). Los resultados globales a nivel nacional destacan que las mujeres presentan mayor proporción tanto de desnutrición como de obesidad que los varones, teniendo estos un mayor porcentaje de población dentro del intervalo de normalidad.

Por otra parte, los grandes rasgos que se manejan en los distintos estudios de prevalencia de desnutrición en personas mayores dependen del tipo de población estudiada, del entorno institucional en el que se encuentran y, sobre todo, de los criterios diagnósticos utilizados.

Además, hay una elevada prevalencia de desnutrición asociada al ingreso y estancia hospitalaria, por lo que son muy aconsejables los métodos de cribado al ingreso del paciente que detecten de forma precoz a aquellos pacientes desnutridos o en riesgo de desarrollar malnutrición⁽¹⁸⁾.

Las numerosas dificultades para evaluar este estado nutricional han llevado a desarrollar métodos de cribado sencillos y prácticos, sin perder fiabilidad. De todos ellos, el Mini Nutritional Assessment (MNA) es el que posee una mayor sensibilidad, el más específico, y el que mejor pu-

ede adaptarse a cualquier entorno en el que viva el anciano⁽¹⁹⁾.

El establecimiento de recomendaciones nutricionales específicas para personas mayores es relativamente reciente, ya que hasta hace poco se extrapolaban las recomendaciones dadas para población adulta. La dificultad para definir las necesidades nutricionales en esta etapa radica en la heterogeneidad de la población anciana y en la mayor incidencia de pluripatología y polimedication que pueden repercutir directamente en la ingesta y aprovechamiento de los nutrientes. Cuanto mayor es el individuo, más complejos son sus requerimientos y también las limitaciones que surgen a la hora de ingerir, absorber y utilizar los nutrientes. Al aplicar las Ingestas Recomendadas (IR) se debe considerar que un individuo puede ser más joven o al revés, mayor de lo que su edad cronológica sugiere.

Algunos de los principales cambios que se producen con la edad son:

- **Energía.** Los requerimientos energéticos disminuyen a medida que avanza la edad, debido por un lado a la disminución del metabolismo basal (aumento de la grasa corporal y disminución de la masa muscular) y por otro, a la disminución de la actividad física ⁽²⁰⁾. Así se considera que hay una disminución de aproximadamente un 5% por década entre los 40 y los 59 años y de un 10% por década entre los 60 y los 70 años⁽¹¹⁾.
- **Proteínas.** Deben proporcionar entre un 10-15% de la energía total. El aporte de proteínas en las personas mayores puede estar comprometido por diversos motivos como problemas de masticación, elevado coste de los alimentos proteicos, trastornos digestivos etc. Cada situación requiere una atención específica, pero en general conviene tener especial cuidado en el aporte de proteínas de alto valor biológico (carne, lácteos, huevos y pescados) y no olvidar que las legumbres aportan una proteína de buena calidad. Las recomendaciones de ingesta proteica en las diferentes guías y protocolos elaborados por las sociedades científicas en este campo se han ido incrementando en los últimos años pasando de los 0,55 a 0,60 g / kg peso / día que sugerían los expertos hace 35 -40 años hasta situarse estas recomendaciones por encima de 1 g / kg de peso/ día, en fechas más recientes.

- **Lípidos.** En España se recomienda que al igual que en adultos, el apor-

te de lípidos no supere el 30% de las calorías totales de la dieta de los mayores, aunque se puede alcanzar el 35% si la grasa de adición predominante es el aceite de oliva, siendo el perfil recomendado de ácidos grasos similar al del adulto. Dentro de este porcentaje, el 7,8% debe corresponder a ácidos grasos saturados, el 20% a monoinsaturados y el 5% a los poliinsaturados (SENC 2011). Es también importante asegurarse la ingesta de omega 3 por sus efectos antiinflamatorios antitrombóticos y hipolipemiantes⁽²¹⁾.

En cuanto al colesterol se admite como adecuada una ingesta diaria inferior a 300 mg/ día⁽²²⁾.

• **Hidratos de carbono.** Al igual que el resto de macronutrientes, la DRI de hidratos de carbono en personas mayores se mantiene similar a la de los adultos: 130 g/ día⁽²⁰⁾. Los hidratos de carbono a las personas mayores deben aportar alrededor del 55-60% de la energía total, de los que los azúcares simples deben suponer menos del 10% del valor calórico total.

• **Fibra.** La ingesta de fibra resulta especialmente importante en población anciana, ya que favorece el tránsito intestinal, disminuye los riesgos de diverticulosis y cáncer de colon, y mejora el control de la glucemia, entre otros. La recomendación para la población española, extrapolada de población general, es un mínimo de 20-30 g/ día. Lo ideal: 50% soluble y 50% insoluble⁽²⁰⁾.

• **Vitaminas.** En la población anciana son relativamente frecuentes las deficiencias de micronutrientes, lo que puede ser debido a una ingesta más reducida, interacciones fármaco-nutriente y presencia de determinadas enfermedades. Para muchos micronutrientes los requerimientos son similares a los de la etapa adulta. Sin embargo, hay excepciones que afectan a las vitaminas B₆, B₁₂, C, D y E para las que se recomiendan aportaciones más elevadas⁽²³⁾.

• **Minerales.** El calcio es el único mineral que tiene aumentada su DRI respecto a la etapa adulta. Las ingestas recomendadas para ancianos españoles proponen valores superiores a los recomendados en etapas anteriores. Esto obedece a que una ingesta adecuada de calcio previene la desmineralización ósea y reduce la incidencia de fracturas en la tercera edad. Tiene por tanto un papel fundamental en la prevención de osteoporosis.

El zinc suele ser deficitario en la alimentación de las personas mayores. La deficiencia de zinc en ancianos se asocia con alteraciones en la cicatrización, en la función inmune y con la pérdida de sensibilidad olfativa y gustativa.

También es destacable que el selenio es un potente antioxidante natural que, junto con las vitaminas A, C y E protege el organismo de la oxidación producida por los radicales libres que van apareciendo en el organismo con el paso del tiempo⁽²⁰⁾.

• **Agua.** Hay que tener especial cuidado, ya que los ancianos tienen disminuida la sensación de sed, siendo una población de riesgo de sufrir deshidratación. La recomendación de ingesta de agua para población española oscila instalando entre 1,5 y 2 litros diarios, lo que supone aproximadamente 1 ml/kcal/día sin incluir el agua contenida en los alimentos. En situaciones especiales como en ambiente caluroso, fiebre, infecciones o tratamiento con diuréticos, entre otras, las necesidades pueden aumentar⁽¹⁵⁾.

• **Alimentos enriquecidos y suplementos nutricionales.** La recomendación general es intentar cubrir las necesidades nutricionales mediante los alimentos, siempre que ello sea posible. Cuando no es así, está indicado, por ejemplo, la administración de suplementos de vitaminas y minerales para completar la dieta⁽¹⁶⁾.

• **Alcohol.** El consumo moderado de alcohol en personas de mediana edad y ancianos puede disminuir el riesgo de mortalidad cardiovascular, aunque la mayoría de estas afirmaciones están basadas en estudios epidemiológicos o poblacionales, no en estudios clínicos controlados. Por este motivo esta evidencia no se puede considerar como definitiva.

Principios generales de alimentación en personas mayores

En resumen, es difícil de establecer principios generales de alimentación en las personas mayores, ya que hay una larga serie de variables y circunstancias como la edad, sexo, el nivel asistencial del anciano (domicilio, residencia u hospital), estado de salud, historia dietética anterior, fármacos consumidos, actividad física, cambios en la situación social, etc. que condicionarán su alimentación⁽²⁴⁾.

Es fundamental individualizar las recomendaciones para cada persona, pero se aceptan ciertas indicaciones de carácter general:

1. Equilibrar la ingesta calórica y la actividad física para mantener el peso adecuado.
2. Tomar 5 o más raciones diarias de verduras y frutas, especialmente verduras de hojas verdes, amarillas y cítricos.
3. Consumir hortalizas, verduras y frutas frescas.
4. Aumentar las féculas y los hidratos de carbono complejos tomando 6 o más raciones diarias de una combinación de panes, cereales y legumbres.
5. Evitar los alimentos con pocos nutrientes tales como el azúcar de mesa o alimentos hechos con harinas refinadas (pan blanco y bollería).
6. Disminuir la ingesta de alimentos grasos, sobre todo ricos en grasas saturadas y reemplazarlos por grasas monoinsaturadas.
7. Tomar proteínas suficientes provenientes de leche y derivados, huevos, pollo, pescado, cereales y leguminosas.
8. Ingerir leche desnatada y productos lácteos bajos en grasa.
9. No se recomienda el consumo de alcohol. Si se toma, sólo el equivalente a no más de 30 ml de alcohol al día (2 cervezas, 2 vasos de vino).
10. Limitar la ingesta de sal a 6 g / día. Limitar el uso de sal para cocinar y evitar añadirla a la mesa. Moderar el consumo de alimentos salados y procesados.
11. Mantener una ingesta adecuada de calcio.
12. Evitar tomar suplementos dietéticos por encima de las recomendaciones.
13. La dieta adecuada debe estar repartida 4-5 veces a lo largo del día. El

contenido debe ser mayoritariamente vegetal, contar con agua suficiente y debe permitir mantener peso adecuado, evitando la obesidad.

14. La dieta adecuada debe evitar los excesos de la alimentación actual que implica una excesiva cantidad global de alimentos, un exceso de energía, azúcares, grasas, especialmente animales, exceso de proteínas, sal y alcohol.
15. La dieta adecuada para una longevidad saludable debe corregir los defectos de la alimentación actual que son: una escasa instrucción dietética, un inadecuado reparto de comida a lo largo del día, “picar” en exceso, ingerir poca fibra y falta de algunos micronutrientes.

4. Enfermedades y afecciones más frecuentes

En la edad avanzada, las personas son susceptibles de padecer una serie de enfermedades y afecciones típicas, algunas de las cuales son recurrentes.

Enfermedades y trastornos más frecuentes:

- Artritis
- Artrosis
- Arteriosclerosis de las extremidades
- Alzheimer
- Parkinson
- Gripe y resfriados
- Sordesa
- Hipertensión
- Hipertrofia de próstata
- Desnutrición
- Problemas visuales
- Demencia senil
- Osteoporosis
- Accidentes Vasculares Cerebrales (AVC)
- Infarto

Muchas son de origen degenerativo y de carácter crónico. La prevención

y el seguimiento fármaco-terapéutico tienen un papel muy importante, tanto para la evolución de la mayoría de estas enfermedades como para la calidad de vida del paciente. Este seguimiento a veces se encuentra con la dificultad que tiene la persona mayor de la percepción de su estado de salud, al identificar muchos síntomas como naturales y propios del hecho de envejecer. Es importante el uso de las buenas técnicas de comunicación. Sin embargo, hay que valorar que en la edad avanzada hay enfermedades que se presentan de forma atípica, diferente del cuadro clínico correspondiente a los adultos más jóvenes. La sintomatología puede ser más vaga e inespecífica.

La enfermedad, en muchos casos, puede estar influenciada por aspectos sociales, afectivos y económicos, de manera bidireccional, lo que conlleva una mayor “fragilidad” de la persona de edad avanzada.

Enfermedades más frecuentes como causa de fallecimiento- Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (2013) y la Clasificación Internacional de Enfermedades, las principales causas naturales de muerte, por grupos de edad y sexo son:

- De 60 a 69 años y de 70 a 79 años: Tumores. Entre estos, los responsables de una mayor mortalidad fueron el cáncer de bronquios, de pulmón y de colon, entre los hombres y el de mama entre las mujeres.

- Mayores de 79 años: Enfermedades del sistema circulatorio. Las isquémicas cardíacas (infarto, angina de pecho...) fueron la primera causa de muerte en los hombres y las enfermedades cerebro-vasculares en las mujeres.

Considerando el aumento de los conocimientos, en los últimos años, sobre la prevención (hábitos de vida, alimentación, etc.) y seguimiento de los pacientes en todas estas enfermedades, es conveniente insistir en la importancia de su aplicación en la atención de las personas adultas mayores y las más ancianas.

5. El consumo de medicamentos más frecuentes. Polimedición. Recomendaciones.

Los estudios demográficos de las sociedades europeas muestran un crecimiento progresivo de los mayores de 65 años y los mayores de 75 años

en las últimas décadas. Cada vez hay en nuestras sociedades, una mayor presencia de personas de edad avanzada. Sin duda la disponibilidad de medicamentos ha favorecido este proceso.

No debemos olvidar que:

Si bien envejecer no es sinónimo de estar enfermo, sí es cierto que con el envejecimiento se producen una serie de cambios corporales, funcionales, psicológicos y sociales que pueden afectar tanto a la eficacia del medicamento, como a una mayor presencia de efectos secundarios indeseables y a la seguridad. La cronicidad de muchas patologías y la demanda frecuente de fármacos para paliar síntomas, favorecen la polimedición, con el aumento de las posibilidades de interacciones.

Desde el punto de vista del objetivo profesional y de acuerdo con la necesidad de promover un envejecimiento saludable, es evidente la conveniencia de un uso racional de medicamentos, con la ayuda de la atención farmacéutica y el seguimiento fármaco terapéutico de la persona de edad avanzada.

- **Consumo cuantitativo.** Independientemente del método utilizado (número de recetas del SNC, muestras de población...), los resultados de los diferentes estudios indican que el consumo de medicamentos es mucho más elevado en las franjas de edad entre 65 y 74 años y los mayores de 75 que en el resto de la población. A título de ejemplo, el gasto público en medicamentos (2014) por los mayores de 65 años fue el 77,7% del total, correspondiente al 22,2% de la población. En relación al número de recetas dispensadas, las de pensionistas aumentaron un 2% en relación al año anterior, mientras que las de trabajadores activos se redujeron un 1,3%.

Este hecho, relevante desde el punto de vista económico, lo es también si consideramos el aumento de la polimedición y los déficits en la adhesión, que inciden negativamente en el uso racional del medicamento.

- **Consumo cualitativo.** Siguiendo la clasificación por grupos terapéuticos, hay una prevalencia importante de medicamentos del aparato digestivo, del sistema nervioso y cardiovasculares. A título de ejemplo, se incluye un listado de los medicamentos con más demanda por este grupo de población:

Medicamento	Clasificación anatómica (ATC)	Acción
Omeprazol	AO2 BC	Antiulcus, inhibidor bomba protones
Paracetamol	NO2BE	Analgesico, antipirético
Simvastatina	C1OAA	Inhibidor HMB-CoA reductasa
Metamizol	NO2BA	Analgesico antipirético derivado pirazolonas
AAS	NO2BA	Analgesico antipirético der. àc. acetilsalicílico
Enalapril	CO9AA 02	Inhibidor. Angiotensina-convertasa
Metformina	A1OBA 02	Hipoglucemante: biguanidas
Ibuprofeno	MO1AE 01	Antiinflamatorio der. àc. propiónico
Lorazepam	NO5BA 06	Ansiolítico grupo benzodiazepinas
Furosemida	CO3Ca 01	Diurético techo alto
Acetilcisteína	RO5CB 01	Mucolíticos
Tramadol	NO2AX 02	Analgesico, otros opioides
Atorvastatina	C1OAA	Inhibidor HMB-CoA reductasa
Duodart	GO4CA	Bloqueando alfa adrenérgico
Fenofibrato	C1OAB	Hipolipemante, grupo fibratos
Amlodipino	CO8CA 01	Bloqueando canales CCAII por dihidropiridina
Ranitidina	AO2BA	Antiulcus, antagonista receptor H2

Entre los medicamentos no prescritos, hay demanda elevada de analgésicos y de vitaminas. Sería conveniente valorar la idoneidad del producto en cada caso, así como la efectividad de otras medidas, el consejo de las que forma parte del contenido de la educación sanitaria propia de la acción farmacéutica.

Por otra parte, hay que considerar que los hipotensores, los antiparkinsonianos y los antipsicóticos y sedantes, presentan una frecuencia elevada de efectos secundarios indeseables en este grupo de población.

La polimedición se ha descrito habitualmente como la administración de más fármacos de los que son necesarios desde el punto de vista clínico y su presencia es elevada en la población de edad avanzada. El consumo de más de tres medicamentos de manera simultánea y durante tiempo prolongado, puede potenciar el riesgo de efectos secundarios y de interacciones indeseables.

La adherencia, entendida como la implicación activa y voluntaria del paciente con el fin de conseguir un objetivo preventivo y/o curativo, tiene importantes déficits en la vejez. Se han señalado causas diversas, tales como la falta de comprensión, los déficits de memoria, la soledad, etc., en las que es conveniente utilizar las técnicas de ayuda adecuadas, como por ejemplo los SPD. No olvidemos que el seguimiento del paciente es esencial para mejorar la adherencia y que las técnicas de buena comunicación son muy importantes en el paciente de edad avanzada y afectan la responsabilidad de todo el equipo sanitario

Algunos ejemplos:

Mención aparte de los comentarios correspondientes a los grupos terapéuticos de mayor consumo, se considera oportuno hacer referencia a dos grupos, que a menudo en el día a día, pueden requerir el consejo y la actividad de atención farmacéutica. Son el paciente oncológico y el diabético insulina dependiente.

- El paciente oncológico presenta con una frecuencia elevada, un estado de desnutrición que puede afectar a la eficacia del tratamiento. Hay que considerar la valoración del estado nutricional y la conveniencia del consejo alimentario adecuado ^(25, 26).

A la vez, el tratamiento farmacológico y la radioterapia determinan un amplio espectro de efectos secundarios adversos, susceptibles de ser identificados y paliados en el desarrollo de la atención farmacéutica. Muchos de estos efectos inciden en el aparato digestivo y, a la vez, perjudican el estado nutricional. A título de ejemplo:

- Xerostomía: Mantener una buena higiene bucal, evitando el uso de colutorios que incorporen alcohol en su composición.

Promover la ingesta de líquidos a pequeños sorbos, en el transcurso del día. Promover el hecho de consumir alimentos ácidos (excepto contraindicación) para estimular la producción de saliva. Aconsejar el consumo de alimentos blandos y húmedos que a la vez favorezcan un buen estado nutricional. Recomendar los productos adecuados para la boca seca.

- Mucositis: Mantener una buena higiene bucal, evitando el uso de colutorios con alcohol. Aconsejar, además, lavar la cavidad bucal con manzanilla o solución de bicarbonato. Aconsejar una dieta blanda, evitando los alimentos calientes, irritantes y el uso del tabaco y alcohol.

Valorar la conveniencia del uso de fórmulas con ácido hialurónico para favorecer la cicatrización y reparación de tejidos.

- Diarrea: Facilitar el consejo alimentario adecuado. Recomendar la reposición hidroeléctrica, la administración de probióticos y la de algún producto antidiarréico (si es necesario).

- Constipación: Estimular la ingesta de agua y otros líquidos adecuados, por ejemplo zumos de fruta. Aconsejar una alimentación rica en fibra y los preparados adecuados en cada caso. aconsejar la regularidad horaria tanto en la ingesta como en la defecación.

- Emesis: Seguimiento de la adherencia de las posibles prescripciones de fármacos antieméticos. En el ámbito alimentario, aconsejar: ingestión de líquidos a pequeños sorbos, consumir alimentos blandos, con poca grasa, a temperatura ambiente y poco aromáticos.

Es importante responder de manera personalizada a las necesidades de los pacientes que requieren tratamientos paliativos, y de esta forma, ali-

viar el dolor, mantener el funcionalismo vital y corregir los efectos secundarios.

En el caso del paciente diabético insulina dependiente- La insulina es considerada un “medicamento de alto riesgo” (ISMP) (Proyecto MARC) por errores de medicación (EM), tanto en la conservación del medicamento, como en la valoración e interpretación de las glucemias en el domicilio, el ajuste de dosis y la técnica de administración. La intranquilidad de este riesgo que provoca en algunos pacientes de edad avanzada puede inducir a un déficit de la adherencia, lo que aumenta el EM.

El seguimiento fármaco-terapéutico, el consejo y la educación sanitaria, tanto al paciente como a familiares y cuidadores, contribuyen a la reducción de los EM⁽²⁷⁾.

Recomendaciones

Dada la complejidad del tratamiento a las personas mayores, se recomienda:

- Evaluar la utilidad real del tratamiento farmacológico. No siempre los síntomas son debidos a la presencia de una patología y se puede dar el caso de que correspondan a efectos secundarios de medicamentos. Considerar la posible existencia de prescripciones similares de diferentes prescriptores y/o de la automedicación.

Utilizar el menor número posible de fármacos.

La receta electrónica es una buena herramienta que facilita estos análisis.

