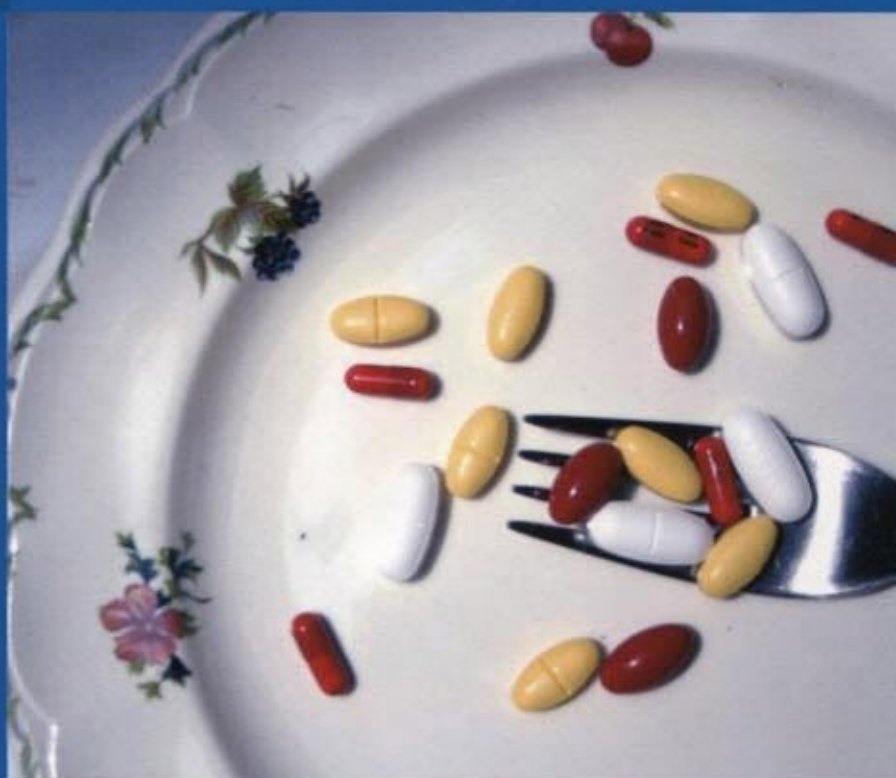


Mestres • Duran

Farmacología en Nutrición



EDITORIAL MEDICA
panamericana

Farmacología en Nutrición

booksmedicos.org

Concepción Mestres Miralles

Profesora Asociada, Área de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna,
Universidad Ramón Llull. Coordinadora de Calidad y Seguridad de Pacientes,
Hospital San Rafael, Barcelona

Màrius Duran Hortolà

Profesor Titular, Área de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna,
Universidad Ramón Llull, Barcelona



BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - PORTO ALEGRE

www.medicapanamericana.com

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que esta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.



www.medicapanamericana.com

Visite nuestra página web:
<http://www.medicapanamericana.com>

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2.145 (C 1122 AAG)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7a A N° 69-19 - Bogotá DC - Colombia
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: informe@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA

Quintanapalla, 8, 4ª planta - 28050 Madrid, España
Tel.: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 1317805
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO

Hegel 141, 2.º piso, Colonia Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo - 11570 - México D.F., México
Tel.: (52-55) 5262-9470/5203-0176 / Fax: (52-55) 2624-2827
e-mail: informe@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA

Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,
Parroquia El Recreo, Municipio Libertador - Caracas Depto. Capital
- Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666
Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 978-84-9835-332-7



Todos los derechos reservados. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A.

© 2012, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A.

Quintanapalla, 8, 4ª planta - 28050 Madrid

Depósito Legal: M - 34609 - 2011

Impreso en España

Índice de autores

Alegret Jordà, Marta

Profesora Titular de Farmacología, Departamento de Farmacología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

Anguera Salvatella, Marta

Profesora Asociada, Área de Nutrición y Dietética, Coordinadora del 2º curso de Nutrición Humana y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna, Universidad Ramón Llull, Barcelona.

Aranda Pons, Núria

Farmacéutica, Profesora Ayudante, Unidad de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona.

Boix Montañés, Antonio

Profesor Asociado, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

Bueno Díez, Marta

Especialista en Formación en Endocrinología y Nutrición (4º año), Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona.

Caixàs Pedragós, Assumpta

Especialista en Endocrinología y Nutrición, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Parc Taulí. Profesora Asociada, Universidad Autónoma de Barcelona, Unidad Docente Parc Taulí, Sabadell, Barcelona.

Camins Espuny, Antoni

Profesor Titular de Farmacología, Departamento de Farmacología y Química Terapéutica,

Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

Carcelero San Martín, Esther

Médico Residente de 4º año, Servicio de Farmacia, Hospital Clínico de Barcelona.