Valorar la posible utilidad de medidas no farmacológicas.

- Analizar la idoneidad del fármaco. Considerar las características físicas, psicológicas y sociales del paciente y pensar que muchos fármacos eficientes en la edad adulta, no son los mejores en la persona de edad avanzada.

Valorar la efectividad y la seguridad, en cada caso.

- Seleccionar las formas farmacéuticas más idóneas. Tanto por la forma y la vía de administración, como por la presencia de excipientes incompatibles (ej. Formas efervescentes en el caso de hipertensión o sacarosa en los diabéticos).
- Analizar la necesidad de ajustar la dosis. Valorar que las características del envejecimiento pueden favorecer modificaciones fármaco-cinéticas y fármaco-dinámicas.
- Admitir la posibilidad de déficits en la adherencia. La falta de comprensión del objetivo de la prescripción y de la duración del tratamiento son, entre otros, factores que pueden alterar la consecución de la adherencia. Ejemplos frecuentes son la duración del tratamiento antibiótico o la de hipotensores.

La receta electrónica y el SPD son herramientas útiles para el análisis y la enmienda.

- Analizar la conveniencia del seguimiento fármaco-terapéutico, y del informe correspondiente.
- Utilizar técnicas de buena comunicación y de trabajo en equipo, tanto con el paciente como con otros miembros del equipo sanitario y cuidadores^(28- 31).

6. Bibliografía

1. Aguiló A, Boronat MA, Fernández M, López MT, Zaforteza M. *Fàrmacs i gent gran*. Anuari de l'enveliment, Illes Balears; 2012. 290 pp.
2. Varela G, Alonso E. *Retos de la Nutrición en el siglo XXI ante el envejecimiento de la población*. Madrid: Editorial IMC; 2009. 13 pp.
3. Rivero M, Ponz JM. *Nutrición y Dietética. Aspectos sanitarios*. Capítulo 12: “La Nutrición en la Edad Avanzada”. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 1993. 409 pp.

4. Mak Tsz N, Caldeira S. "The Role of Nutrition in Active and Healthy Ageing". *JRC Science and Policy Reports*. 2014. 7-13
5. European Commission: *Eurosat: Population structure and ageing*. http://epp.eurostat.es.europa.eu/statistics_explained/index.php/Population_structure_and_ageing#Future_trends_in_population_ageing. 2012.
6. Rechel B, Grundy E, Robine JM, Cylus J, Mackenbach JP, Knain C. "Ageing in European Union". *Lancet*. 2013; 381(9874):1312-1322.
7. Instituto Nacional de Estadística. *Proyección de la población de España*. INEbase-www.ine.es.2011 y 2013.
8. European Comission: *Strategic Implementation Plan of the European innovation Partnership on Active and Healthy Ageing. The Operation Plan*. http://ec.europa.eu/reseach/innovation-union/pdf/active-healthy-ageing/steering-group/operational_plan.pdf#view=fit&pageMode=none. 2011.
9. Cuadrado C, Moreiras O, Varela G. *Guía de Orientación nutricional para personas mayores*. Madrid: Dirección General de salud Pública y Alimentación. 2009. 6-7 pp
10. Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, Gonzalez-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopez I, Martin ML, Martinez A, Montero P, Nuñez C, Puigdueta I, Quer J, Rivero M, Roset MA, Sánchez-Muñiz FJ, Vaquero MP. "Nutrición y Recomendaciones dietéticas para personas mayores". *Nutr Hosp*. 2003; 18: 19-137.
11. Arbonés G, Hernandez T, Peris M. *Alimentació en la vellesa: efectivitat i eficacia. Guia Pràctica*. Lleida: Col.legi Oficial de Farmàcia. 2011.
12. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. "Mediterranean Diet Pyramid today. Science and cultural updates". *Public Health Nutr*; 2011;14:2274-2284. <http://dieta-mediterranea.com/nutricion-saludable-ejercicio-fisico/#piramide>

13. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M. “Mediterranean dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease”. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 8:CD009825.
14. Gerald J, Dorothy R. *Pyramid: Foods and Physical Activities in Ageing*. Tufts University. 2007.
15. CGCOF. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, amb la col·laboració d'Aquarius. *Pautas de hidratación con bebidas con sales minerales*. Vocalía Nacional de Alimentación. 2011.
16. Ruíz- López MD, Artacho R. “Nutrición y envejecimiento”. Capítulo 13, dins: Gil Hernández, A. *Nutrición Humana en el Estado de Salud. Tratado de Nutrición*. 2a Edició. Maig 2010. Editorial Panamericana (319-343).
17. PLENUFAR 3. *Educación nutricional a las personas mayores*. Vocalía Nacional de Alimentación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Madrid. 2006
18. García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M i Col. “Consenso multidisciplinar sobre el abordaje de la desnutrición hospitalaria en España”. *Nutr. Hosp.* 2011; 26 (4) 701-710.
19. Guigoz Y. “The Mini Nutritional Assessment (MNA©) review of the literature. What does tell us?” *J Nutr Health Aging*. 2006; 10: 466-485.
20. Ortega RM, Navia B, López-Sobaler AM, Aparicio A. *Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española*. Departamento de Nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2014.
21. Ortega RM, González LG, Villalobos TK, Perea JM, Aparicio A, López AM. “Fuentes alimentarias y adecuación de la ingesta de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en una muestra representativa de adultos españoles”. *Nutr. Hosp.* 2013; 28 (6): 2236-2245

22. Fernandez ML, Calle M. “Revisiting Dietary Cholesterol Recommendations: does the evidence support a limit of 300 mg/d?” *Curr. Atheroscler. Rep.* 2010; 12 (6): 377-383
23. Cuervo M, Baladia E, Goñi L, Corbalán M, Manera M, Basulto J et al. “Propuesta de Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la población española”. Dins: FESNAD. *Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la población española*. Pamplona EUNSA; 2010.
24. Ribera Casado, JM. *Manual Práctico de Nutrición y Salud*. Maig de 2012. Capítol 14. “Nutrición en personas mayores”. 223-238 pp.
25. Mendiola Fernández C. i col. *Guia de tratamiento nutricional para enfermos oncológicos*. Oncomadrid. 2008
26. Joaquim Ortiz C. i col. *Recomanacions dietètiques-nutricionals en oncologia. Pla director d'oncologia*. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut.
27. Ayestaran Altuna A, Carrera Santallestra, MJ. “Prevenció d'errors de medicació amb les insulines”. *Butlletí de prevenció d'errors de medicació de Catalunya* 2015;13 (4)
28. Medicamentos y Vejez. *Panorama Actual del Medicamento*. Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Vol. 39, set. 2015. 648-669
29. Medicamentos y Vejez. Farmacéuticos. N° 412, gener 2016 56-64
30. Maher RL i col. “Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly”. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13 (1): 57-65
31. Palleria C. i col. “Pharmacokinetics drug-drug interaction and their implication in clinical management”. *J Res Med Sci.* 2013; 18 (7): 601-610

2. INTERACCIONES ENTRE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA

M. Carmen Vidal Carou y Joan Bosch Fusté

1. Introducción

Las relaciones entre alimentación y salud cambiaron radicalmente cuando se consolidaron los conocimientos que evidenciaron que las relaciones entre alimentación y salud abarcaban mucho más que el simple cumplimiento de unas necesidades nutricionales para evitar enfermedades carenciales. La alimentación es sin duda un factor clave para la protección (o el riesgo) de lo que la OMS denomina enfermedades crónicas no transmisibles, tan prevalentes en las conocidas como sociedades desarrolladas. Es muy frecuente que para el tratamiento de estas enfermedades se consideren tanto la farmacología como la nutrición, con el objetivo de sumar acciones positivas. Sin embargo, la pregunta que pocas veces se hace es si siempre es así?. Si siempre nutrición y farmacología suman?⁽¹⁾.

Las interacciones entre medicamentos y alimentos se refieren normalmente a la aparición de efectos “inesperados”, asociados a la toma conjunta de fármacos con alimentos en general o con algún alimento en particular. Estos efectos inesperados no siempre son adversos o negativos; al contrario, se conocen interacciones con efectos positivos, que suman, y que pueden resultar por tanto útiles terapéuticamente para mejorar la eficacia del fármaco o para reducir sus eventuales efectos secundarios. También hay interacciones que restan y sus repercusiones pueden ser desde clínicamente negligibles hasta claramente adversas o incluso graves⁽¹⁾.

El conocimiento de que existen interferencias entre alimentos y medicamentos no es nuevo. Las primeras descripciones de este tipo de interacciones se referían a efectos provocados por los medicamentos sobre el aprovechamiento de nutrientes (IAM) fueron realizadas en 1927 por

Burrows y Farr que señalaron por primera vez que los aceites minerales laxantes (aceite de parafina) podían alterar la absorción de vitaminas liposolubles, debido a que las vitaminas son arrastradas por el laxante impidiéndose su correcta absorción. Años más tarde, en 1939, Curtis y Balmer lo constataron al estudiar los efectos de los aceites minerales laxantes reduciendo la absorción del β -caroteno (provitamina A). Las consecuencias nutricionales de estas interacciones 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^(2, 3). Posteriormente, en los años 1940 y 1950 se documentó el déficit de piridoxina o vitamina B₆ inducido por la isoniazida, que fue descrito como una interferencia del fármaco en la metabolización de la vitamina, asimilando el efecto de la isoniazida al de una antivitamina.

Conocer esta interacción permite aconsejar que conviene suplementar la dieta con vitamina B₆ durante un tratamiento con este fármaco anti-tuberculoso, a fin de evitar deficiencias clínicas o subclínicas de la vitamina^(2, 3). Sin embargo, fueron los casos publicados por Blackwell et al. en el año 1967 y Asatoor en el año 1963⁽⁴⁾ sobre crisis hipertensivas graves, incluso mortales, debidas a la interacción entre fármacos Inhibidores de la enzima Mono-Amino-Oxidasa (IMAO) con aminas biogénas (tiramina y otras) presentes en algunos alimentos, los que contribuyeron definitivamente a llamar la atención sobre las interacciones entre alimentos y medicamentos y a que fueran objeto de estudios más o menos sistemáticos. Afortunadamente la mayoría de las interacciones descritas posteriormente no tuvieron resultados letales, pero si evidenciaron que algunos componentes de los alimentos pueden interferir en la absorción, metabolización e incluso eliminación de algunos fármacos.

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. Desafortunadamente, en la literatura sobre interacciones entre alimentos y medicamentos es habitual que los datos procedan de observaciones aisladas o de estudios clínicos con pocos individuos y, quizás, esta sea la causa de que no siempre los resultados se reproduzcan en estudios posteriores, lo que aumenta la confusión e incertidumbre sobre su verdadera significación.

Aunque cada año se dispone de más información y más contrastada, las interacciones entre alimentos y medicamentos, siguen siendo una asignatura pendiente, con información abundante pero poco estructurada y lo que es más importante poco reconocida por el profesional sanitario. Y esto es así, a pesar de que ya en 1984, Roe y Colin Campbell ⁽⁵⁾, señalaban que “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”.

2. Interacciones entre alimentos y medicamentos

Las interacciones entre medicamentos y alimentos, tal como se ha señalado, se refieren a la aparición de efectos “inesperados”, no siempre adversos o negativos, derivados de la toma conjunta de alimentos y fármacos. En función de que sustrato ve modificada su función por la presencia del otro las interacciones se pueden clasificar en dos grandes grupos^(6, 7, 8):

- **Interacciones Alimento-Medicamento (IAM).** En las que 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).** En las que los medicamentos pueden modificar la absorción, utilización metabólica y eliminación de los nutrientes y afectar al estado nutricional del paciente.

A su vez, en función del mecanismo por el cual se produce la interacción, las interacciones entre alimentos y medicamentos también pueden subdividirse en^(3, 9, 10):

- **Farmacocinéticas:** Si se afectan los procesos del LADME (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolización y Excreción).
- **Farmacodinámicas:** Si se afecta directamente la acción farmacológica.

Esta clasificación no excluye que algunos componentes de la alimentación, o relacionados con ella, como el alcohol y el café puedan dar lugar

a interacciones de ambos tipos. El alcohol en concreto puede interferir en la eficacia y efectos terapéuticos de muchos fármacos por múltiples mecanismos e, igualmente, algunos fármacos pueden modificar la cinética y efectos del alcohol, ya sea provocando el denominado efecto disulfiram o antabús o potenciando la toxicidad del alcohol^(2, 11).

En muchos casos el efecto que provocan los alimentos no tiene relevancia clínica porque no se modifica de forma significativa la actividad terapéutica esperada. No obstante, algunos fármacos por diversas razones, son más susceptibles a la presencia de alimentos o de alguno de sus componentes:

- **Fármacos de estrecho margen terapéutico** (warfarina, presumiblemente también acenocumarol, fenitoína, hipoglucemiantes orales, hipotensores, digoxina, contraceptivos orales, sales de litio y algunos medicamentos de acción sobre el sistema nervioso central). 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.
- **Fármacos que deben mantener una concentración plasmática sostenida** para ser eficaces (antibióticos en general). Su eficacia puede comprometerse si no se mantienen durante el tratamiento unos niveles plasmáticos por encima de la concentración mínima inhibitoria. Una baja absorción de los antibióticos provocada por la presencia de alimentos o alguno de sus componentes en el tracto gastrointestinal 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⁽¹²⁾.

2.1. Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas son las más frecuentes y se pueden producir a lo largo de las distintas etapas que sigue el fármaco en el organismo (LADME)^(2, 10, 13, 14, 15, 16, 17). Se incluyen todas aquellas situaciones en las que los alimentos, alguno de sus componentes (naturales, adicionados o contaminantes) o incluso el propio estado nutricional del individuo ejercen algún efecto en los parámetros farmacocinéticos (biodisponibilidad, velocidad de absorción, de eliminación, etc.) del fárma-

co. Estas interacciones pueden producirse por⁽⁸⁾:

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

2.1.1. Interacciones en la absorción de fármacos.

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 gastrointestinales, acelerar el tránsito esofágico, evitar efectos adversos de tipo irritativo sobre el esófago y/o mejorar la absorción en algunos casos. La principal diferencia entre la administración en ayunas (con un vaso de agua) y junto con alimentos es que se produce una mayor permanencia del fármaco en el estómago, debido al retraso en el vaciado gástrico producido por la presencia de alimentos. Cuando hay alimentos en el tracto gastrointestinal, en comparación con el estado de ayuno, se producen cambios en el pH gástrico, la osmolaridad, la motilidad, las secreciones digestivas e incluso en la velocidad de la circulación entero-hepática, que pueden afectar a la solubilidad y la biodisponibilidad de fármacos. Además, estas modificaciones pueden tener distintos grados de intensidad y duración en función de la cantidad y la naturaleza de los alimentos ingeridos. 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. Así, la administración junto con alimentos puede ser favorable para la biodisponibilidad de fármacos difícilmente solubles o, por el contrario, perjudicial para aquellos que son lábiles en medio ácido (y no están protegidos) o para aquellos que pueden formar complejos o precipitados no absorbibles con los componentes de los alimentos.

Los principales mecanismos que pueden explicar este tipo de interacciones son los siguientes⁽⁸⁾:

- **Formación de complejos o precipitados insolubles** (y no absorbibles) entre fármacos y componentes de los alimentos. Se incluye aquí

la posible adsorción del fármaco por parte de componentes no digeribles de la dieta (fibra alimentaria, taninos). La clásica interacción entre algunas tetraciclinas y el calcio es un ejemplo de las primeras y las de la fibra adsorbiendo la lovastatina (hipocolesterolímiante) 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.

Una dieta rica en fibra alimentaria o el recurso a complementos de fibra es habitual como coadyuvante del tratamiento de muchas enfermedades, como la diabetes, la hipercolesterolemia o el estreñimiento. Sin embargo, tanto la fibra insoluble (no fermentable) como la soluble (fermentable) pueden dar lugar a interacciones con fármacos (estatinas e hipoglucemiantes orales) formando agregados insolubles que reducen la absorción del fármaco. Como norma general la recomendación es separar la ingesta de fibra, especialmente si viene de complementos, del fármaco y así aprovechar con seguridad los efectos individuales beneficiosos de ambos.

- **Degradación del fármaco por cambios en el pH gástrico.** Algunos fármacos son lábiles en medio ácido y por ello deben administrarse en formas protegidas para resistir el paso por el estómago, ser dosificados de forma que tras este paso quede una cantidad suficiente del fármaco para ser eficaz o bien ser administrados sólo con agua y alejados de las comidas (para así conseguir que la presencia del principio activo en el estómago sea la mínima posible). Si se modifica esta pauta de administración, por ejemplo tomándolo conjuntamente con alimentos, el resultado sería una mayor permanencia del fármaco en el estómago y, si no está protegido, una mayor degradación del mismo y en consecuencia una menor biodisponibilidad. También se incluirían 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.

- **Cambios en el grado de ionización del fármaco.** El equilibrio entre las formas ionizadas y no ionizadas del fármaco condiciona su absorción. 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.
- **Augmento de la solubilidad del fármaco.** Este es un efecto típico del alcohol en dosis moderadas, lo que puede favorecer la absorción de algunos fármacos. Por el contrario, una ingesta elevada de alcohol disminuye la biodisponibilidad de muchos fármacos al provocar irritación o incluso inflamación de la mucosa intestinal, lo que dificulta la absorción.

Las interacciones farmacocinéticas provocadas por el alcohol pueden variar el sentido en función de la cantidad de alcohol ingerida y de si se trata de una ingesta puntual o crónica⁽¹⁸⁾.

2.1.2. Interacciones en la distribución de fármacos.

La distribución de los fármacos en el organismo se realiza, principalmente, ligados a proteínas plasmáticas. Esta unión puede alterarse por el estado nutricional de los pacientes dado que en situaciones de desnutrición disminuye la cantidad de proteínas plasmáticas, lo que conlleva a una mayor cantidad de fármaco libre en disposición de ejercer su efecto farmacológico y pueden aparecer potencialmente riesgos de toxicidad con fármacos de margen terapéutico estrecho. Por otra parte, también se han descrito desplazamientos de la unión fármaco-proteína en casos de dietas hiperproteicas o como consecuencia de la movilización de grasas por un ayuno prolongado⁽¹⁹⁾. El seguimiento de dietas hiperproteicas, tan populares en la actualidad para el control de peso, pueda tener por tanto repercusiones en la eficacia de un tratamiento farmacológico.

A nivel de distribución el consumo crónico de alcohol reduce los niveles plasmáticos de proteínas, afectando sensiblemente el transporte de algunos fármacos, lo que aumenta la cantidad de fármaco libre en sangre y, en consecuencia, puede aparecer una potenciación de los efectos terapéuticos o incluso la aparición de los efectos secundarios.

2.1.3. Interacciones en la metabolización de fármacos.

La metabolización de los fármacos puede alterarse por la presencia de alimentos en general, de componentes específicos de los mismos y en función del estado nutricional del paciente. Además, algunos componentes de los alimentos pueden provocar inducción o inhibición de enzimas del Sistema Microsómico Hepático (SMH), que es el responsable de la metabolización de muchos xenobióticos en general y de fármacos en particular. 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 aparente sobredosificación, si no se modifican las pautas de administración). 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, etc), pero también por algunos contaminantes del medio ambiente y de los alimentos.

Se han descrito numerosas interacciones atribuidas a componentes bioactivos de los alimentos, entre los que destacan ciertos compuestos fenólicos (furanocumarinas del zumo de pomelo e isoflavonas de la soja), el ácido glicirretínico del regaliz, la cafeína, y por descontado el alcohol, que aunque no se considera un compuesto bioactivo, es bien sabido que tiene actividad biológica. El tabaco, aunque no sea un alimento, puede también alterar la respuesta terapéutica de algunos medicamentos, porque modifica su velocidad de metabolización, de forma que el hecho de fumar, o no, puede explicar diferencias en la respuesta farmacológica entre individuos.

Las furanocumarinas del **zumo de pomelo** son capaces de inhibir la actividad de diversas isoenzimas del citocromo P450, así como la glicoproteína P de los enterocitos de la pared intestinal. El resultado es un aumento de los niveles plasmáticos de numerosos fármacos (antihipertensivos, bloqueadores de los canales de calcio, antihistamínicos, inmunosupresores, benzodiacepinas y estatinas) con riesgo de aparición de efectos adversos tóxicos^(2, 6, 10, 20).

Una ingesta elevada de **alcohol** de forma ocasional disminuye la metabolización de los fármacos, lo que da lugar a un efecto más prolongado y a un posible riesgo de toxicidad. Por el contrario, en los alcohólicos

crónicos el consumo habitual de alcohol ha provocado una inducción de las enzimas de la metabolización de los xenobióticos en general y, por tanto, se observa 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^(11, 16).

Los componentes del humo del **tabaco**, principalmente hidrocarburos aromáticos policíclicos, ejercen un potente efecto inductor sobre el metabolismo de muchos fármacos a nivel de citocromo P450. Esta inducción suele implicar que sea necesario un aumento de las dosis necesarias en los fumadores, respecto a los no fumadores para conseguir el mismo efecto terapéutico^(21, 22).

Un aspecto a tener en cuenta en los pacientes fumadores es que una vez instaurado un tratamiento farmacológico, si el paciente abandona el hábito tabáquico debe de informar al profesional sanitario por si fuera necesario reajustar las dosis.

Los fármacos también pueden modificar la metabolización de algunos componentes de los alimentos, siendo éste el mecanismo de una de las interacciones más clásicas: las de los medicamentos IMAO con algunas **aminas biógenas** (histamina y tiramina). Estas aminas son bastante ubicuas en los alimentos, pero abundan principalmente en alimentos fermentados y en alimentos poco frescos en los que la flora microbiana del deterioro ha favorecido la descarboxilación de los aminoácidos precursores (histidina y tirosina) dando lugar a las aminas. Los medicamentos IMAO (antidepresivos y antiparkinsonianos) inhiben la enzima MAO (tabla 1), que es una de las responsables de la metabolización de las aminas endógenas y exógenas (procedentes de la dieta), lo que provoca la aparición de sus efectos tóxicos. La gravedad de las crisis hipertensivas derivadas de la interacción, que incluso ha registrado casos mortales, lleva a la recomendación de restringir en la dieta una larga lista de alimentos susceptibles de contener aminas biógenas^(8, 13).

Tabla 1: Medicamentos que inhiben la enzima MAO

Grupo farmacológico	Principio activo
Antidepresivos IMAO (no selectivos)	Isocarboxacida, iproniazida, fenelzina, nialamida, pargilina, trancipromina
Antidepresivos IRMA	Brofaromina, moclobemida, toloxatona
Antiparkinsonianos IMAO-B	Rasagilina, selegilina
Analgesicos	Meperidina
Antibioticos (no selectivos)	Linezolid
Antineoplásicos	Procarbazina
Antisépticos (no selectivos)	Furazolidona

Fuente: Adaptada de Vidal et al. (2012)⁽⁸⁾

Afortunadamente, en la actualidad, se utilizan sobre todo IMAO selectivos respecto a una de las isoenzimas de la MAO (A), de forma que quedan otros isoenzimas disponibles para la metabolización de las aminas. La cantidad de aminas necesaria para desencadenar la crisis hipertensivas en pacientes tratados con IMAO-A es del orden de 10 veces mayor en comparación con la que desencadenaría los efectos tomando un IMAO clásico. Aun así, es aconsejable eliminar o moderar el consumo de los alimentos ricos en aminas (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los alimentos en función del riesgo de interaccionar con medicamentos por su contenido en histamina y tiramina

Alimento	Contenido mg/kg Histamina – tiramina	Alimento	Contenido mg/kg Histamina – tiramina
Pescado azul Conervas: atún, sardina o caballa. Semi-conservas: anchoas o arenques.	ND – 2.400 ND – 40 ND – 1.500 ND – 88,5	Pescado azul Fresco: atún, sardina o caballa, boquerón Pescado blanco Fresco y congelado: merluza, bacalao.	ND – 10 ND – 2,25 ND – 2 ND
Cárnicos crudos curados Chorizo, salchichón, salame, salami, sobrasada.	ND – 350 ND – 1.550	Carne Fresca: vacuno y porcino. Cárnicos crudos curados Jamón salado. Cárnicos cocidos Jamón York, mortadela, butifarra catalana.	ND – 4 ND ND – 10 ND – 15 ND – 5 ND – 10
Quesos madurados Manchego, parmesano, gouda, emmental, gruyère, roquefort, camembert.	ND – 700 ND – 4.200	Lácteos Leche Yogur Queso fresco	ND ND ND – 13 ND ND – 5 ND – 1
Vegetales fermentados Chucrut, derivados de soja, extractos de levadura.	ND – 200 ND – 55 ND – 2.300 ND – 878 50– 3.000	Vegetales Acelgas, Tomates: fresco, salsa, zumo, Espinacas, Legumbres: lentejas, garbanzos, judías.	ND – 2 0,5 – 2 0,5 – 8 0,5 – 3 20 – 50 ND – 5 ND – 1,5 ND
Bebidas alcohólicas Vino tinto Vino blanco Vino espumoso Cerveza embotellada	ND – 13 ND – 7,5 ND – 21 ND – 15,9 ND – 6,3 ND – 2,7 ND – 2 ND – 52	Otros Harina de trigo, arroz, etc. Setas Aceitunas Zumos de fruta Chocolate	ND – 5 ND – 0,5 ND – 1,8 ND ND – 2 ND – 2 ND – 1,5 ND ND – 0,5 ND – 8

Fuente: Adaptada de Vidal et al. (2012)⁽⁸⁾

Además de la interacción entre aminas e IMAO, otra posible interacción, mucho menos conocida, es la que deriva de la inhibición de la DAO (Di-Amino-Oxidasa), enzima también implicada en la metabolización de las aminas biógenas en el organismo. La DAO es particularmente importante para la metabolización intestinal de histamina y diaminas dietéticas. Como consecuencia de esta interacción aparecen cuadros de intolerancia a la histamina, que cursan con síntomas muy variados, que incluyen cefaleas, síntomas cutáneos análogos 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 de la DAO es relativamente importante, ya que se han señalado unos 90 medicamentos, algunos de ellos de uso común que tienen capacidad para inhibir la DAO (tabla 3).

Tabla 3: Medicamentos inhibidores de la enzima DAO

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

Fuente: Adaptada de Vidal et al. (2012)⁽⁸⁾

La cafeína es otro ejemplo de componente de los alimentos cuya metabolización puede ser alterada por fármacos. Así, fármacos como (Paroxetina, Verapamilo, Ciprofloxacino, Ketoconazol) inhiben las isoenzimas P450 1A2, responsables de la metabolización de la cafeína, dando lugar a los efectos de una intoxicación por cafeína (temblores, náuseas o insomnio), que frecuentemente se confunden con efectos adversos de los propios fármacos. Por esto es importante conocer el consumo de cafeína del paciente y valorar si es aconsejable que durante el tratamiento reduzca el consumo o lo sustituya por productos descafeinados⁽²³⁾.

2.1.4. Interacciones en la eliminación de fármacos

La eliminación de fármacos se realiza mayoritariamente por 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 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. 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.

2.2. Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas son las que se producen sobre la acción farmacológica del fármaco por parte de algún componente activo del alimento y pueden ser de tipo agonista (potenciación de efectos) o antagonista (efectos contrarios).

Sin lugar a dudas, las interacciones de este tipo 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 Sistema Nervioso Central (SNC), sino que también pueden darse interferencias en el efecto terapéutico de otros medicamentos o potenciar sus efectos secundarios⁽¹¹⁾. Las interac-

ciones del alcohol con medicamentos que actúan en el SNC pueden ser de tipo agonista, cuando el alcohol potencia los efectos depresores de fármacos sedantes como los antidepresivos o los analgésicos opiáceos, o bien ser de tipo antagonista de los efectos de fármacos estimulantes⁽¹¹⁾.

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⁽²³⁾.

El componente activo del regaliz es la glicirricina que inhibe la 11β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa (11β-HSD) lo que provoca una activación exagerada de los receptores mineralcorticoides renales provocando una reabsorción de sodio y una mayor excreción de potasio. Las interacciones en las que participa el regaliz⁽²⁴⁾ son de tipo agonista o antagonista dependiendo del fármaco, pudiendo llegar a causar cuadros de hipokalemia (digoxina, insulina) e hiponatremia (hidroclorotiazida, la espironolactona o la furosemida).

Las interacciones farmacodinámicas del tabaco se deben a los efectos farmacológicos de la nicotina y, en especial, a sus acciones en el sistema nervioso central y en el sistema cardiovascular. Estos efectos pueden interferir con la eficacia de determinados fármacos como benzodiacepinas, ciertos β-bloqueantes y la insulina, disminuyendo en la mayoría de los casos la respuesta terapéutica^(20,21).

Alimentos y medicamentos tienen efectos fundamentalmente distintos en el organismo, pero la aparición de los denominados alimentos funcionales y nutracéuticos ha acercado las fronteras, ya que los compuestos bioactivos que pueden tener estos productos tienen un efecto que va más allá del nutritivo estricto y en muchos casos pueden calificarse como “pseudo-farmacológicos”. Se abren con ellos nuevas áreas de interés en el campo de las interacciones, ya que subsiste la pregunta de si pueden influir en el efecto terapéutico de los fármacos. Sirvan como ejemplo las posibles interacciones del consumo de alimentos con componentes con efectos hipcolesterolemiantes, antihipertensivos, antiinflamatorios, etc., con los medicamentos que tienen este mismo efecto terapéutico^(2,3). Las interacciones pueden tener efectos antagónicos, aditivos o incluso sinérgicos.

3. Interacciones entre alimentos y medicamentos en la población geriátrica

Las IAM son difíciles de predecir ya que se pueden dar en multitud de situaciones y contextos. Sin embargo, existen algunos escenarios en los que la aparición de las IAM puede ser más probable, siendo la población geriátrica uno de estos casos.

4. Recopilación de interacciones entre alimentos y medicamentos que pueden presentarse en población geriátrica

Aunque no se dispone de muchas referencias de estudios específicos de interacciones en población geriátrica, se recopilan en la tabla 5 las principales interacciones descritas entre alimentos en general y componentes específicos de los alimentos y aquellos medicamentos de uso frecuente en la población anciana.

Tabla 4: Interacciones entre fármacos y alimentos

	Fármaco	Alimento	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción	Recomendación
Antipsicóticos	Clozapina	Alimentos en general (alimentos grasos)	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad del fármaco	Incremento de la solubilidad del fármaco	Farmacocinética	Separar un mínimo de 1h la ingesta de alimentos de la administración del fármaco.
	Isoflavonas		Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450	Farmacocinética	
		Alimentos ricos en cafeína	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450 isoforma 1A2	Farmacocinética	Una vez establecida la dosis terapéutica no alterar la ingesta de cafeína.
	Tabaco		Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450	Farmacocinética	Una vez establecida la dosis terapéutica no alterar el hábito tabáquico sin avisar al médico
	Zuclopentixol Ziprasidona Fenotiazina	Alimentos en general y en especial alimentos grasos	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad	Incremento de la solubilidad del fármaco	Farmacocinética	Separar un mínimo de 1h la ingesta de alimentos de la administración del fármaco.
	Haloperidol	Tabaco	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450	Farmacocinética	Una vez establecida la dosis terapéutica no alterar el hábito tabáquico sin avisar al médico.
		Isoflavonas	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450	Farmacocinética	
	Olanzapina	Isoflavonas	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450	Farmacocinética	

	Fármaco	Alimento	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción	Recomendación
	Alcohol	Potenciación del efecto sedante	-	Farmacodinámica		
	Tabaco	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450	Farmacocinética	Una vez establecida la dosis terapéutica no alterar el hábito tabáquico sin avisar al médico.	
Benzodiazepinas	Alprazolam Diazepam Nitrazepam	Alimentos en general y en especial alimentos grasos	No efecto	-	-	
	Alprazolam	Tabaco	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción metabólica	Farmacocinética	
	Quazepam	Alimentos en general y en especial alimentos grasos	Incremento de la absorción y de la biodisponibilidad	Incremento de la solubilidad del fármaco	Farmacocinética	Separar un mínimo de 1h la ingesta de alimentos de la administración del fármaco.
	Zumo de pomelo		Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar la ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento.
	Midazolam Triazolam	Zumo de pomelo	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar la ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento.
		Zumo de pomelo	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar la ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento.
	Benzodiazepina en general	Ingesta aguda de alcohol	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar la ingesta de alcohol durante el tratamiento

	Fármaco	Alimento	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción	Recomendación
	Benzodiazepina en general	Ingesta crónica de alcohol	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar la ingesta de alcohol durante el tratamiento.
Hipnóticos	Zolpidem	Alimentos ricos en cafeína	Incremento de la biodisponibilidad y efecto antagonista de la cafeína	Inhibición del enzima P450 isoforma 1A2	Farmacocinética/ farmacodinámica	Evitar la ingesta de alimentos ricos en cafeína durante el tratamiento.
		Tabaco	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450	Farmacocinética	Una vez establecida la dosis terapéutica no alterar el hábito tabáquico sin avisar al médico.
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina Nortriptilina Imipramina	Alimentos en general	No efecto	-		
	Amitriptilina	Alcohol	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción metabólica	Farmacocinética	
	Amitriptilina	Tabaco	Disminución de la biodisponibilidad	Incremento del aclaramiento renal renal	Farmacocinética	
	Doxepina Clomipramina	Alcohol	Potenciación del efecto sedante	-	Farmacodinámica	
Inhibidores de recaptación de serotonina	Fluoxetina Sertralina	Alimentos en general	No efecto	-		
	Fluoxetina Paroxetina	Cafeína de los alimentos	Aparición de efectos secundarios	-	Farmacodinámica	
		Cafeína de los alimentos	Aparición de efectos secundarios	-	Farmacodinámica	

	Fármaco	Alimento	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción	Recomendación
MAO	Tramíclí- promina Selegilina	Alimentos ricos en aminas biogénas (que- sos, pescados, embutidos)	Intoxicación histamínica	Inhibición del enzima monoamina- oxidasa	Farmacocinética	Evitar la ingesta de alimentos fermentados que pueden contener cantidades importan- tes de histamina.
Antiepilépticos	Carbamaze- pina Gaba- pentina Ácido valproico Fenitoína	Alimentos en general	No efecto	-	-	-
	Carbama- zepina	Zumo de pomelo	Incremento de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar la ingesta de zumo de pomelo du- rante el tratamiento.
	Carbama- zepina	Cafeína	Disminución de la biodisponibilidad	-	-	-
	Ácido valproico	Fibra alimenta- ria tipo quitosan	Disminución de la biodisponibilidad	Disminución de la absorción al retenerte en la fibra	Farmacocinética	Evitar la ingesta de fibra tipo chitosan en el momento de admi- nistrar el fármaco.
	Fenitoína Rufinamida	Alimentos ricos en grasa	Incremento de la biodisponibilidad	Incremento de la solubilidad del fármaco	Farmacocinética	-
Analgésicos	Ácido acetilsalicílico	Alimentos en general	Retraso en la absorción sin afectación de la biodisponibilidad	-	-	Se recomienda admini- strarlos junto con los alimentos para dismi- nuir la irritación de la mucosa gástrica.

	Fármaco	Alimento	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción	Recomendación
		Cafeína de los alimentos (dosis bajas)	No efecto	-	-	-
		Bebidas de alta graduación (40°)	Incremento de la biodisponibilidad / Incremento del riesgo de ulceras gástricas	Incremento de la absorción	Farmacocinética / farmacodinámica	
		Bebidas de baja graduación (cerveza, vino)	No efecto			
Paracetamol		Alimentos en general	Retraso en la absorción sin afectación de la biodisponibilidad	-	-	
		Cafeína de los alimentos (dosis bajas)	Potenciación del efecto analgésico	-	?	
		Ingesta aguda de alcohol	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición de la enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar la ingesta de alcohol durante el tratamiento.
		Ingesta crónica de alcohol	Disminución de la biodisponibilidad / Potenciación efectos hepatotóxicos	Inducción de la enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética / Farmacodinámica	Evitar la ingesta de alcohol durante el tratamiento.
Antimigráñicos	Zolmitriptán Almotriptán	Alimentos en general	Retraso en la absorción sin afectación de la biodisponibilidad	-	-	

	Fármaco	Alimento	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción	Recomendación
Antiparkinsonians	Levodopa	Alimentos ricos en proteínas	Disminución de la biodisponibilidad	Disminución de la absorción por competencia entre la levodopa y los aminoácidos por los transportadores intestinales	Farmacocinética	Administrar las proteínas preferentemente durante la cena para minimizar el efecto de la interacción.
Antiarritmicos	Propranolol	Alimentos ricos en proteínas	Incremento de la biodisponibilidad	-	-	
		Alimentos ricos en glúcidos	No efecto	-	-	
		Alcohol	-	Potenciación efecto hipotensor	Farmacodinámica	
		Tabaco	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción metabólica	Farmacocinética	
	Amiodarona	Zumo de pomelo	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición de la enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento.
Antihipertensivos	Nifedipino	Alimentos en general y en especial alimentos grasos	Incremento de la biodisponibilidad	Incremento de la solubilidad del fármaco	Farmacocinética	Administrar el fármaco en formulaciones de liberación controlada tipo OROS®.
	Nifedipino Felodipino Nisoldipino	Zumo de pomelo	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición de la enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar la ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento.

	Fármaco	Alimento	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción	Recomendación
	Felodipino	Zumo de pomelo	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450 isoforma 3A5	Farmacocinética	Evitar la ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento.
	Amlodipino	Zumo de pomelo	No efecto	-	-	
Hipolipemiantes	Lovastatina Simvastatina	Fibra tipo plantago	Potenciación del efecto hipocolesterolémico	-	Farmacodinámica	Se aconseja la ingesta de Plantago para reducir los niveles de colesterol.
	Lovastatina Simvastatina	Zumo de pomelo	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética	Evitar la ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento.
	Pravastatina	Zumo de pomelo	No efecto	-	-	
Antitrombóticos	Warfarina Acenocumarol	Alimentos ricos en vitamina K (hígado, brócoli)	Disminución del efecto terapéutico	La vitamina K favorece la síntesis de los factores de coagulación	Farmacodinámica	Evitar los alimentos ricos en vitamina K durante el tratamiento con warfarina.
		Isoflavonas	Incremento de la biodisponibilidad	Inhibición del enzima P450	Farmacocinética	
		Tabaco	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción metabólica	Farmacocinética	
Antiulcerosos	Cimetidina	Alimentos en general	Demora en la absorción del fármaco sin afectación de la acción terapéutica	-	Farmacocinética	Para un efecto terapéutico rápido evitar la ingesta junto con alimentos.
	Omeprazol	Alimentos en general	Disminución del efecto terapéutico	-	-	

	Fármaco	Alimento	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción	Recomendación
Dijurètics	Lanzoprazol Furosemida Bumetanida	Alimentos en general Alimentos en general	Disminución del efecto terapéutico Disminución de la biodisponibilidad	- -	- -	Separar un mínimo de 2h la ingesta de alimentos de la administración del fármaco.
Glucocorticoïdes	Espironolactona Metilprednisolona	Alimentos en general Zumo de pomelo	Incremento de la biodisponibilidad Incremento de la biodisponibilidad	Saturación del metabolismo hepático por incremento del flujo esplácnico Inhibición del enzima P450 isoforma 3A4	Farmacocinética Farmacocinética	Evitar la ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento.
Hipotiroidals	Levotiroxina	Cafeína	Disminución de la biodisponibilidad	Formación de precipitados insolubles	Farmacocinética	Evitar la ingesta de alimentos ricos en cafeína durante el tratamiento.
Antineoplásicos	Mercaptopurina Metotrexat	Alimentos en general	Disminución de la biodisponibilidad	-	-	Separar un mínimo de 1h la ingesta de alimentos de la administración del fármaco.
		Leche fresca o pasteurizada	Disminución de la biodisponibilidad	Degradoación de la mercaptopurina por acción de la xantinoxidasa de la leche	Farmacocinética	Evitar la ingesta de leche fresca o pasteurizada durante el tratamiento.

	Fármaco	Alimento	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción	Recomendación
	Melfalan 5-fluorouracilo	Alimentos en general	Disminución de la biodisponibilidad	-	-	Separar un mínimo de 1h la ingesta de alimentos de la administración del fármaco.
Hipoglucemiantes	Metformina	Alimentos en general	Disminución de la biodisponibilidad	-	-	
		Fibra tipo goma guar	Disminución de la biodisponibilidad	-	-	
		Alcohol	Potenciación del efecto hipoglucemante	-	Farmacodinámica	Evitar o realizar un consumo saludable de alcohol.
Glibenclamida		Fibra tipo goma guar	Incremento de la biodisponibilidad	-	-	
		Fibra tipo glucomananano	No efecto	-	-	
	Glipizida	Alcohol	Potenciación del efecto hipoglucemante	-	Farmacodinámica	
		Fibra tipo goma guar	No efecto	-	-	
Osteoporosis	Etidronato Alendronato Risedronato Clodronato	Alimentos en general y en especial los ricos en calcio	Disminución de la biodisponibilidad	-	Farmacocinética	Administrar tras el ayuno nocturno y dejar pasar 1/2h antes de la ingesta de alimentos.
Antigotosos	Alopurinol	Alimentos ricos en proteínas	Incremento de la biodisponibilidad	Disminución del aclaramiento renal	Farmacocinética	Evitar la ingesta de alimentos ricos en proteínas junto con la administración del fármaco.