De Jesús Franco, Fernando

Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Alfonso X el Sabio, Madrid.

Duran Hortolà, Màrius

Profesor Titular, Área de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna, Universidad Ramón Llull, Barcelona.

Fraile Gallard, M. José

Farmacéutica Adjunta, Hospital Sant Rafael, Barcelona.

Iglesias Rosado, Carlos

Jefe de Estudios de Nutrición Humana y Dietética, Universidad Alfonso X el Sabio, Madrid.

Laguna Egea, Joan Carles

Catedrático de Farmacología, Departamento de Farmacología y Química Terapéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

Lloveras Rubio, Ariadna

Médico especialista en Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona.

Lozano Estevan, María del Carmen

Profesora Adjunta y Jefa de Estudios, Facultad de Farmacia, Universidad Alfonso X el Sabio, Madrid.

Martínez Hernández, José Alfredo

Catedrático de Nutrición y Bromatología, Instituto de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra.

Mestres Miralles, Concepción

Profesora Asociada, Área de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna, Universidad Ramón Llull. Coordinadora de Calidad y Seguridad de Pacientes, Hospital San Rafael, Barcelona.

Moreno Lucas, Sonia

Farmacéutica Adjunta, Hospital Sant Rafael, Barcelona.

Nogués Llort, M. Rosa

Farmacéutica. Profesora Titular, Unidad de Farmacología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona.

Obradors Aranda, Núria

Profesora Titular de Nutrición, Departamento de Desarrollo Humano y Acción Comunitaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Vic, Barcelona.

Redondo del Río, María Paz

Profesora Titular, Área de Nutrición y Bromatología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid.

Sánchez Campayo, Elena

Instituto de Ciencias de la Alimentación, Fi-

siología y Toxicología, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra.

Sánchez Ruiz, Emilia

Doctora en Medicina y Cirugía. Máster en Salud Pública. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Vicedecana de Posgrado e Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna, Universidad Ramón Llull. Barcelona.

Sevilla Sánchez, Daniel

Médico Residente de 4º año, Servicio de Farmacia, Hospital Clínico de Barcelona.

Soy Muner, Dolors

Consultor, Servicio de Farmacia, Hospital Clínico de Barcelona.

Sureda Batlle, Francesc X.

Profesor Titular de Farmacología, Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona.

Vidal García, Eulàlia

Profesora Asociada, Área de Nutrición y Dietética, Coordinadora de Prácticas Asistenciales, Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna, Universidad Ramón Llull, Barcelona.

Zulet Alzorriz, Mª Ángeles

Instituto de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra.

*A todos los profesionales
de la salud*

Prefacio

Los dietistas y nutricionistas, en su trabajo diario, se enfrentan a diferentes situaciones, que implican en alguna medida el uso de fármacos. Estas situaciones van en aumento, dado el incremento en el uso de medicamentos, de plantas medicinales y otros suplementos por parte de la población.

En el año 2003, la Asociación Americana de Dietética ya elaboró un documento en relación a la integración entre la terapia nutricional y la farmacoterapia. Es un hecho sabido que los dietistas atienden pacientes que toman medicamentos para tratar la patología objeto del dietista (por ejemplo, en el caso de la diabetes mellitus, las hiperlipidemias, etc.) o para otras afecciones que no son el objeto del dietista. Sin embargo, incluso en este último caso, el dietista tiene que estar al corriente del tratamiento que recibe el paciente, dado que se pueden presentar interacciones alimento-medicamento. Otro aspecto relevante es el uso de fármacos y/o suplementos para la pérdida de peso. Es incuestionable que el dietista debe tener un conocimiento pormenorizado de todos estos productos, tanto de su eficacia como de sus posibles reacciones adversas.

Por lo tanto, es cada vez más evidente la necesidad que tienen los profesionales de la dietética y la nutrición de poseer conocimientos de farmacología, para poder tratar de una manera global y de un modo multidisciplinario a sus usuarios. Está comprobado que el tratamiento multidisciplinario aumenta los buenos resultados en los pacientes. Este hecho se demuestra sobre todo en la adecuación dietética

en los pacientes en tratamiento con antirretrovirales.

Para tener estos conocimientos, el dietista debe partir de una base de farmacología general y, después, de los grupos farmacológicos con los que más habitualmente se encuentra en su profesión. Además, ha de disponer de amplios conocimientos de las cada vez más importantes interacciones alimento-medicamento.