5. Consideraciones finales

En los últimos años hemos asistido al nacimiento o al redescubrimiento de nuevos alimentos funcionales, de nutracéuticos o de componentes bioactivos, que han dado un renovado interés a la teoría hipocrática de que “los alimentos sean tu medicina”. Con la evidencia científica suficiente, estos alimentos o compuestos pueden contribuir a la prevención o incluso el tratamiento coadyuvante de algunos de los problemas de salud más prevalentes de la sociedad actual. Sin embargo, el desarrollo del conocimiento sobre posibles efectos contrarios o antagónicos entre fármacos y dieta, alimentos, y/o componentes alimenticios va mucho más lento.

Se han valorado mucho más los efectos saludables de los componentes bioactivos de los alimentos, complementos o plantas, que no su posible efecto en la respuesta de algunos fármacos, a pesar de que hay bastantes estudios que demuestran que algunos de estos compuestos pueden llegar en algún caso a comprometer su eficacia terapéutica y en otros a provocar la aparición de efectos tóxicos. Cuando se aconsejan alimentos o dietas ricas en componentes bioactivos para la causa que sea, habría que pensar no sólo en el efecto positivo que se espera alcanzar, sino que en el caso de que los destinatarios fueran personas en tratamiento con fármacos, debería hacerse un balance riesgo/beneficio y aconsejar sólo cuando la balanza se incline del lado del beneficio.

Al igual que en el ámbito de la alimentación ya está asumido el concepto de alimentación o nutrición personalizada, el futuro de la atención farmacéutica y de los consejos nutricionales a personas con tratamientos farmacológicos camina hacia la atención personalizada. Para ello, uno de los temas que habrá que contemplar es que la alimentación (tipo y momento de hacerla en relación a la administración del fármaco) puede influir en la respuesta terapéutica. No está seguramente muy lejos el momento en que la posología de los medicamentos tenga que contemplar no sólo el estado nutricional del paciente, sino también su edad, sus hábitos alimentarios, si es o no fumador o bebedor habitual de alcohol, el entorno rural o urbano en el que viva, etc.

6. Bibliografía

1. Vidal MC. “Las interacciones entre alimentos y fármacos: ¿una asignatura pendiente?”. *Boletín Informativo de la Sociedad Española de Nutrición (SEN)*. N. 90, julio 2016.
2. Mariné A, Codony R, Godia O, Montoro JB, Vidal MC. *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, director). Madrid, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1993.
4. Blackwell B, Marley E, Price J, Taylor D. “Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuff”. *Br J Psychiatry* 1967; 113:349-365.
5. Roe DA, Colin Campbell T (eds). *Drugs and nutrients. The interactive effects: XI-XIV*. New York: Marcel Dekker, 1984.
6. McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ (eds). *Handbook of food-drug interactions*. Boca Ratón (Florida-USA), CRC Press; 2003.
7. Roe DA. “Diet, nutrition and drug reactions”, dins *Modern Nutrition in Health and Disease* (Shils ME, Olson JA, Shike M). Philadelphia, Lea & Feiger, 1994.
8. Vidal MC y Bosch-Fusté, J. “Interacciones entre alimentos y medicamentos”, dins *Manual práctico de nutrición y salud* (Carballo-Azcona, A y Martínez-Roldán, C, coordinadores). Kátedra Kellogg's, pp. 154-182 (2012).
9. Montoro JB, Salgado A (coordinadores). *Interacciones fármacos-alimentos*. Barcelona: Novartis, Rubes Editorial; 1999.
10. Mataix J, Matas A. “Medicamentos xenobióticos y detoxificación. Interacciones de medicamentos con alimentos y alcohol”, dins *Nu-*

trición y alimentación 1. Nutrientes y alimentos. (Mataix J, ed.). Barcelona, Océano/ Ergon, 2009.

11. Boullata, JI I Armenti, VT. *Handbook of drug-nutrient interactions.* 2a edició. Nova York (USA), Editorial Humana Press, 2010.
12. Schmidt LE, Dalhoff K. “Food-drug interactions” *Drugs* 2002; 62 (10): 1481–1502.
13. Singh BN. “Effects of food on clinical pharmacokinetics”. *Drug Disposition* 1999; 37(3): 213-255.
14. Tuneu L. “Interacción de fármacos-nutrientes”, dins *Nutrición y Dietética Clínica.* (Salas-Salvadó, ed.) Barcelona, Elsevier, 2008.
15. Baraza JC. “Aspectos fundamentales e interés clínico de las interacciones entre los alimentos o nutrientes y fármacos” *Nutrición Clínica* 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). Madrid, Acción Médica, 2005; 407-563.
17. Ciraulo DA, Barnhill JG, Jaffe JH. “Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine in alcoholics and normal volunteers”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1988; 43: 509-518.
18. Light K, Hakkak, R. (2003). “Alcohol and Nutrition”, *Handbook of Food-Drug Interactions.* (McCabe; Frankel; Wolfe, eds.) Boca Ratón (Florida-USA), CRC Press (págs. 167-185).
19. 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.
20. Schaffer SD, Yoon S, Zadezensky I. “A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications”. *J Clin Nurs.* 2009; 18: 1533-1540.

21. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. “The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine”. *Eur J Clin Pharm.* 2006; 62: 1049-1053.
22. Veciana-Nogués MT, Vidal Carou MC. “Dieta baja en histamina. Capítulo 45”, *Nutrición y Dietética Clínica*. (Salas-Salvadó, ed.). Barcelona, Elsevier, 2008. (pp: 443-448).
23. Carrillo JA, Benitez J. “Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications”. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39(2): 127-153.
24. Hu Z i col. “Herb-drug Interactions: A Literature Review”. *Drugs* 2005; 65(9): 1239-1282.

3. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIENTE. EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL

Irene Bretón Lesmes, Pilar García Peris.

1. Introducción

Hoy en día se están estrechando las barreras entre la nutrición y la farmacología. Por un lado, hay un mayor conocimiento sobre las propiedades de algunos nutrientes utilizados a dosis farmacológica, en base a determinadas propiedades, como la función antioxidante. Los fármacos comparten mecanismos fisiológicos con los nutrientes, en cuanto a la absorción, metabolismo y eliminación. No es de extrañar, por lo tanto, el interés creciente que existe sobre el conocimiento de las interacciones fármaco-nutriente ^(1, 2, 3).

El concepto interacción fármaco-nutriente incluye dos vertientes:

- Cómo afectan los nutrientes a la acción terapéutica y efectos adversos de los fármacos
- Cómo afectan los fármacos a la homeostasis de los nutrientes.

A lo largo de este tema, se desarrollará este segundo punto: el efecto de los fármacos sobre el estado nutricional, prestando una especial atención a los aspectos clínicos de estas interacciones.

2. Efecto de los fármacos sobre el estado nutricional

La desnutrición y la deficiencia de micronutrientes son situaciones clínicas frecuentes en nuestro medio. La desnutrición se puede definir como el estado patológico que resulta del déficit, absoluto o relativo, de uno o más nutrientes esenciales, y condiciona un aumento de mortalidad y morbilidad de la persona que la padece.

La desnutrición puede ser consecuencia de una disminución de la ingesta, debido a anorexia, problemas socioeconómicos etc., mal digestión y malabsorción, aumento de los requerimientos, aumento de las pérdidas o problemas metabólicos (tabla 1).

Tabla 1. Causas de desnutrición

- Disminución de la ingesta
 - Anorexia
 - Problemas socioeconómicos
 - Problemas psiquiátricos (depresivo, anorexia nerviosa)
- Maldigestión y malabsorción
 - Enfermedades digestivas
 - Resección intestinal
- Aumento de los requerimientos
 - Infancia
 - Embarazo y lactancia
 - Ancianos
- Aumento de las pérdidas
 - Vómitos
 - Pérdidas por sondas u ostomías
 - Aumento de pérdidas renales
 - Otros: diálisis
- Alteraciones metabólicas
 - Diabetes, enfermedad hepática o renal
 - Enfermedades metabólicas hereditarias

La desnutrición asociada a la enfermedad es especialmente frecuente en nuestro medio, debido en parte al envejecimiento de la población y a la cronificación de muchas enfermedades. Además de los mecanismos previamente descritos, la propia enfermedad o su tratamiento aumentan el riesgo nutricional.

El diagnóstico de la desnutrición no es sencillo, ya que no hay ningún dato clínico o analítico que sea característico. Por otro lado, no es sen-

cillo diferenciar las consecuencias de la desnutrición de las que origina la propia enfermedad.

La deficiencia de micronutrientes es especialmente frecuente en los países en vías de desarrollo, pero no es algo excepcional en nuestro medio. En este caso, se favorece por determinadas circunstancias, como son una dieta inapropiada, determinadas situaciones fisiológicas (infancia, adolescencia, embarazo y lactancia, vejez) o patológicas e interacción con los fármacos.

No es sencillo diagnosticar la deficiencia clínica de micronutrientes. Los niveles plasmáticos no siempre son indicativos de la situación nutricional, ya que puede existir déficit intracelular. El contenido en células o tejidos puede facilitar el diagnóstico en algunos casos. Los test dinámicos *in vivo* (como la coagulación en el caso de la vitamina K o el test de fragilidad capilar para la vitamina C) o *in vitro* (actividad del enzima transacetolasa para la tiamina) pueden ser útiles en algunos casos.

El tratamiento farmacológico es una causa frecuente de desnutrición y de déficit de micronutrientes. Los fármacos comparten mecanismos de digestión y absorción, vías metabólicas y de eliminación con los nutrientes. Como consecuencia de estas interacciones, o como consecuencia de su mecanismo de acción o sus efectos adversos, son capaces de modificar el estado nutricional o favorecer la deficiencia de determinados micronutrientes^(4,5).

Es necesario tener en cuenta, en cualquier caso, que en muchas ocasiones la interacción fármaco nutriente describe una interacción a nivel bioquímico, pero puede no tener necesariamente una traducción clínica. Por este motivo, resulta fundamental identificar los factores de riesgo de que se desarrolle una interacción clínicamente significativa (tabla 2). A lo largo de este capítulo se describirán y se definirá la importancia de estos factores de riesgo, que podemos resumir de esta manera:

Tabla 2. Factores que predisponen al desarrollo de interacción fármaco nutriente

Relacionados con el paciente

- Edad extrema (niños, ancianos)

- Sexo
- Factores genéticos
- Estado nutricional (desnutrición, obesidad)
- Características de la dieta (energía y nutrientes esenciales)
- Situación metabólica (hiperglucemia, hipertrigliceridemia)
- Función de órganos (riñón, hígado)
- Estado de salud, polipatología
- Infección/estrés
- Consumo de alcohol, tabaco o drogas
- Consumo de suplementos o productos de herbolario

Relacionados con el medicamento

- Forma farmacéutica (líquida, comprimidos, liberación controlada)
- Modificación de la forma farmacéutica (Ej triturado)
- Vía de administración (oral/intravenosa)
- Dosis
- Duración
- Características farmacocinéticas (absorción, distribución metabolismo excreción)
- Características farmacodinámicas (efecto fisiológico)
- Margen terapéutico
- Polimedicación

Relacionados con el nutriente

- Propiedades físico químicas (estructura, hidro y liposolubilidad etc)
- Características relacionadas con la digestión absorción, biotransformación y metabolismo, almacenamiento y excreción.
- Efectos fisiológicos
- Desnutrición, ingesta insuficiente o marginal de algún nutriente. Las personas que presentan desnutrición o que siguen una pauta de alimentación desequilibrada poseen un mayor riesgo de desarrollar una interacción clínicamente significativa. A modo de ejemplo: los problemas socioeconómicos, las dietas aberrantes, la depresión o la desnutrición asociada a la enfermedad.
- Edades extremas de la vida. En los niños, las interacciones fármacos nutriente y el posible efecto deletéreo sobre el estado nutricional

onal son especialmente relevantes, ya que pueden condicionar un efecto teratogénico, o una alteración en el crecimiento y desarrollo con consecuencias adversas a largo plazo. En los ancianos, son frecuentes las interacciones fármaco-nutriente, ya que con frecuencia concurren varios factores: suelen consumir un elevado número de medicamentos, por prescripción o por automedicación, la capacidad de absorción, metabolismo o eliminación puede estar alterada, existe una disminución de la reserva funcional y presentan con frecuencia alteración del estado nutricional.

- Aumento de los requerimientos: fisiológicos (infancia y adolescencia embarazo, lactancia) o patológicos (infección crónica, enfermedad inflamatoria intestinal).
- Determinadas patologías, especialmente aquellas que se asocian con un mayor riesgo nutricional. A modo de ejemplo, patologías digestivas, renales, o la ingesta de alcohol.
- Tratamiento con varios medicamentos.
- Tratamiento farmacológico de manera prolongada o a una dosis elevada.

3. Mecanismos de la interacción fármaco-nutrientes

Son muchos los mecanismos que participan en la interacción entre los fármacos y los nutrientes. A continuación describimos los más importantes.

Disminución de la ingesta

Muchos fármacos pueden producir anorexia y disminución de la ingesta de macro y micronutrientes⁽⁶⁾. El balance de energía y nutrientes en el ser humano está finamente regulado, y constituye un sistema homeostático que permite la supervivencia en situaciones adversas. La regulación de este sistema se realiza en el sistema nervioso central, fundamentalmente en el hipotálamo, donde recibe la influencia de determinados sistemas neuronales complejos: de catecolaminas, dopamina, serotonina o endorfinas, fundamentalmente. Son muchos los fármacos que actúan en estas vías, y pueden producir cambios en la ingesta que condicen aumento

o ganancia ponderal. A modo de ejemplo, fármacos que se utilizan en la depresión y otras enfermedades psiquiátricas, epilepsia etc.

El sistema homeostático que regula el balance energético recibe señales aferentes que informan de la ingesta, digestión y absorción y metabolismo de los nutrientes. Los fármacos que modifican estas funciones pueden disminuir la ingesta. A modo de ejemplo, los fármacos que retrasan el vaciamiento gástrico, con efecto anticolinérgico etc.

Por último, se puede producir una disminución secundaria de la ingesta, con medicamentos que dan lugar a náuseas, vómitos u otros síntomas digestivos o estomatitis (tabla 3). La sequedad de boca es un efecto adverso muy frecuente (tabla 4). Las alteraciones del gusto secundarias al tratamiento farmacológico no son infrecuentes y a menudo pasan inadvertidas⁽⁷⁾. Pueden condicionar la elección de los alimentos y favorecer la deficiencia de macro y micronutrientes. A modo de ejemplo, fármacos tan comunes como las benzodiacepinas, captoperil y otros IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), fibratos, litio, metimazol, penicilina, propranolol e incluso vitaminas. Los fármacos nefrotóxicos o hepatotóxicos pueden favorecer la desnutrición.

Tabla 3. Fármacos que inducen efectos digestivos

- Náuseas y vómitos
 - A nivel periférico
 - Citostáticos, potasio, hierro, antibióticos
 - A nivel central
 - Citotóxicos, anestésicos, opiáceos, nicotina, levodopa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- Disminución de la motilidad gastrointestinal
 - Efecto anticolinérgico
 - Antidepresivos tricíclicos
 - Oxibutinina
 - Opiáceos y derivados
 - Morfina, codeina, ondansetron
- Diarrea
 - Eritromicina, domperidona, metroclopramidal, antibióticos de amplio espectro, inhibidores de la bomba de protones, antiretrovirales, sales de magnesio, hierro, litio, acarbosa, metformina, colchicina, antivirus, antineoplásicos

Tabla 4. Fármacos que producen sequedad de boca

- Fármacos que producen alteraciones hidroelectrolíticas
 - Diuréticos
- Fármacos anticolinérgicos
 - Antieméticos/ antivertiginosos
 - Antiparkinsonianos
 - Antiespasmódicos
 - Ciclopléjicos
- Otros fármacos con efecto anticolinérgico
 - Antiarrítmicos
- Disopiramida
 - Antihipertensivos
- Clonidina, metropolol, calcioantagonistas
 - Antidepresivos
 - Antipsicóticos
 - IMAOs
- Otros
 - Agentes antineoplásicos

Alteración de la síntesis

Se trata de un mecanismo especialmente relevante en el caso de los micronutrientes.

Algunas vitaminas se sintetizan por las bacterias del tracto gastrointestinal, como la vitamina K o la biotina. La modificación de la microbiota como consecuencia de la utilización de antibióticos de amplio espectro puede disminuir la síntesis de estas vitaminas.

Por otro lado, la síntesis endógena de la vitamina D por la acción de la luz solar se puede disminuir con la utilización de derivados del ácido para-amino-benzoico (PABA).

Alteración en la digestión i absorción

Los nutrientes y los fármacos comparten mecanismos de digestión y absorción, por lo que es frecuente que se puedan producir interacciones a este nivel (tablas 5 y 6).

Tabla 5. Interacción fármaco-nutriente: Malabsorción I

Interacción intraluminal entre el fármaco y el nutriente	Solubilización aceite mineral Quelación tetraciclinas Precipitación antiácidos	Vitaminas liposolubles calcio, magnesio, fosfato
Alteración de los mecanismos de absorción del nutriente	Biguanidas	Vitamina B ₁₂ , folato
Enteropatía inducida por fármacos	Neomicina Colchicina Antineoplásicos	Malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles. Malabsorción de lactosa, vitamina B ₁₂ , electrolitos.

Tabla 6. Interacción fármaco-nutriente: Malabsorción II

Alteración de la fisiología del tracto digestivo	Aceleración del tránsito laxantes procinéticos	Malabsorción de vitaminas liposolubles, calcio, electrolitos
	Modificación del pH antiH ₂ antiprotones, antiácidos	Malabsorción de hierro, calcio, folato, vitamina B ₁₂ , tiamina
	Alteración de la función pancreática neomicina, orlistat	Malabsorción de grasas, vitaminas liposolubles y calcio
	Alteración de las sales biliares colestiramina	Malabsorción de grasas, vitaminas liposolubles y calcio
	Alteración de la flora antibióticos	↓prod. vit K y biotina Diarrea, intolerancia a la lactosa

Otros fármacos modifican algunas condiciones de la fisiología del tránsito gastrointestinal, necesarias para una correcta digestión y absorción de los nutrientes. A modo de ejemplo, la modificación del pH gástrico puede disminuir la absorción de algunos nutrientes, como el hierro, la vitamina B₁₂.

Alteración en el metabolismo

Los fármacos pueden modificar el metabolismo de los macro y micronutrientes, como se describirá posteriormente. En el caso de los micronutrientes, los inductores enzimáticos (como la rifampicina, fenobarbital) pueden acelerar el catabolismo de algunas vitaminas y dar lugar a formas inactivas. Otros fármacos pueden inhibir la producción de las formas activas de ciertas vitaminas (por ejemplo, inhibición del enzima *dihidrofolato reductasa*).

El término “antinutriente” se refiere a aquellas sustancias que poseen una estructura similar al nutriente con el que interaccionan, de manera que afectan directamente su metabolismo. Pueden inhibir el enzima activador del micronutriente, aumentar la forma inactiva o formar un complejo con la forma activa. Los antinutrientes más relevantes son los siguientes:

- Antinutrientes del folato: metrotexato, pirimetamina, triamtirene, sulfasalacina, trimetripim
- Antinutrientes de la piridoxina: Isoniacida, cicloserina, L-dopa
- Antinutrientes de la vitamina K: dicumarínicos

Aumento o descenso de la eliminación

Algunos fármacos pueden modificar la eliminación urinaria de los nutrientes (tabla 7). Estas interacciones no son bien reconocidas en la práctica clínica y pueden dar lugar a complicaciones graves.

Tabla 7. Interacción Fármaco-Nutriente: Aumento de la eliminación

Mecanismo	Fármaco	Nutriente afectado
Riñón	Diuréticos tiacidas furosemida ahorradores de K Mineralocorticoides Gentamicina Cisplatino Anfotericina	Na, K, Mg, Zn, (\downarrow elim. Ca) Na, K, Mg Zn, Ca, tiamina Na, Mg, Zn, \uparrow K, \downarrow Na K, Mg K, Mg K, Mg
Intestino	Aspirina AINEs	Fe

4. Interacciones de los fármacos con los macronutrientes

Hidratos de carbono, grasas y proteínas pueden ver afectada su digestión, absorción y metabolismo por el tratamiento farmacológico. En algunos casos, esta interacción puede alterar el estado nutricional; en otros dará lugar a alteraciones como hipo o hiperglucemia o dislipemia.

Hidratos de carbono

En el caso de los hidratos de carbono, la actividad disacaridasa de los enzimas del borde en cepillo de los enterocitos se puede alterar por cualquier fármaco que produzca diarrea o lesión de la mucosa intestinal, como son la colchicina, antineoplásicos, antibióticos de amplio espectro, etc. La intolerancia a la lactosa es la consecuencia clínica más común. Otros fármacos, como la acarbosa, inhiben la *alfa-glicosidasa* y retrasan la digestión y absorción de los hidratos de carbono complejos, como los almidones. En condiciones normales, no es frecuente que la acarbosa produzca una malabsorción de los hidratos de carbono que de lugar a pérdida de peso y malabsorción, pero esta complicación es posible en pacientes con patología digestiva.

Son muchos los fármacos que pueden afectar la homeostasis de la glucosa y dar lugar a hipo o a hiperglucemia (tabla 8). En otras ocasiones, se pueden producir interacciones con los fármacos hipoglucemiantes, especialmente sulfonilureas.

Tabla 8. Fármacos que modifican la homeostasis de la glucosa

- Favorecen la hipoglucemia
 - Aumentan la liberación de insulina
 - Salicilatos, antagonistas alfa, pentamidina
 - Favorecen la acción periférica de la insulina
 - Salicilatos, inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina, fibratos
- Favorecen la hiperglucemia
 - Disminuyen la liberación de insulina
 - Diuréticos, beta-bloqueantes, fenitoína, depleción de potasio
 - Antagonizan la acción periférica de la insulina
 - Corticoides, beta-bloqueantes, tiacidas

Grasas

El mecanismo de digestión y absorción de grasas es complejo y se puede modificar por la acción de algunos fármacos, actuando fundamentalmente por dos mecanismos:

- Inhibición de la lipasa y daño de la mucosa: neomicina, colchicina, antineoplásicos
- A nivel de las sales biliares: colestiramina, fibratos, aceite mineral.

La relevancia clínica de estas interacciones aumenta en pacientes con patología digestiva o en ancianos.

También el metabolismo de las lipoproteínas se puede modificar por el efecto de los fármacos. La tabla 9 recoge algunas de estas interacciones. Los cambios en HDLc y LDLc pueden favorecer el riesgo de enfermedad cardiovascular. En los casos graves, la hipertrigliceridemia (> 1000 mg/dl) puede dar lugar a pancreatitis aguda ⁽⁸⁾.

Tabla 9. Efecto de los fármacos sobre el metabolismo de las lipoproteínas

Fármaco	Efecto sobre las lipoproteínas
Diuréticos	Aumentan LDLC y disminuyen HDLC
Betablockantes	Aumentan VLDL y disminuyen HDLC
Estrógenos	Aumentan VLDL y HDLC
Corticoides	Aumentan VLDL y LDLC
Esteroides anabólicos	Reducen HDLC
Retinoides	Aumentan VLDL
Fenitoína	Aumentan HDLC
Ciclosporina	Aumentan LDLC y HDLC
Antipsicóticos atípicos	Aumentan VLDC

Proteínas

La digestión de las proteínas y la absorción de los aminoácidos se pueden afectar como consecuencia de los fármacos que alteran el pH gástrico o inducen daño de la mucosa intestinal.

Otros fármacos modifican el metabolismo proteico, bien por disminución de la síntesis proteica (tetraciclinas, antineoplásicos) o por aumento del catabolismo. Los corticoides inducen un aumento de la gluconeogénesis hepática y un aumento de la proteólisis muscular.

4. Interacciones de los fármacos con los micronutrientes

Vitaminas liposolubles

El estado nutricional de las vitaminas liposolubles se puede afectar por todos aquellos fármacos que originen daño intestinal o diarrea. Cuando se induce malabsorción de grasas, la esteatorrea favorece la malabsorción de vitaminas liposolubles. Como ejemplos de este tipo de interacción se describen los siguientes:

- Laxantes, aceite mineral, que puede solubilizar las vitaminas e impedir su absorción.
- Colchicina, que ocasiona lesión de la mucosa intestinal.

- Colestiramina, que produce depleción de sales biliares y puede dar lugar a malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles.

En el caso de la vitamina K, es necesario recordar que, además del efecto antinutriente de los dicumarínicos (que constituye su efecto terapéutico), los fármacos que modifican la microbiota intestinal, aunque no den lugar a diarrea o esteatorrea, pueden disminuir la síntesis endógena de esta vitamina. Los antibióticos, los salicilatos y la utilización de dosis elevadas de vitaminas A y E también pueden interaccionar con esta vitamina.

En cuanto a la vitamina D, vitamina que favorece la absorción de calcio y fósforo y la mineralización y ejerce efectos inmunomodulares, entre otras funciones, es necesario tener en cuenta la elevada prevalencia de insuficiencia o deficiencia de este nutriente en la población general, especialmente en ancianos. Además de los fármacos que producen malabsorción intestinal, los glucocorticoides, la rifampicina o el fenobarbital pueden aumentar su catabolismo. De hecho, el tratamiento de la intoxicación por vitamina D incluye la utilización de corticoides. El tratamiento con isoniacida puede disminuir la forma activa de esta vitamina. En los pacientes de edad avanzada, se ha observado que la polimedición aumenta el riesgo de deficiencia de vitamina D^(9,10).

Vitaminas hidrosolubles

La vitamina C participa en diferentes funciones, entre las que destacan la producción del colágeno o de neurotransmisores. La interacción más relevante se produce con los anti-inflamatorios no esteroideos⁽¹¹⁾. Por otro lado, la administración de dosis elevadas de vitamina C (por ejemplo, para el tratamiento sintomático del resfriado común) puede interaccionar con otros nutrientes, como la vitamina B₁₂, que disminuye su absorción o el hierro ferroso, que la aumenta.

La tiamina es una vitamina que participa en el metabolismo de los hidratos de carbono y se pierde de forma llamativa en la preparación de los alimentos. Su deficiencia produce el beriberi, que tiene diferentes formas clínicas. Los alcohólicos, las enfermedades que cursan con vómitos (incluyendo la hiperemesis gravídica) o las personas con desnutrición son especialmente susceptibles. La absorción de la tiamina interacciona de manera significativa con el alcohol. Los diuréticos aumentan la eli-

minación urinaria de esta vitamina⁽¹²⁾. Teniendo en cuenta que uno de los síntomas del beriberi es la insuficiencia cardiaca, este hecho tiene especial relevancia clínica⁽¹³⁾. No se conoce bien la incidencia de déficit de tiamina entre las personas que utilizan diuréticos. Se ha descrito interacción con fármacos hipoglucemiantes que favorecen la utilización metabólica de la glucosa, en los que participa un mecanismo similar al del síndrome de realimentación.

La riboflavina puede interaccionar con fármacos que disminuyen la conversión a su forma activa, como la clorpromacina, imipramina, amitriptilina o quinacrina.

La piridoxina es una vitamina que se encuentra distribuida en un gran número de alimentos. No es frecuente, por lo tanto, que ocurra una deficiencia clínica por una ingesta inadecuada. Sin embargo, la interacción con los fármacos es muy frecuente, bien por malabsorción o por un mecanismo antinutriente: isoniacida, hidracida, penicilamina L-Dopa, cicloserina o anticonceptivos orales. La niacina se puede formar de manera endógena a partir del triptófano, por medio de una vía metabólica en la que participa la piridoxina. Por tanto, es frecuente que se asocien los déficits de ambas vitaminas.

Los antibióticos de amplio espectro o los antiepilepticos pueden interaccionar con la biotina.

El déficit de ácido fólico es muy prevalente en la población y en su patogenia pueden intervenir la interacción fármaco-nutriente. Los mecanismos más importantes son:

- Una ingesta inadecuada, asociada a los fármacos que producen disgeusia o sequedad de boca.
- Malabsorción, por anticonvulsivantes, barbitúricos, etanol, sulfasalicina, trimetropin, pirimetamina, metformina o colestiramina.
- Bloqueo metabólico, por inhibición del enzima dihidrofolato reduc-tasa: metotrexato, pirimetamina, triamtirene, pentamindina.

La vitamina B₁₂ es un nutriente cuya deficiencia es especialmente frecuente en ancianos o en personas con patología digestiva, incluyendo la cirugía. En este caso, la interacción con los fármacos se produce fun-

damentalmente por alteración de la absorción, siendo los fármacos más comúnmente implicados los inhibidores de la secreción ácida gástrica, colchicina, metformina, o preparados de potasio.

Minerales y oligoelementos

Las interacciones de los fármacos con los minerales y oligoelementos son especialmente relevantes y muy frecuentes en la práctica clínica habitual.

En el caso del sodio, la hiponatremia, los diuréticos y los inhibidores de recaptación de serotonina son los agentes que inducen hiponatremia con mayor frecuencia. En el caso de los inhibidores de recaptacion de la serotonina, el mecanismo propuesto es un aumento de la secreción de hormona antidiurética⁽¹⁴⁾. Los mineralcorticoides, la hidralacina o el diazóxido pueden inducir hipernatremia.

La interacción de los fármacos con el potasio es muy frecuente. La hipertotasemia se puede producir cuando se utilizan fármacos que aportan potasio, que favorecen el paso del potasio al espacio extracelular (bloqueantes beta-adrenérgicos, alfa antagonistas, fármacos que alteran la liberación de insulina, fármacos que despolarizan la célula, como digoxina o succinil-colina o fármacos que originan necrosis celular. Otros fármacos interfieren la eliminación urinaria de potasio (fármacos que originan fallo renal o que interaccionan con la aldosterona).

La hipototasemia secundaria a fármacos puede, a su vez, ser debida a un aumento de las pérdidas digestivas, cuando existen vómitos o diarrea, pérdidas urinarias (diuréticos, antibióticos, anfotericina, ciclosporina) o fármacos que favorecen el paso del potasio al espacio intracelular (insulina, agonistas beta-adrenérgicos)⁽¹⁵⁾.

La deficiencia de calcio inducida por fármacos puede ser secundaria a deficiencia de vitamina D, alteraciones en la absorción (corticoides, laxantes, fosfato, colestiramina) o alteraciones en la eliminación. En este caso, hay que tener en cuenta que las tiacidas disminuyen y los diuréticos de asa, como la furosemida, aumentan la eliminación urinaria de calcio.

En el caso del fósforo, la interacción fármaco-nutriente de los antiáci-

dos, como el hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio, se ha utilizado como mecanismo terapéutico para el tratamiento de la hiperfosfatemia de la insuficiencia renal. La utilización de estos fármacos de manera no controlada puede producir hipofosfatemia y osteomalacia, especialmente en los niños (16). Los diuréticos y el alcohol aumentan la eliminación urinaria de fosfato.”

La deficiencia de magnesio es relativamente común en la práctica clínica. Su diagnóstico no es sencillo, ya que los niveles plasmáticos se pueden mantener en valores normales. El metabolismo del magnesio se afecta por numerosos fármacos, bien por alteración en la absorción (tetraciclinas, omeprazol etc.) o por aumento de la eliminación (diuréticos, etanol, cisplatino aminoglicósidos, anfotericina etc.)⁽¹⁷⁾.

La absorción de hierro puede disminuir como consecuencia de la utilización de algunos fármacos, como los inhibidores de la secreción ácida gástrica⁽¹⁸⁾ o algunos minerales u oligoelementos, como el fósforo, calcio o zinc⁽¹⁹⁾. El hierro, a su vez, puede disminuir la absorción intestinal de zinc.

6. Interacciones fármaco-nutrientes más relevantes en la práctica clínica

Antiácidos, inhibidores de la secreción acida gástrica

Los antiácidos y los inhibidores de la secreción ácida gástrica se utilizan con mucha frecuencia, con una elevada tasa de prescripción y utilización inapropiada, y pueden dar lugar a interacciones y deficiencia de micronutrientes⁽²⁰⁾. Casi la mitad de los ancianos reciben estos fármacos⁽²¹⁾. El aumento de pH gástrico puede producir malabsorción de hierro⁽²²⁾, vitamina B₁₂⁽²³⁾, vitamina C, folato, magnesio y fosfato, fundamentalmente. La importancia clínica de estas interacciones depende de la situación clínica de cada paciente.

En el caso de la vitamina B₁₂, es necesario un pH gástrico ácido para la liberación de las proteínas de la dieta y la formación del complejo con la proteína R. Por otro lado, los cambios en el pH yeyunal pueden favorecer el sobrecrecimiento bacteriano, que induce también deficiencia de esta vitamina. Los estudios sobre la relevancia clínica de esta interac-

ción no son concluyentes. Las personas mayores, la infección por *Helicobacter pilorii*⁽²⁴⁾ o factores genéticos, como algunos polimorfismos del citocromo P450⁽²⁵⁾, pueden favorecer esta deficiencia.

Los paciente con infección por *Helicobacter pilorii* y tratamiento con inhibidores de la bomba de protones presentan un descenso precoz de los niveles de vitamina C⁽²⁶⁾. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones también disminuye la absorción de hierro férrico, que es la forma principal de hierro en la dieta⁽²⁷⁾.

Diuréticos

Los diuréticos de asa y las tiacidas aumentan la eliminación urinaria de potasio, magnesio, zinc y vitaminas hidrosolubles. Se estima que la mitad de los pacientes que desarrollan una deficiencia de potasio pueden presentar además déficit de magnesio, situación que está claramente infradiagnosticada en la práctica clínica. El caso de la tiamina merece una consideración especial (figura 1). Se han publicado varios estudios que describen esta interacción⁽²⁸⁻³¹⁾. La deficiencia de tiamina parece ser más relevante en pacientes de mayor edad o que realizan una ingesta insuficiente.

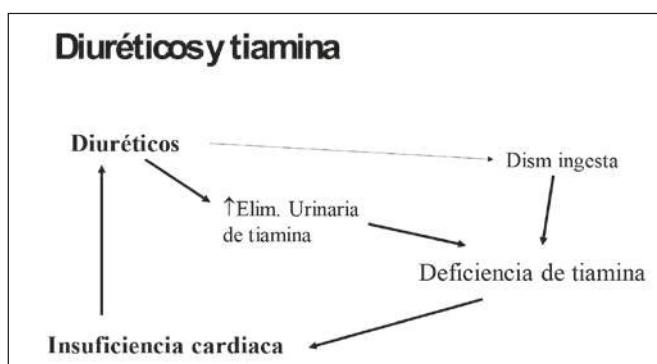


Figura 1. *Diuréticos y tiamina*

Inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona

Este grupo de fármacos se utiliza de manera muy frecuente en la práctica clínica y puede dar lugar a interacciones que son poco reconocidas. No es infrecuente que den lugar a una alteración del gusto, especialmente del sabor amargo. Este hecho se ha puesto en relación con un aumento

de la eliminación urinaria de zinc, con descenso del zinc intracelular⁽³²⁾. Los mecanismos no están del todo claros. Se ha propuesto una suplementación con 25 mg/día en los casos sintomáticos⁽³³⁾.

Anticonvulsivantes

Este grupo de fármacos inducen con frecuencia aumento o disminución de peso y pueden interaccionar con los micronutrientes, especialmente el folato, la biotina, el zinc y la vitamina D.

La fenitoína y el fenobarbital pueden producir hipocalcemia, raquitismo y osteomalacia⁽³⁴⁾. Pueden interferir con la hidroxilación hepática de la vitamina D, inhibir la síntesis de la proteína ligadora del calcio y presentar un efecto directo sobre el hueso.

Se ha descrito anemia megaloblástica en un pequeño porcentaje de los pacientes tratados con anticonvulsivantes, así como un descenso de los niveles plasmáticos y eritrocitarios de folato⁽³⁵⁾. La fenitoína y el fenobarbital pueden alterar la incorporación del folato a los precursores eritroides.

Se ha descrito déficit de biotina⁽³⁶⁾, que produce anemia y ataxia, asociado a carbamacepina y primidona, por inhibición del transporte intestinal.

Metformina

La metformina puede disminuir la absorción de vitamina B₁₂ y aumento de la homocisteína, situación que se produce hasta en el 10-30% de los pacientes tratados⁽³⁷⁾. Entre los mecanismos responsables de esta interacción se han descrito alteraciones en la motilidad intestinal, sobrecrecimiento bacteriano e inhibición competitiva de la captación. La suplementación con calcio puede revertir este efecto⁽³⁸⁾. Se han descrito casos de anemia megaloblástica⁽³⁹⁾ y de neuropatía periférica⁽⁴⁰⁾.

7. Déficit nutricional y fármacos

Efecto del estado nutricional

Los pacientes con desnutrición presentan una serie de alteraciones en órganos y aparatos que modifican la biodisponibilidad y el efecto terapéutico de los fármacos, y un aumento del riesgo de desarrollar efectos secundarios, entre ellos, alteraciones nutricionales.

En el caso de la obesidad, existen también cambios en la biodisponibilidad y el efecto terapéutico de los fármacos. No es frecuente que exista disminución en la absorción o el metabolismo de los fármacos en los pacientes con obesidad. El aumento de ácidos grasos libres puede desplazar algunos fármacos de su unión con la albúmina. Sin embargo, el problema que, desde el punto de vista clínico, presentan las personas con obesidad es la dificultad en el cálculo de la dosis, debido a la variabilidad de la composición corporal en estos pacientes, en cuanto al porcentaje de masa grasa y magra. Este hecho puede aumentar los efectos secundarios y el riesgo nutricional debido a los medicamentos.

Efecto de algunas patologías

La relación entre los fármacos y el estado nutricional se ve modificada por la presencia de algunas enfermedades, de un modo bidireccional.

Por un lado, estas patologías aumentan el riesgo de desnutrición y déficit de micronutrientes. Por otro lado, se pueden producir alteraciones en la biodisponibilidad o el efecto de los fármacos, aumentando el riesgo de efectos secundarios (figura 2).

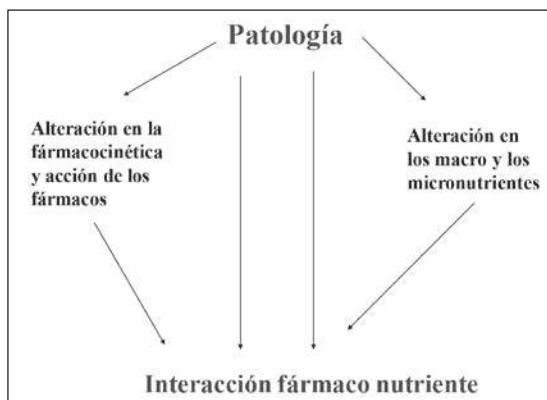


Figura 2. *Interacción fármaco-nutriente: efecto de las patologías*

A continuación se describen algunas de estas interacciones:

- **Diabetes mellitus**

La diabetes mellitus puede aumentar el riesgo de interacción entre los fármacos y los nutrientes:

- Aumenta el riesgo de polimedication, debido al tratamiento de la propia diabetes o de patologías relacionadas (hipertension arterial, dislipemia, infecciones etc)
- En las personas con diabetes existe un mayor riesgo tanto de obesidad como de desnutrición. La diabetes mal controlada favorece la pérdida de peso y de masa muscular. La insulina y otros tratamientos hipoglucemiantes, como las sulfonilureas, inducen ganancia ponderal.
- La gastroparesia, frecuente en los pacientes con diabetes de larga evolución, favorece la interacción entre los fármacos y los nutrientes en el tracto digestivo.
- La nefropatía diabética altera la eliminación renal de ciertos fármacos y puede aumentar el riesgo de efectos secundarios.
- La hiperglucemia condiciona un aumento de las pérdidas urinarias de glucosa, minerales y oligoelementos⁽⁴¹⁾, como el potasio, magnesio y zinc, y vitaminas hidrosolubles (tiamina, piridoxina, vitamina C).

• **Enfermedad hepática**

En la enfermedad hepática puede dar lugar a alteraciones en el metabolismo tanto de los fármacos como de los nutrientes, favoreciendo la interacción entre ambos:

- El consumo excesivo de alcohol, causa muy común de enfermedad hepática en nuestro medio, favorece la desnutrición y especialmente las deficiencias de micronutrientes.
- Es frecuente que su tratamiento incluya inhibidores de la secreción ácida gástrica, diuréticos y antibióticos, que son grupos farmacológicos que interaccionan con numerosos micronutrientes.
- La desnutrición energético proteica y el déficit de micronutrientes es muy prevalente. Está condicionado fundamentalmente por un descenso de la ingesta, debido a anorexia, saciedad precoz en casos de ascitis, dietas mal formuladas, malabsorción y alteraciones en el metabolismo intermediario.

- En la enfermedad hepática se modifica el metabolismo hidrocarbonado, lipídico y proteico.
 - En el caso del metabolismo hidrocarbonado, existe tendencia a la hipoglucemia de ayuno, por descenso del contenido hepático de glucógeno. La resistencia insulínica, la intolerancia hidrocarbonada y la diabetes mellitus es frecuente en estos pacientes. Estos pacientes son, por lo tanto, especialmente sensibles al efecto de fármacos que modifican el metabolismo hidrocarbonado.
 - En cuanto a las grasas, existe un descenso en la digestión y absorción, especialmente en las formas colestásicas, de las síntesis de colesterol y apoproteínas.
 - La enfermedad hepática se asocia con un aumento del catabolismo proteico y un descenso de la síntesis de proteínas, especialmente de la albúmina. La hipoalbuminemia aumenta la fracción libre de algunos fármacos y el riesgo de efectos adversos.
- Las deficiencias de micronutrientes son muy frecuentes en los pacientes con cirrosis⁽⁴²⁾. Además de las causas ya descritas (descenso de la ingesta y malabsorción), existe una alteración en la conversión a formas activas (fosforilación de la tiamina, hidroxilación de la vitamina D) o del almacenamiento (folato, riboflavina, piridoxina, B₁₂, vitamina A). Se ha descrito un aumento de la eliminación urinaria de zinc.

• **Enfermedades gastrointestinales**

Los principales factores que favorecen la interacción fármaco nutriente en las enfermedades gastrointestinales son:

- Las alteraciones en el tiempo de tránsito intestinal, que aumenta o disminuye el tiempo de contacto del fármaco con el nutriente.
- Las alteraciones del estado nutricional y la deficiencia de micronutrientes, especialmente frecuentes en estos pacientes.

La malabsorción de cualquier etiología condiciona un aumento del riesgo de deficiencia de micronutrientes, dependiendo de la extensión y la localización de la afectación intestinal o la resección, en su caso. Las

vitaminas hidrosolubles que se afectan en mayor grado son el ácido fólico, especialmente en la patología del intestino proximal, y la vitamina B₁₂, en resección gástrica o patología ileal. También son frecuentes las deficiencias de minerales y oligoelementos. Mención aparte merece la cirugía bariátrica, que se aplica a un número cada vez mayor de pacientes con obesidad. En este caso, son especialmente frecuentes las deficiencias de vitamina B₁₂, hierro y calcio.

• Insuficiencia renal

El riñón participa de manera activa en el metabolismo intermedio. En la enfermedad renal crónica existe un mayor riesgo de hipoglucemia, secundaria a disminución de la gluconeogénesis renal, alteraciones en el metabolismo lipídico, especialmente en el síndrome nefrótico, situación que cursa con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, y aumento del catabolismo proteico. El riñón participa en el metabolismo de la vitamina D, y es necesario para originar la forma biológicamente activa.

La desnutrición energético proteica y el déficit de micronutrientes es frecuente en los pacientes con enfermedad renal. Por otro lado, estas alteraciones metabólicas, unidas a los cambios en la eliminación de algunos fármacos, aumentan el riesgo de que estos pacientes desarrollen efectos secundarios que afecten el estado nutricional. Las técnicas de depuración extrarrenal favorecen la pérdida de micronutrientes, aminoácidos y proteínas.

8. ¿Cómo se puede prevenir el desarrollo de las deficiencias nutricionales inducidas por fármacos? A modo de conclusión.

En los últimos años estamos asistiendo a un desarrollo muy importante de nuevos fármacos y pautas terapéuticas. Para una correcta utilización, que favorezca el beneficio en cada paciente y minimice los riesgos, es necesario emplear una estrategia centrada en el paciente, aplicando los principios recogidos en el acrónico PPPM (*Predictive, Preventive, Personalized Medicine*). Esta estrategia se basa en la utilización de tecnología avanzada (marcadores genómicos, proteómicos, metabolómicos) para predecir el riesgo individual a presentar una determinada patología, permite individualizar el tratamiento.

En el caso concreto de las deficiencias nutricionales inducidas por fármacos, uno de los principales problemas es la falta de concienciación de los profesionales sanitarios sobre este riesgo. También son insuficientes los estudios sobre fármacos concretos y sobre la predisposición individual de cada paciente, más allá de las características clínicas que hemos descrito en esta revisión. La polimedication es la automedicación y la utilización de sin conocimiento del equipo clínico preparados (como productos de herbolario o suplementos) son cada vez más frecuentes.

En este contexto, resulta fundamental fomentar un adecuado conocimiento de este problema por los profesionales sanitarios y elaborar protocolos que permitan identificar a los pacientes que presentan un mayor riesgo de desarrollar deficiencias nutricionales inducidas por fármacos, siempre en el marco de una utilización racional de los medicamentos.

9. Bibliografia

1. Chan LN. “Drug-nutrient interactions”. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37:450-459.
2. Mason P. “Important drug-nutrient interactions”. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69:551-557.
3. Samaras D, Samaras N, Lang PO, Genton L, Frangos E, Pichard C. “Effects of widely used drugs on micronutrients: a story rarely told”. *Nutrition.* 2013; 29:605-610.
4. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. “Drug-micronutrient interactions: food for thought and thought for action”. *EPMA J.* 2016; 12:7:10
5. Genser D. “Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status”. *Ann Nutr Metab.* 2008; 52 Suppl 1:29-32.
6. White R. Symposium 8:“Drugs and nutrition: how side effects can influence nutritional intake”. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69:558-564.
7. Naik BS, Shetty N, Maben EV. “Drug-induced taste disorders”.

8. Yan H, Chen JD, Zheng XY. "Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia". *Psychopharmacology*. Berl, 2013; 229:1-7.
9. Van Orten-Luiten AC, Janse A, Dhonukshe-Rutten RA, Witkamp RF. "Vitamin D deficiency as adverse drug reaction? A cross-sectional study in Dutch geriatric outpatients". *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72:605-614.
10. Sohl E, Van Schoor NM, de Jongh RT, de Vries OJ, Lips P. "The impact of medication on vitamin D status in older individuals". *Eur J Endocrinol*. 2012; 166:477-485.
11. Sandström B. "Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability". *Br J Nutr*. Maig 2001; 85 Suppl 2:S181-185.
12. Sica DA. "Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure". *Congest Heart Fail*. 2007; 13:244-247.
13. Katta N, Balla S, Alpert MA. "Does Long-Term Furosemide Therapy Cause Thiamine Deficiency in Patients with Heart Failure? A Focused Review". *Am J Med*. 2016; 129:753.e7-753.e11.
14. Agrawal NK, Rastogi A, Goyal R, Singh SK. "Sertraline-induced hyponatremia in the elderly". *CJEM*. 2007; 9:415.
15. Kokot F, Hyla-Klekot L. "Drug-induced abnormalities of potassium metabolism". *Pol Arch Med Wewn*. 2008; 118:431-434.
16. Boutsen Y, Devogelaer JP, Malghem J, Noel H, Nagant de Deuxchaisnes. "Antacid-induced osteomalacia C". *Clin Rheumatol*. 1996; 15:75-80.
17. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. "The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis". *PLoS One*. 2014; 9:e112558.

18. Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. "Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia". *South Med J*. 2004; 97:887-889.
19. Arredondo M, Martínez R, Núñez MT, Ruz M, Olivares M. "Inhibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc". *Biol Res*. 2006;39: 95-102.
20. Joshaghani H, Amiriani T, Vaghari G, Besharat S, Molana A, Badeleh M, Roshandel G. "Effects of omeprazole consumption on serum levels of trace elements". *J Trace Elem Med Biol*. 2012; 26:234-237.
21. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. "Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care". *Postgrad Med J* 2007; 83:66–68.
22. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. "Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole". *Am J Ther*. 2012; 19:185-189.
23. Bradford GS, Taylor CT. "Omeprazole and vitamin B12 deficiency". *Ann Pharmacother*. 1999; 33:641-643.
24. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Idstrom JP, Verdu EF, Stolte M, et al. "*Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer". *Gastroenterology* 1996; 110:725–32.
25. Sagar M, Janczewska I, Ljungdahl A, Bertilsson L, Seensalu R. "Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment". *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:453–458.
26. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, McColl K. "*Helicobacter pylori* infection reduces systemic availability of dietary vitamin C". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:233–237.
27. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. "As-

- sociation between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study". *Dig Dis Sci* 2011; 56:2349–2353.
28. Zenuk C, Healey J, Donnelly J, Vaillancourt R, Almalki Y, Smith S. "Thiamine deficiency in congestive heart failure patients receiving long term furosemide therapy". *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10:184-188.
 29. Brady JA, Rock CL, Horneffer MR. "Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure". *J Am Diet Assoc* 1995; 95:541-544.
 30. Hanninen SA, Darling PB, Sole MJ, Barr A, Keith ME. "The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure". *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:354-361.
 31. Suter PM, Vetter W. "Diuretics and vitamin B1: are diuretics a risk factor for thiamin malnutrition?" *Nutr Rev* 2000; 58:319-23.
 32. Golik A, Zaidenstein R, Dishi V, Blatt A, Cohen N, Cotter G, et al. "Effects of captopril and enalapril on zinc metabolism in hypertensive patients". *J Am Coll Nutr* 1998; 17:75–78.
 33. Cohen N, Golik A. "Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure". *Heart Fail Rev* 2006; 11:19–24.
 34. Vestergaard P. "Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy". *Paediatr Drugs* 2015; 17:141-150.
 35. Ni G, Qin J, Fang Z, Chen Y, Chen Z, Zhou J, Zhou L. "Increased homocysteine levels in valproate-treated patients with epilepsy: a meta-analysis". *BMJ Open* 2014; 4(7):e004936
 36. Castro-Gago M, Pérez-Gay L, Gómez-Lado C, Castiñeiras-Ramos DE, Otero-Martínez S, Rodríguez-Segade S. "The influence of valproic acid and carbamazepine treatment on serum biotin and zinc levels and on biotinidase activity". *J Child Neurol* 2011; 26:1522-1524.

37. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, et al. “Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial”. *BMJ* 2010; 340:c2181.
38. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. “Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin”. *Diabetes Care* 2000; 23:1227–1231.
39. Callaghan TS, Hadden DR, Tomkin GH. “Megaloblastic anaemia due to vitamin B12 malabsorption associated with long-term metformin treatment”. *Br Med J* 1980; 280:1214–1215.
40. Bell DS. “Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy”. *South Med J* 2010; 103:265–267.
41. Mwiti Kibiti C, Jide Afolayan A. “The Biochemical Role of Macro and Micro-Minerals in the Management of Diabetes Mellitus and its Associated Complications: A Review”. *Int J Vitam Nutr Res* 2015; 85:88-103.
42. Thomson AD. “Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome”. *Alcohol Suppl* 2000; 35:2-7.

4. INTERACCIONES ENTRE PLANTAS MEDICINALES Y MEDICAMENTOS EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA

M. Carmen Vidal Carou y Mariluz Latorre Moratalla

1. Introducción

Las primeras referencias del uso de plantas con fines curativos se remontan a unos 10.000 años en India, y se dispone de hallazgos que demuestran su uso en el imperio sumerio (3000 a. C.), en papiros egipcios y en tablas mesopotámicas (700 a. C.). En el extremo Oriente, India y China está igualmente documentada una amplia historia del uso de plantas para múltiples enfermedades. También en el Nuevo Mundo, mucho antes de la llegada de los europeos a América, sus habitantes poseían conocimientos del mundo vegetal y de sus aplicaciones terapéuticas. Así, los indios americanos conocían la coca, el aloe, la cáscara sagrada y el sauce, entre otros y los aztecas usaban cacao, vainilla, pimienta y tabaco para sus curaciones.

El primer tratado sistemático de botánica farmacéutica fue *De Historia Plantarum*, obra del griego Teofrasto (372-287 a. C.), pero una figura de importancia excepcional en este campo fue **Hipócrates** (460-377 a. C.) que clasificó por vez primera de manera sistemática 300 especies de plantas medicinales, incluyendo también recetas, modos de empleo y dietas para el tratamiento de enfermedades. En la era cristiana, otro griego, Dioscórides, realiza una gran aportación al describir más de 600 drogas vegetales. Su obra fue traducida al latín en el siglo XV d. C. como *De Materia Medica*. Las bases de las actuales Farmacoterapia y Farmacognosia se asentaron ya en el imperio romano y, tras su final, los conocimientos científicos médicos adquiridos se conservaron en los monasterios. La cultura árabe recopiló todo el saber hindú y del mundo grecorromano y amplió el conocimiento sobre drogas vegetales; es un claro exponente al respecto Averroes e Ibn al-Baitar que describió 1.400 drogas vegetales y su actividad farmacológica.

En la Edad Media continuó el desarrollo y el comercio de las especias y las plantas medicinales y en el siglo XIII se realizaron los primeros cultivos de las mismas. El descubrimiento de América permitió disponer de nuevas drogas vegetales (cacao, café, quina, etc.) y el descubrimiento de la imprenta propició la rápida difusión de la obra de Dioscórides y la aparición en las universidades de las primeras cátedras de botánica experimental. Paracelso (1493-1541) inició el estudio y aislamiento de los principios activos, lo que provocó un cierto desinterés por las plantas como tales. Progresivamente se fueron dilucidando las estructuras químicas y aislando productos a partir de las plantas e iniciando el estudio de sus propiedades farmacológicas. El principio activo adquirió predominio sobre la planta, más aún cuando se empezaron a conocer los mecanismos de acción. Toda esta situación inició un declive de la Fitoterapia, que perdió interés científico y pasó a ser considerada como medicina popular. En la actualidad asistimos a un resurgimiento del interés por las plantas medicinales y la fitoterapia.

2. Plantas medicinales y fitoterapia

Se entiende como planta medicinal cualquier planta que, en uno o más de sus órganos, contiene sustancias (principios activos) que pueden ser utilizadas con finalidad terapéutica, o que son precursores para la semisíntesis químico-farmacéutica de productos con este fin. Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) las plantas medicinales incluyen: las hierbas, los materiales vegetales, las preparaciones de hierbas y los productos herbáceos acabados, que contienen como componentes activos partes de plantas u otros materiales vegetales, o combinaciones de ambos.

La *fitoterapia*, de *phytón* (“planta”) y *therapeía* (“tratamiento”), es un término acuñado por el médico francés Henri Leclerc a principios de siglo XX. Etimológicamente, por consiguiente, se refiere al tratamiento de las enfermedades con plantas. Actualmente, la Sociedad Española de Fitoterapia la define como la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, para prevenir, aliviar o curar un estado patológico, o con el objetivo de mantener la salud. En la actualidad, las plantas medicinales se utilizan mayoritariamente para tratar afecciones leves y moderadas, como, por ejemplo, resfriados, dolencias musculares o cefaleas, o bien como tratamiento preventivo. No obstante, también se

detecta el uso de estas plantas en dolencias crónicas y de gran prevalencia, como la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia o incluso el cáncer. Una característica básica de las preparaciones vegetales que se usan actualmente en fitoterapia es que se trata de productos que en general tienen márgenes terapéuticos muy amplios (dosis eficaz muy alejada de dosis tóxica).

2.1. Composición de las plantas y formas de administración

La parte de la planta medicinal que contiene el principio activo se denomina *droga vegetal* o *sustancia vegetal*. Una planta puede tener una o varias drogas vegetales como la hoja, la flor, el fruto, la semilla, la corteza, la parte aérea, la raíz, el rizoma o el bulbo. El contenido de un principio activo en la droga vegetal es variable y ello supone una notable dificultad para ajustar las dosis de uso. El contenido en principios activos puede estar influenciado por diferentes factores relacionados con la planta, como su origen (espontánea o cultivada), las condiciones y métodos de cultivo (factores climáticos, edáficos y topográficos), los métodos de recolección y las condiciones de conservación y almacenamiento.

Las plantas medicinales se pueden utilizar sin modificaciones previas, frescas o secas, pero en general, se someten a una serie de operaciones destinadas a facilitar la administración, la prescripción o la conservación. Dependiendo de los componentes de la droga vegetal y de su actividad terapéutica, se elige la forma de administración más adecuada. Existe una gran variedad de formas de administración (cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, soluciones, geles, cremas, etc.) siendo hoy en día las más utilizadas las preparaciones sólidas (cápsulas y comprimidos) y líquidas.

2.2. Consumo y aplicaciones de las plantas medicinales

El recurso a remedios de origen vegetal es una costumbre arraigada en diversas culturas del mundo desde la antigüedad, pero en los últimos años se ha incrementado. Este aumento se debe en parte a la valoración de su eficacia pero, sobre todo, a la percepción, muchas veces errónea, sobre su inocuidad en comparación con los medicamentos de síntesis.

En los últimos años el consumo de plantas medicinales en España se ha incrementado, tal como se pone de manifiesto en dos estudios realizados por el Centro de Investigación sobre Fitoterapia (INFITO) sobre hábitos de consumo de plantas medicinales. En un estudio del año 2007, uno de

cada tres españoles, en su mayoría mujeres, aseguraba consumir plantas medicinales con fines terapéuticos, y con una frecuencia de consumo mayor a medida que aumentaba la edad⁽¹⁾. El segundo estudio INFITO de 2015 concluye que siete de cada diez españoles utilizan este tipo de preparados para prevenir o tratar diferentes tipos de afecciones, siendo la farmacia el principal lugar de compra⁽¹⁾. Los resultados de un estudio realizado sobre una selección aleatoria de 228 pacientes en el ámbito de la atención primaria demuestran también que el consumo de preparados de plantas medicinales en España es elevado, ya que el 60 % de los entrevistados los consumía y un 43 % lo hacía a diario⁽²⁾.

Existe actualmente en el mercado una amplia presencia de preparados a base de plantas medicinales que se asocian a un gran número de efectos terapéuticos. Estos preparados a base de plantas medicinales pueden comercializarse como:

- **Medicamentos a base de plantas.** Siguen la legislación de los medicamentos de uso humano y, por lo tanto, pueden hacer referencia a fines diagnósticos, preventivos o terapéuticos. Son de dispensación obligada en oficina de farmacia y pueden estar registrados como especialidades farmacéuticas publicitarias o no.
- **Medicamentos tradicionales a base de plantas.** Tienen que demostrar, por seguridad, un uso tradicional de 30 años (al menos 15 en la Unión Europea). Son de venta exclusiva en farmacias y no necesitan receta.
- **Complementos alimenticios.** No están considerados como medicamentos, clasificándose por lo común bajo la denominación de complemento alimenticio, producto dietético, infusión, condimento o especia. Su venta es libre por lo que pueden distribuirse en farmacia, parafarmacia, herbolario, tiendas de dietética y supermercados.

En el catálogo de plantas medicinales del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, se describen más de doscientas medicinales distintas, catalogadas en función del sistema al que se destinan (aparato digestivo, cardiovascular, locomotor, etc.). Un estudio realizado el año 2011⁽³⁾ sobre la venta de productos fitoterapéuticos en oficinas de farmacia concluye que los preparados con acción laxante y contra la obesidad son los de mayor demanda, seguidos de las plantas con acción sedante y para mejorar la circulación sanguínea. El efecto diurético, el insomnio,

la ansiedad, los resfriados y los estados gripales son otras causas por las que también se utiliza la fitoterapia. Según datos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos (actualizados en el 2016) se mantienen com plantas medicinales más consumidas las destinadas al control de peso y las que tienen efectos digestivos y laxantes⁽⁴⁾.

Según los resultados de la encuesta PlantLIBRA sobre consumo de preparados a base de plantas en el ámbito europeo, las especies botánicas de mayor consumo, son el ginkgo, la onagra, la alcachofa, el ginseng, el aloe y el hinojo⁽⁵⁾. Sin embargo, cuando se considera cada uno de los países participantes en el estudio por separado, existen diferencias en las especies más utilizadas, siendo las de mayor consumo en España: alcachofa, valeriana, cola de caballo, hinojo, pasiflora, té verde y ajo. La tabla 1 recoge las principales indicaciones de algunas de las plantas medicinales de mayor consumo.

Tabla 1. Principales indicaciones de las plantas medicinales de mayor consumo

Indicaciones/uso	Plantss medicinales
Control de peso	Alcachofa (<i>Cynara cardunculus</i>), guaraná (<i>Paullinia cupana</i>), té verde (<i>Camellia sinensis</i>), mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)
Laxante/ trastornos digestivos	Cáscara sagrada (<i>Rhamnus purshianus</i>), hinojo (<i>Foeniculum vulgare</i>)
Estimulante nervioso (reconstituyente)	Ginseng (<i>Panax ginseng</i>), guaraná (<i>Paullinia cupana</i>), té verde (<i>Camellia sinensis</i>), mate (<i>Ilex paraguariensis</i>)
Diurético	Cola de caballo (<i>Equisetum arvense</i>)
Antitrombótico (aparato cardiovascular)	Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>), ajo (<i>Allium sativum</i>).
Ansiolítico o sedante	Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>), kava (<i>Piper methisticum</i>), pasiflora (<i>Pasiflora incarnata</i>), amapola de California (<i>Eschscholzia californica</i>)
Antidepresivo	Hipérico o hierba de San Juan (<i>Hippocampus perforatum</i>)
Inmunoestimulante	Equinácea (<i>Echinacea purpurea</i>)

Como se ha comentado anteriormente, existe la falsa creencia de que las plantas medicinales no producen reacciones adversas, en parte por ser naturales y en parte también, por asumir que la experiencia de su uso ancestral las dota de seguridad. No obstante, el uso continuado durante años o siglos no es una garantía de seguridad y lo natural no tiene que ser más seguro que lo de síntesis. De hecho, los principales problemas asociados al consumo de plantas medicinales son la aparición de reacciones adversas, intoxicaciones por sobredosis e interacciones con algunos medicamentos⁽⁶⁾. Existen muy pocos estudios sistemáticos que evalúen la seguridad del consumo de plantas medicinales y, por tanto, los efectos adversos detectados son sólo aquellos que son de aparición inmediata o los que se presentan con elevada frecuencia. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) publicó un listado de especies vegetales que contienen sustancias que pueden suponer riesgo o preocupación para la salud humana cuando se utilizan en alimentos o complementos alimenticios⁽⁷⁾.

3. Interacciones entre plantas medicinales y medicamentos

Los metabolitos primarios y especialmente secundarios presentes en ciertas plantas medicinales y que actúan como principios activos (esteroles, alcaloides, flavonoides, glucósidos, saponinas, taninos y terpenos, entre otros) pueden interaccionar con los medicamentos denominados “convencionales”. El uso combinado de plantas medicinales y medicamentos puede alterar la eficacia de estos últimos, pudiendo conducir a una exacerbación de efectos o bien a una pérdida de eficacia en el tratamiento^(8,9).

El conocimiento de las interacciones entre plantas medicinales y medicamentos es limitado. Esto se explica en parte por factores como⁽⁸⁾:

- Ausencia de estudios formales de interacciones. 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.
- Falta de incorporación sistemática de las plantas medicinales a los programas de farmacovigilancia.

- Falta de atención de los profesionales sanitarios respecto al consumo de estos productos.

En general, las interacciones entre plantas y medicamentos no dan lugar a problemas graves para la salud y, en la mayoría de los casos descritos revirtieron los síntomas de la interacción con la supresión de la administración de la planta y/o del medicamento. Sin embargo, en ocasiones estas consecuencias pueden ser críticas, especialmente en fármacos con estrecho margen terapéutico ⁽⁸⁻¹⁴⁾. 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 del órgano trasplantado ⁽¹⁵⁾. 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⁽¹⁵⁾.

A partir de datos procedentes de estudios experimentales, informes de casos y estudios clínicos se han identificado un elevado número de plantas medicinales con capacidad para interaccionar con medicamentos ⁽⁹⁻¹³⁾ (tabla 2). El hipérico, el ginkgo, el ginseng, el kava, el ajo y el muérdago son plantas para las que se han descrito un elevado número de interacciones, algunas de ellas con gran relevancia clínica ^(11, 13). De todas, el hipérico, también conocida como hierba de San Juan, es con diferencia la planta medicinal con un mayor número de interacciones descritas ⁽¹⁵⁾.

Tabla 2. Plantas medicinales implicadas en interacciones con medicamentos^(9, 13)

Nombre común (<i>nombre en latín</i>)	Nombre común (<i>nombre en latín</i>)
Agnocasto (<i>Vitex agnuscastus</i>)	Hierbabuena (<i>Mentha spicata</i>)
Alfalfa (<i>Medicago sativa</i>)	Hibisco (<i>Hibiscus sabdariffa</i>)
Aloe (<i>Aloe vera</i>)	Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>)
Alholva (<i>Trigonella foenumgraecum</i>)	Kava kava (<i>Piper methysticum</i>)

Azafrán (<i>Crocus sativus</i>)	Lavanda (<i>Lavandula angustifolia Miller</i>)
Belladona (<i>Hebae pulvis standardisatus</i>)	Majuelo (<i>Crataegus spp.</i>)
Boswellia (<i>Boswellia serrata</i>)	Manzanilla (<i>Matricaria recutita</i>)
Caléndula (<i>Calendula officinalis</i>)	Melisa (<i>Melissa officinalis</i>)
Boldo (<i>Peumus boldus</i>)	Menta (<i>Mentha piperita</i>)
Canela (<i>Cinnamomum spp.</i>)	Muérdago (<i>Viscum album</i>)
Cardo (<i>Cnicus benedictus</i>)	Melón amargo (<i>Momordica charantia</i>)
Cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>)	Noni (<i>Morinda citrifolia</i>)
Chía (<i>Salvia hispanica</i>)	Petasita (<i>Petasites hybridus</i>)
Cimifuga (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	Nuez de vetel (<i>Arecha catecú</i>)
Cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>)	Onagra (<i>Oenothera blenris</i>)
Danshen (<i>Salvia miltiorriza</i>)	Reishi (<i>Ganoderma lucidum</i>)
Achicoria (<i>Taraxacum officinale</i>)	Romero (<i>Rosmarinus officinalis</i>)
Don qual (<i>Angelica sinensis</i>)	Sabal (<i>Serenoa repens</i>)
Equinácea (<i>Echinacea spp.</i>)	Senna (<i>Cassia senna</i>)
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Stevia (<i>Stevia rebaudiana</i>)
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Té verde (<i>Camellia sinensis</i>)
Gírgola de castaño (<i>Grifola frondosa</i>)	Tomillo (<i>Thymus vulgaris</i>)
Gobernadora (<i>Larrea tridentate</i>)	Trébol rojo (<i>Trifolium pretense</i>)
Guggul (<i>Commifora mukul</i>)	Soja (<i>Glycine max</i>)
Gymnema (<i>Gymnema sylvestre</i>)	Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)

La población geriátrica es uno de los grupos poblacionales más susceptible a sufrir interacciones entre fármacos y plantas medicinales, al tener la función renal y hepática alterada y por estar frecuentemente en tratamiento con más de un medicamento. Según el estudio de Souza-Silva y col.⁽¹⁶⁾ las plantas más utilizadas por este tipo de población son el ginkgo y el ajo, ambas con potencial para interaccionar con fármacos, especialmente en pacientes bajo tratamiento con fármacos anticoagulantes^(17,18). Otros remedios a base de plantas medicinales utilizados con frecuencia por personas de edad avanzada incluyen ginseng, aloe vera, manzanilla, jengibre y hierbabuena⁽¹⁶⁾. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la existencia de este tipo de interacciones y deberían ser conocedores del uso de fitoterapia cuando prescriben un tratamiento farmacológico específico. La tabla 3 recoge las interacciones más importantes entre plantas medicinales y medicamentos de consumo frecuente en la población geriátrica.

3.1. Mecanismos de las interacciones entre plantas medicinales y fármacos

Las interacciones entre plantas medicinales y medicamentos, al igual que las que se presentan entre dos o más fármacos, pueden producirse por mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos, y en ciertas ocasiones por ambos mecanismos a la vez⁽⁹⁾. Se han descrito interacciones **farmacocinéticas** entre plantas y medicamentos que afectan a los procesos de absorción, distribución, metabolización o eliminación del fármaco, siendo las más frecuentes aquellas que alteran el metabolismo del mismo^(8,14). Ciertos compuestos bioactivos presentes en las plantas son capaces de inducir el sistema enzimático CYP450, especialmente las isoenzimas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2, que pueden llevar a niveles plasmáticos subterapéuticos de ciertos fármacos. El hipérico, el ginseng, el ajo, el ginkgo, el regaliz o la equinácea serían ejemplos de plantas para las que se ha descrito la capacidad de inducir el sistema enzimático CYP450⁽⁹⁻¹³⁾. Por el contrario, algunos compuestos son capaces de inhibirlo, resultando en un aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco, lo que expone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir efectos secundarios graves⁽⁹⁻¹³⁾. Además, ciertas plantas también pueden alterar la disponibilidad del fármaco modulando la expresión de la glicoproteína P duodenal, y por lo tanto afectando la biodisponibilidad del fármaco^(9,14).

La gran mayoría de los medicamentos que interaccionan con plantas medicinales son sustratos del CYP450, en particular de las isoformas CYP3A4 y CYP2C9⁽⁸⁻¹¹⁾. Se han descrito más de 30 medicamentos implicados, entre los que se incluyen, por ejemplo, anticoagulantes (warfarina y aspirina), sedantes y antidepresivos (midazolam, alprazolam, amitriptilina y trazodona), antiretrovirales (indinavir y saquinavir), medicamentos cardiovasculares (digoxina, nifedipina y propranolol), inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus) y antineoplásicos (irinotecán e imatinib). Entre estos, los fármacos anticoagulantes, especialmente la warfarina, son los que interaccionan con mayor frecuencia con plantas^(13,19), principalmente con ginseng, ajo, gingko, hipérico y jengibre (Figura 1). La mayoría de estas interacciones resultan en la aparición de hemorragias y hematomas, algunas de ellas de cierta gravedad, debido a la potenciación del efecto antiagregante plaquetario. No obstante, aunque en menor frecuencia, también se han descrito fallos en la terapia debidos la inducción del metabolismo de este fármaco^(13,19).

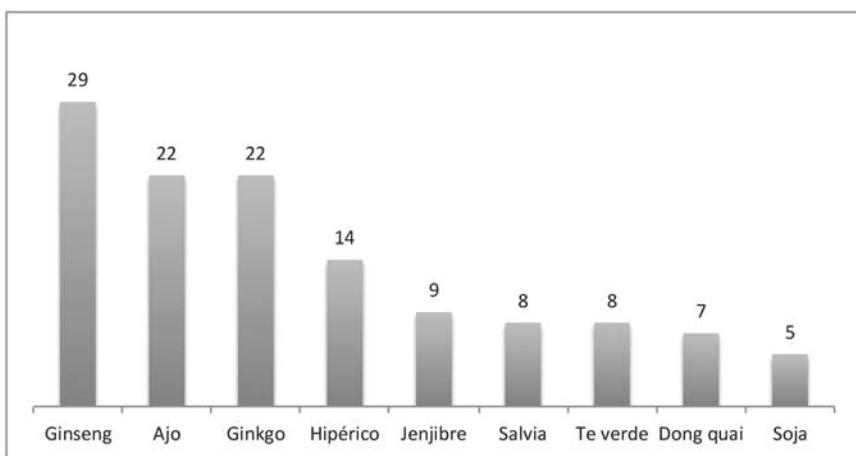


Figura 1. Número de citaciones en la literatura que describen interacciones entre la warfarina y plantas medicinales. Adaptada a Mendoça y col.⁽¹⁶⁾

Las interacciones **farmacodinámicas** entre plantas medicinales y medicamentos pueden provocar efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos^(9,15). Por ejemplo, plantas medicinales con propiedades sedantes, anticoagulantes o hipotensoras pueden incrementar la acción de fármacos con estas características. Las interacciones más frecuentes que tienen lugar por este mecanismo serían la potenciación del efecto de los anticoagulantes orales

por el consumo de plantas con un efecto antiagregante plaquetario, y 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^(15,17).

4. Algunos ejemplos de riesgo de interacciones entre plantas medicinales y fármacos en la población geriátrica

A continuación se detallan algunos estudios y casos clínicos sobre interacciones provocadas por el consumo de hipérico, ginkgo, ginseng y ajo y algunos fármacos de uso frecuente por la población geriátrica.

4.1. Interacciones del hipérico

El **hipérico o hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum L.*) es una planta medicinal que se utiliza típicamente para tratar formas leves y moderadas de trastornos depresivos, ansiedad y alteraciones del sueño. También se utiliza como analgésico tópico, e incluso como enema para la colitis ulcerosa. Su principal componente activo es la **hiperforina**, responsable de la actividad antidepresiva, ya que inhibe la recaptación de neurotransmisores como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina en las sinapsis neuronales. Otros componentes del hipérico son la **hipericina** y la **pseudohipericina** y una amplia gama de flavonoides.

Diversos estudios y casos clínicos demuestran que el hipérico interacciona con un número importante de fármacos, a través de mecanismos farmacocinéticos y / o farmacodinámicos^(9, 11, 15). Concretamente, las interacciones con mayor relevancia clínica en la población geriátrica serían aquellas que reducen los niveles plasmáticos de fármacos como la **ciclosporina**, la **amitriptilina**, el **alprazolam** y **midazolam**, la **warfarina**, la **teofilina** o la **sinvastatina**. Tales interacciones se pueden atribuir principalmente a la capacidad del hipérico de inducir distintas isoformas del sistema enzimático CYP, especialmente las isoformas 3A4, 1A2 y 2C19. Además, el hipérico puede inducir la glicoproteína-P provocando una disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos, como por ejemplo la **ciclosporina**, el **tacrolimus**, la **digoxina** y la **fexofenadina**^(9, 12, 15). Por ambos mecanismos, la consecuencia de la interacción es un riesgo de pérdida de eficacia del tratamiento farmacológico.

De todas las interacciones provocadas por el consumo de hipérico, la más importante podría ser la que origina el rechazo de un órgano transplantado, provocado por niveles plasmáticos sub-terapéuticos de fármacos **inmunosupresores** como la **ciclosporina**, de estrecho margen terapéutico^(20- 24). La ciclosporina es sustrato tanto de la CYP3A4 intestinal y hepática como de la glucoproteína-P. Se han publicado varios casos clínicos de pacientes con trasplante de corazón, de hígado, de riñón o de páncreas en los que se presentó una disminución importante de las concentraciones en sangre de ciclosporina tras la ingesta de hipérico, lo que causó el rechazo del órgano transplantado^(23, 25- 26). La disminución en las concentraciones de ciclosporina fue, dependiendo del caso clínico, del 25% al 62% en el plazo de 3-4 semanas después de iniciar el tratamiento con hipérico. Algunos de los pacientes se recuperaron después de suspender la administración de esta planta, mientras que otros necesitaron una mayor dosis de ciclosporina. Además de los citados casos clínicos, un estudio clínico realizado por Bauer y col.⁽²⁷⁾ demostró que el tratamiento con extracto de hipérico durante 2 semanas en 11 pacientes sometidos a trasplante renal disminuyó la concentración plasmática de ciclosporina en más del 40%. El mecanismo para esta interacción se debe a la capacidad del hipérico de inducir CYP3A4 y la glicoproteína-P.

Se han descrito interacciones farmacocinéticas entre el hipérico y fármacos **antidepresivos tricíclicos y benzodiacepinas**. Teniendo en cuenta las propiedades antidepresivas atribuidas al hipérico, existe una alta probabilidad de que un paciente tratado con antidepresivos pueda usar al mismo tiempo este tipo de planta medicinal. Según describe Johne y col.⁽²⁸⁾, la administración de extracto de hipérico durante 2 semanas, a 12 pacientes con depresión y tratados con **amitriptilina**, un antidepresivo tricíclico que inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, disminuyó la concentración de amitriptilina en un 22% y de nortriptilina (su metabolito con actividad antidepresiva) en un 41%. Debido a que la metabolización de la amitriptilina a nortriptilina se cataliza por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4, y posteriormente la nortriptilina es metabolizada por las isoformas CYP3A4 y CYP2D6, la inducción de estos isoenzimas por parte del hipérico puede explicar la disminución plasmática de la amitriptilina y de su metabolito. Por otro lado, la inducción de la P-gp por parte de hipérico también contribuiría al descenso de biodisponibilidad de este fármaco. En cuanto las benzodiacepinas, como el **alprazolam** y el **midazolam**, existen diversos estudios que de-

muestran que la administración de hipérico a largo plazo (durante 12 o 28 días dependiendo del estudio) disminuye significativamente la biodisponibilidad de estos fármacos⁽²⁹⁻³¹⁾. Este efecto se debe a la inducción de la isoenzima CYP3A4 por parte del hipérico que provoca una mayor velocidad de metabolización del fármaco.

Los efectos del hipérico sobre la farmacocinética de las **estatinas**, como la **simvastatina** y la **pravastatina**, fueron estudiados por Sugimoto y col.⁽³²⁾ en 16 voluntarios sanos. El consumo de hipérico durante 14 días disminuyó los parámetros farmacocinéticos de la simvastatina, pero no de la pravastatina. La interacción se puede atribuir a la potenciación por parte del hipérico del metabolismo mediado por CYP3A4 de la simvastatina en el intestino y en el hígado. En este caso también, la reducción de las concentraciones plasmáticas de simvastatina se debe a la inducción de la glucoproteína P, evitando el paso del fármaco al sistema circulatorio.

La **teofilina** se usa para relajar y abrir las vías respiratorias facilitando la respiración. Se ha descrito el caso de una paciente que, como consecuencia de empezar a tomar hipérico, requería dosis más altas de teofilina para alcanzar las concentraciones plasmáticas terapéuticas⁽³³⁾. Cuando el consumo de la planta medicinal se suspendió, las concentraciones plasmáticas de teofilina se duplicaron, lo que requirió un nuevo reajuste de la dosis de teofilina. La teofilina se metaboliza principalmente por CYP1A2 y el hipérico a dosis repetidas induce la expresión de esta enzima a nivel hepático lo que aumenta el metabolismo del fármaco.

La **warfarina**, al igual que el **acenocumarol**, es un derivado cumarínico que se administra para la prevención de trombosis y embolias. La interacción entre el hipérico y la warfarina se identificó a partir de una serie de comunicados de la Agencia de Productos Médicos Sueca en los que se informaba de la aparición de una serie de casos clínicos en los que se presentaba una disminución del efecto de la warfarina después de un tratamiento con hipérico. En estos informes se ponía de manifiesto una pérdida de la actividad anticoagulante del fármaco que se manifestaba por una disminución en el valor del INR (Ratio Internacional Normalizada), aunque en ningún caso se produjeron episodios tromboembólicos. La actividad anticoagulante se restablecía cuando finalizaba el tratamiento con hipérico o cuando se incrementaba la dosis de warfarina. Estas inte-

racciones se pueden explicar por el hecho que tanto la warfarina como los otros derivados cumarínicos son sustratos del CYP2C9 y CYP3A4, de modo que la inducción de estas enzimas por los componentes del hipérico provoca una mayor metabolización de los fármacos, lo que a su vez puede suponer la pérdida de la actividad anticoagulante^(9, 19). En un estudio clínico realizado con 12 sujetos sanos que recibieron una dosis única de warfarina después de 14 días de pretratamiento con hipérico o ginseng, se observó que el hipérico indujo significativamente la eliminación de este fármaco⁽³⁴⁾.

A nivel farmacodinámico, las interacciones pueden tener lugar cuando el hipérico se administra junto con fármacos **inhibidores de la recaptación de serotonina** (ISRS), como la **sertralina, paroxetina y venlafaxina**. Se han descrito casos donde la combinación de hipérico con ISRS cursa con la aparición de los síntomas característicos del síndrome serotoninérgico, especialmente en ancianos^(15, 35-38). Este síndrome se caracteriza por confusión, agitación, hiperreflexia, escalofríos o temblor, sudoración, náuseas, diarrea, falta de coordinación, fiebre y coma. La hiperforina y otros componentes del hipérico inhiben la recaptación de serotonina de forma que se puede presentar un efecto aditivo cuando se combinan hipérico y este tipo de fármacos, dando lugar a un exceso de serotonina.

4.2. Interacciones del ginkgo

El **ginkgo** (*Ginkgo biloba*) es una de las plantas medicinales más populares a nivel mundial debido a sus supuestos efectos beneficiosos en la mejora de la memoria y como antiagregante plaquetario. Los principales responsables de los efectos terapéuticos del ginkgo son los terpenos ginkgólidos A, B, C, J y M, y el sesquiterpeno bilobalida. El ginkgólido B es el compuesto más activo, actuando como un inhibidor del factor activador de plaquetas por antagonismo con su receptor plaquetario, evitando la agregación plaquetaria. La bilobalida es importante por sus efectos neuroprotectores y parece ser la principal responsable de las interacciones farmacocinéticas del ginkgo, debido a que provoca la inducción de algunas isoformas del sistema enzimático CYP. La bilobalida también ha demostrado ser un antagonista de los receptores GABA. Así pues, entre el ginkgo y algunos medicamentos se pueden producir interacciones, tanto farmacocinéticas por inducción principalmente de los isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19, como también farmacodinámicas.

Diferentes estudios y casos clínicos muestran que la administración de extracto de ginkgo altera la acción terapéutica de fármacos como, **anticonvulsivantes**, la **trazodona**, el **omeprazol**, la **warfarina**, la **aspirina**, el **ibuprofeno**, la **tiazida** y la **tolbutamida**, entre otros^(9, 10, 12). A continuación se detallan algunos estudios y casos clínicos sobre interacciones entre el ginkgo y algunos fármacos.

Kupiec y Raj⁽³⁹⁾ relatan el caso de un hombre de 55 años que, recibiendo tratamiento con **fenitoína** y **valproato** para la epilepsia, muere después de sufrir un episodio de convulsiones epilépticas. El informe de la autopsia reveló niveles plasmáticos subterapéuticos de los fármacos anticonvulsivantes, aun cuando el paciente tomaba las dosis prescritas. Junto con los medicamentos recetados el hombre tomaba *ginkgo biloba*. En la metabolización de la fenitoína y del valproato intervienen principalmente las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 y se ha señalado que el ginkgo podría tener un efecto inductor significativo sobre la actividad de CYP2C19. Esta inducción explicaría plausiblemente los niveles subterapéuticos de los fármacos antiepilepticos que provocaron la muerte del paciente.

Otro caso clínico grave relacionado con el consumo de ginkgo fue el de una mujer de 80 años con alzhéimer que entró en estado de coma tras asociar dosis del antidepresivo atípico **trazodona** junto con ginkgo⁽⁴⁰⁾. El extracto de ginkgo aumentó la actividad de la enzima CYP3A4 que metaboliza la trazodona a su metabolito activo, el 1-m-clorofenilpiperazina. Este metabolito libera ácido γ-aminobutírico (GABA) a través de una acción agonista en los receptores situados en las terminaciones nerviosas GABAérgicas. Además, el extracto de ginkgo es capaz de inducir la actividad del GABA al unirse a los sitios de unión de las benzodiacepinas de los receptores del GABA. En este caso, el extracto de ginkgo fue responsable tanto de la interacción farmacocinética como farmacodinámica, resultando en una potenciación del efecto inhibitorio del GABA y produciendo un efecto sedativo y ansiolítico, que provocaría que la paciente entrara en estado de coma.

Un estudio clínico realizado con 18 voluntarios sanos, evaluó el efecto del consumo de ginkgo junto con la administración de **omeprazol**⁽⁴¹⁾. Los resultados demostraron que tras la ingesta de ginkgo durante 12 días las concentraciones plasmáticas del omeprazol disminuyeron significa-

tivamente mientras que las concentraciones de su principal metabolito (5-hidroxiomeprazol) se incrementaron. El mecanismo por el que se explica la pérdida de biodisponibilidad del omeprazol es que el ginkgo es capaz de inducir la CYP2C19, siendo esta enzima la responsable de la hidroxilación de este fármaco.

Respecto a interacciones con fármacos hipoglucemiantes, el estudio clínico realizado por Uchida y col. ⁽⁴²⁾ evaluó el efecto del extracto de ginkgo en el sistema enzimático CYP, utilizando como fármaco diana a la **tolbutamida**, un antidiabético metabolizado en el hígado por la isoforma CYP2C9. A 10 voluntarios sanos se les administró tolbutamida y glucosa antes y después de la administración de extracto de ginkgo durante 28 días. Los resultados mostraron que el AUC de la tolbutamida descendió ligeramente (16%), aunque de manera significativa, después de tomar el extracto de ginkgo. Los resultados de este estudio indican que el tratamiento a largo plazo con extracto de ginkgo provoca una disminución del efecto hipoglucemiante de la tolbutamida, al potenciar la actividad de la CYP2C9 responsable de metabolizar el fármaco.

El efecto antiagregante plaquetario atribuido a los ginkgólidos del ginkgo explicaría las interacciones farmacodinámicas que potenciarían la acción de los fármacos anticoagulantes. Así, se han descrito casos de episodios hemorrágicos después de la administración conjunta de **warfarina o aspirina** ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Sin embargo, el tema no está del todo claro, pues los resultados de estudios publicados posteriormente concluyeron que la administración oral de extracto de ginkgo no parece tener un efecto aditivo con los fármacos anticoagulantes ^(34,46-47). No obstante, y a pesar de que existan resultados contradictorios, es recomendable estar atento a la posibilidad de que la interacción ocurra y vigilar especialmente el consumo de esta planta medicinal en los pacientes tratados con fármacos anticoagulantes.

4.3. Interacciones del ajo

El **ajo** (*Allium sativum*) es una planta ampliamente utilizada por sus pretendidos efectos antimicrobianos, antihipertensivos, hipolipemiantes, antiateroscleróticos, antiagregante plaquetario, mejora del sistema inmune. Estudios *in vitro* y en animales de experimentación indican que algunos componentes del ajo, como las aliicina y otros componentes organosulfurados, provocan cambios en la expresión y actividad de las

enzimas CYP y que estos cambios dependen del tipo y de la composición química del complemento de ajo al igual que de su dosificación^(9, 10, 12). Se han descrito interacciones entre complementos a base de ajo y fármacos antirretrovirales (saquinavir y ritonavir), anticoagulantes (warfarina) y antidiabéticos (clorpropamida).

En la literatura médica se encuentran casos de hemorragias en pacientes tratados con warfarina y que tomaron de manera concomitante extracto de ajo⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. El efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria de algunos componentes organosulfurados del ajo, como la aliicina, puede ser el responsable de una interacción farmacodinámica con anticoagulantes orales favoreciendo la aparición de hematomas y hemorragias espontáneas. Aunque esta interacción se ha descrito con la warfarina, es plausible que sea extrapolable también al acenocumarol dada la similitud estructural de ambos fármacos.

Según el estudio de Sood y col.⁽⁵¹⁾, de un total de 1818 pacientes consumidores de complementos a base de ajo, se identificaron 25 casos como posibles interacciones clínicamente significativas entre el ajo y anticoagulantes. Aunque se trata de una interacción potencialmente importante, no se han encontrado estudios clínicos orientados a confirmarla o desmentirla y de momento, según la literatura consultada, sólo se sostiene en base a los casos clínicos citados, que además son relativamente antiguos (años 90). No obstante, los complementos a base de ajo deben usarse con precaución en pacientes que toman warfarina u otros fármacos anticoagulantes.

4.4. Interacciones del ginseng

El **Ginseng** (*Panax ginseng*) es una planta ampliamente utilizada debido a que se le atribuyen multitud de acciones beneficiosas para la salud, tales como antihipertensivo, antifatiga, estimulante del sistema nervioso, neuroprotector, antioxidante, hipolipemiante, aumento de la capacidad de concentración e immunoestimulante. Sus principales componentes bioactivos son los ginsenosidos, compuestos encontrados exclusivamente en las plantas del género *Panax*. Los datos de que se dispone sobre las interacciones entre el ginseng y los medicamentos se basan principalmente en la observación de casos clínicos, en los que los pacientes tomaron esta planta de manera concomitante con **imatínib**⁽⁵²⁾, **warfarina**⁽⁵³⁾ y la **fenzelzina**^(54, 55).

Janetzky y Morreale⁽⁵³⁾ describieron una interacción entre ginseng y warfarina a partir del caso clínico sufrido por un hombre de 47 años con una válvula en el corazón, que se encontraba estabilizado con la administración de warfarina durante 5 años. Después de 2 semanas de coadministración de ginseng junto con la warfarina el paciente se desestabilizó y sus valores de INR disminuyeron de 3,1 a 1,5, incrementando el riesgo de sufrir episodios trombóticos. Cuando se interrumpió la administración de ginseng, el INR regresó a 3,3 en 2 semanas. Desde el punto de vista farmacocinético, un extenso número de estudios in vitro y con animales de experimentación indican que ciertos componentes del ginseng son capaces de inducir la actividad de las isoenzimas de CYP2C9 y CYP3A4 encargadas de la metabolización de la warfarina. Sin embargo, el estudio clínico realizado por Jiang y col.⁽³⁴⁾ para evaluar el efecto del tratamiento con ginseng sobre la farmacocinética de la warfarina, concluyó que el ginseng no modificaba de forma significativa la eliminación, los volúmenes de distribución, ni la unión a proteínas plasmáticas del fármaco. Igualmente, tampoco se afectó la farmacodinámica de la warfarina.

Tabla 3: Interacciones entre plantas medicinales y medicamentos

Planta medicinal	Fármaco	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción
Ajo (<i>Allium sativum</i>)	Warfarina	Potenciación efecto anticoagulante	-	Farmacodinámica
	Clorpropamida	Potenciación efecto hipoglucemiante	-	Farmacodinámica
Dang Gui (<i>Angelica sinensis</i>)	Warfarina	Potenciación efecto anticoagulante	-	Farmacodinámica
Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Warfarina	Potenciación efecto anticoagulante	-	Farmacodinámica
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Ácido valproico/ fenoitoína	Disminución biodisponibilidad de los fármacos	Inducción del enzima P450 CYP2C19	Farmacocinética
	Omeprazol	Disminución de la absorción y la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP 2C19	Farmacocinética
	Tolbutamida	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP 2C19	Farmacocinética
	Trazodona	Potenciación del efecto sedativo y ansiolítico	Inducción CYP3A4 y incremento de la actividad gabaérgica.	Farmacocinética/ farmacodinámica
Diuréticos tiazídicos		Disminución de la biodisponibilidad	Inducción metabólica	Farmacocinética
	Warfarina	Potenciación efecto anticoagulante	-	Farmacodinámica
	Aspirina	Potenciación efecto anticoagulante	-	Farmacodinámica
	Ibuprofeno	Potenciación efecto anticoagulante	-	Farmacodinámica

Planta medicinal	Fármaco	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Warfarina	Disminución y absorción de la biodisponibilidad	Inducción metabólica de varias isoformas del enzima P450	Farmacocinética
Hipérico/ hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amitriptilina	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4 y de la glicoproteína P	Farmacocinética
	Alprazolam	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4	Farmacocinética
	Atorvastatina	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4	Farmacocinética
	Simvastatina	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4	Farmacocinética
	Midazolam	Disminución y absorción de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4	Farmacocinética
	Ciclosporina	Disminución y absorción de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4 y de la glicoproteína P	Farmacocinética
	Warfarina	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción metabólica de varios isoformas del enzima P450	Farmacocinética
	Digoxina	Disminución y absorción de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4 y de la glicoproteína P	Farmacocinética
	Irinotecán	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4	Farmacocinética

Planta medicinal	Fármaco	Efecto	Mecanismo	Tipo de interacción
	Tacrolimus	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4 y de la glicoproteína P	Farmacocinética
	Verapamilo	Disminución y absorción de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4	Farmacocinética
	Nifedipino	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción de la enzima P450	Farmacocinética
	Omeprazol	Disminución de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP2C19	Farmacocinética
	Quazepam	Disminución y absorción de la biodisponibilidad	Inducción del enzima P450 CYP3A4	Farmacocinética
	Fexofenadina	Disminución y absorción de la biodisponibilidad	Inducción de la glicoproteína P	Farmacocinética
	Sertralina	Síndrome serotoninérgico	-	Farmacodinámica
	Paroxetina	Síndrome serotoninérgico	-	Farmacodinámica
	Venlafaxina	Síndrome serotoninérgico	-	Farmacodinámica
	Gliclazida	Disminución de la biodisponibilidad	-	-
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Alprazolam	Potenciación del efecto de sedación	Inducción del enzima P450 CYP3A4	Farmacocinética
	Levodopa	Incremento de los períodos Off	Actividad antagonista de la dopamina	Farmacodinámica
Piperina (<i>Piper nigrum</i>)	Propranolol	Incremento de la absorción y la biodisponibilidad	Inhibición de la enzima P450 y de la glicoproteína P	Farmacocinética

Fuente: Adaptada de Vidal et al. (2012)⁽⁸⁾

5. Consideraciones finales

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 medicinales y medicamentos. En muchos casos los datos proceden de casos clínicos aislados por lo que es necesario realizar más estudios que confirmen estos efectos. No obstante, 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.

6. Bibliografía

1. INFITO. Centro de Investigación sobre Fitoterapia. <http://www.infito.com/>
2. Baulies-Romero G, Torre-Castella RM, Martín-López A, Roig-García A, Royo-Gómez A, Orfila-Pernas F. “Hábitos de consumo de plantas medicinales en un centro de salud de Barcelona”. *Rev Fitoterap* 2011; 11(1):45-51.
3. Quílez A, Domínguez MD, Cuenca F, Justo F, Martín-Calero MJ. “Dispensación de preparados fitoterapéuticos en farmacias comunitarias de Sevilla”. *Rev Fitoterap* 2011; 11(1):53-59.
4. Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. <http://www.portalfarma.com /Profesionales /campanaspf/categorias/Paginas/introduccionalafitoterapia.aspx#00A>
5. García-Álvarez A Egan B de Klein S Dima L Magi FM. “Usage of plant food supplements across six European Countries: findings from the PLantLIBRA consumer survey”. *PloS ONE* 2014; 9(3):e92265.
6. Izzo A, Hoon-kim S, Radhakrishman R, Williamson M. “A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug

- interaction of herbal remedies”. *Phytother Res* 2016; 30:691-700.
7. *Compendium of Botanicals*. Versió n. 2. <https://dwh.efsa.europa.eu/bi/asp/Main.aspx?rwtrep=301>
 8. Vidal MC, Bosch-Fusté, J. “Interacciones entre alimentos y medicamentos”, dins *Manual práctico de nutrición y salud. España*. Coordinadors: Carbaja-Azcona, A i Martínez-Roldán, C; Kátedra Kellogg's; 2012. pp 154-182.
 9. Izzo A. “Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data”. *Med Princ Pract* 2012; 21:404-428.
 10. Gurley B, Fifer E, Gardner Z. “Pharmacokinetic Herb-drug interactions (part 2: Drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance”’. *Planta Med* 2012; 78:1490-1514.
 11. Tsai H, Lin H, Simon Pickard A, Tsai HY, Mahady GB. “Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review”. *Int J Clin Pract* 2012; 66 (11):1056-1078.
 12. Ulbricht C, Chao W, Costa D, Rusie-Seamon E, Weissner W, Woods J. “Clinical evidence of herb-drug interactions: A systematic review by the natural”. *Current Drug Metabolism* 2008; 9(10):1063-1120.
 13. Posadzi P, Watson L, Ernst E. “Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews”. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 75(3):603-618.
 14. Izzo A, Hoon-kim S, Radhakrishman R, Williamson M. “A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interaction of herbal remedies”. *Phytother Res* 2016; 30:691-700.
 15. Borrelli F, Izzo A. “Herb-Drug interactions with St John’s Wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations”. *The Apps Journal* 2009; 11(4):710-727.
 16. De Souza Silva JE, Santos Souza CA, da Silva TB. “Use of herbal

medicines by elderly patients: A systematic review”. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 59:227-33.

17. Tachjian A, Viqar M, Arshad Jahangir A. “Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases”. *JACC* 2010; 55(6):515-525.
18. Milić N, Milosević N, GolocorbinKon S, Bozić T, Abenavoli L, Borrelli F. “Warfarin interactions with medicinal herbs”. *Nat Prod Commun* 2014; 9:1211-1216.
19. Medonça leite P, Perreiras Martins A, Oliveira Castilho R. “Review on mechanism and interactions in concomitant use of herbs and warfarina therapy”. *Biomed and Pharmacoth* 2016; 83:14-21.
20. Breidenbach T, Kliem V, Burg M, Radermacher J, Hoffmann MW, Klempnauer J. “Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John’s wort (*Hypericum perforatum*)”. *Transplantation* 2000; 69:2229–2230.
21. Breidenbach T, Hoffmann MW, Becker T, Schlitt H, Klempnauer J. “Drug interaction of St John’s wort with cyclosporin”. *Lancet* 2000;355:1912.
22. Karlova M, Treichel U, Malago M, Frilling A, Gerken G, Broelsch CE. “Interaction of *Hypericum perforatum* (St John’s wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation”. *J Hepatol* 2000; 33:853-855.
23. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. “Acute heart transplant rejection due to Saint John’s wort”. *Lancet* 2000; 355: 548-549.
24. Zhou S, Chan E, Li SC, Huang M, Chen X, Li X, Zhang Q. “Predicting pharmacokinetic herb-drug interactions”. *Drug Metabol Drug Interac* 2004; 20: 1143-158
25. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Abul-Ezz SR. “Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients”.

Transplant 2001; 1: 1239-1241.

26. Mai I, Krüger H, Budde K, Johne A, Brockmöller J, Neumayer HH, Roots I. "Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John's wort (*Hypericum perforatum*) with the immunosuppressant cyclosporin". *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38: 500–502.
27. Bauer S, Stormer E, Johne A, Kruger H, Budde K, Neumayer HH. "Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients". *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 203-211.
28. Johne A, Schmider J, Brockmoller J, Stadelmann AM, Störmer E, Bauer S. "Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*)". *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 6-54.
29. Wang ZQ, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. "Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine". *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:414-420.
30. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. "Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects". *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:41-50.
31. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB. "Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba". *Drugs and Aging* 2005; 22: 525-539.
32. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S, Nishiki K, Kawaguchi A, Harada K, Arakawa M, Sakamoto K. "Different effects of St John's Wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatina". *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 518-524.
33. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll D. „Potential metabolic interaction between St John's wort and theophylline". *Ann Pharmacother* 1999; 33:502.

34. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ: "Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects". *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 592–599.
35. Gordon JB. "SSRIs and St John's wort: possible toxicity?" *Am Fam Physician* 1998; 57: 950.
36. Barbenel DM, Yusufi B, O'Shea D, Bench CJ. "Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline". *J Psychopharmacol* 2000; 14: 84–86.
37. Beckman SE, Sommi RW, Switzer J. "Consumer use of St John's wort: a survey on effectiveness, safety, and tolerability". *Pharmacothe* 2000; 20: 568-574.
38. Parker V, Wong AH, Boon HS, Seeman MV. "Adverse reactions to St John's wort". *Can J Psych* 2001; 46: 77-79.
39. Kupiec T, Raj V. "Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*". *J Anal Toxicol* 2005; 29: 755-758.
40. Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G. "Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and *Ginkgo biloba*". *J Neurol Neurosurg Psych* 2000; 68: 679-680.
41. Yin OQ, Tomlinson B, Waye MM, Chow AH, Chow S. "Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole". *Pharmacogenetics* 2004; 14: 841-850.
42. Uchida S, Yamada H, Li XD, Maruyama S, Ohmori Y, Oki T. "Effects of *Ginkgo biloba* extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers". *J Cli Pharmacol* 2006; 46: 1290-1298.
43. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *New England J Med* 1997;336: 1108.
44. Mathews M.K. "Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral

- haemorrhage”. *Neurology* 1998; 50: 1933-1934.
45. Vaes LP, Chyka PA. “Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence”. *Ann Pharmacoth* 2000; 34: 1478-1482.
 46. Engelsen J, Nielsen JD, Hansen KF. “Effect of coenzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial”. *Ugeskr Laeger* 2003; 165: 1868-1871.
 47. Aruna D, Naidu MU. “Pharmacodynamic interaction studies of *Ginkgo biloba* with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects”. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 333–338.
 48. Sunter WH. “Warfarin and garlic”. *Pharmaceutical J* 1991; 246: 772.
 49. German K, Kumar U, Blackford HN. “Garlic and the risk of TURP bleeding”. *Br J Urol* 1995; 76: 518.
 50. Petry JJ. “Garlic and postoperative bleeding”. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1995; 96: 483-484.
 51. Sood A, Sood R, Brinker FJ, Mann R, Loehrer LL, Wahner-Roedler DL. “Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications”. *Am J Med* 2008; 121(3) 207-211.
 52. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. “Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity”. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 926-928.
 53. Janetzky K, Morreale AP. “Probable interaction between warfarin and ginseng”. *Am J Health-System Pharmacol* 1997; 54: 692-693.
 54. Shader RI, Greenblatt DJ. “Phenelzine and the dream machine: ramblings and reflections”. *J Cli Psychopharmacol* 1985; 5: 65.
 55. Jones BD, Runikis AM. “Interaction of ginseng with phenelzine”. *J Cli Psychopharmacol* 1987; 7: 201-202.

“Publicación realizada gracias a la colaboración de Novartis”