El contenido de *Farmacología en Nutrición* está ideado para, en primer lugar, tratar las bases farmacológicas necesarias y luego pasar a la aplicación más práctica de la farmacología en dietética y nutrición. Esta aplicación consiste en un desarrollo detallado de las interacciones alimento-medicamento, para que, cuando el dietista establezca una dieta, sepa qué interacciones se pueden presentar con los medicamentos que toma su paciente. También se hace hincapié en la influencia de la dieta en el efecto de los fármacos, así como en el efecto de éstos sobre el estado nutricional, especialmente en ciertas poblaciones, como los ancianos y los niños, y en situaciones como el embarazo y la lactancia.

Así, pues, creemos que esta obra llena un vacío en cuanto a la aplicación de la farmacología en dietética y nutrición, que será de utilidad tanto para estudiantes de grado como de posgrado recientes. Esperamos que contribuya a una mejor atención sanitaria de los pacientes que reciben la atención de dietistas y nutricionistas.

Concepción Mestres
Màrius Duran

Índice

Prefacio	IX
Sección I: Introducción a la Farmacología. Conceptos básicos de la terapia con fármacos	1
1. Introducción a la Farmacología	3
<i>M. Duran Hortolà y C. Mestres Miralles</i>	
2. Proceso farmacéutico	13
<i>M. Duran Hortolà y C. Mestres Miralles</i>	
3. Proceso farmacocinético. Sistema LADME	25
<i>A. Boix Montañés y M. Duran Hortolà</i>	
4. Farmacodinamia	37
<i>M. R. Nogués Llor</i>	
5. Reacciones adversas	45
<i>C. Mestres Miralles y M. Duran Hortolà</i>	
Sección II: Farmacoterapia	55
6. Farmacología del sistema gastrointestinal	57
<i>F. X. Sureda Batlle</i>	
7. Farmacología del sistema cardiovascular y de la sangre	73
<i>F. X. Sureda Batlle y A. Camins Espuny</i>	
8. Tratamiento farmacológico de las dislipemias	87
<i>M. Alegret Jordà y J. C. Laguna Egea</i>	
9. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus	97
<i>A. Lloveras Rubio</i>	
10. Farmacología de los corticoides	113
<i>M. Duran Hortolà y C. Mestres Miralles</i>	
11. Otros fármacos del sistema endocrino: tiroideos y antitiroideos. Anticonceptivos	121
<i>C. Mestres Miralles y M. Anguera Salvatella</i>	
12. Tratamiento farmacológico de los trastornos del comportamiento alimentario y de la obesidad	127
<i>A. Caixàs Pedragós, M. Bueno Díez y M. Duran Hortolà</i>	
13. Tratamiento farmacológico en la osteoporosis	143
<i>E. Vidal García y M. Anguera Salvatella</i>	
14. Antiinfecciosos y citostáticos	157
<i>D. Sevilla Sánchez, E. Carcelero San Martín y D. Soy Muner</i>	
15. Farmacología del sistema nervioso central	169
<i>M. C. Lozano Estevan y C. Iglesias Rosado</i>	

16. Otros grupos farmacológicos: antiuricémicos, antihistamínicos H_1 , tratamiento de las intoxicaciones alimentarias	185
<i>C. Iglesias Rosado, M. C. Lozano Estevan y F. de Jesús Franco</i>	
Sección III: Interacciones fármaco-alimento	199
17. Principales mecanismos responsables de las interacciones farmacológicas	201
<i>F. X. Sureda Batlle</i>	
18. Interacciones farmacéuticas	211
<i>C. Mestres Miralles y M. Duran Hortolà</i>	
19. Interacciones fármaco-alimento de tipo farmacocinético	217
<i>C. Mestres Miralles y M. Duran Hortolà</i>	
20. Interacciones fármaco-alimento de tipo farmacodinámico	225
<i>C. Mestres Miralles y M. Duran Hortolà</i>	
21. Interacciones debidas a aditivos y contaminantes, tabaco y alcohol	233
<i>M. R. Nogués Llori y N. Aranda Pons</i>	
22. Interacciones de los fármacos con la nutrición artificial	247
<i>M. J. Fraile Gallard y S. Moreno Lucas</i>	
23. Prevención y gestión de las interacciones alimento-medicamento	257
<i>E. Sánchez Ruiz</i>	
24. Interacciones fármaco-alimento en situaciones especiales: pediatría, embarazo, lactancia, geriatría, SIDA, cáncer, trasplantes de órganos	269
<i>N. Obradors Aranda</i>	
Sección IV: Relación farmacoterapia-estado nutricional	283
25. Efecto de los fármacos sobre el estado nutricional	285
<i>M. P. Redondo del Río</i>	
26. Influencia del estado nutricional sobre el efecto de los fármacos	295
<i>E. Sánchez Campayo, M. A. Zulet Alzorritz y J. A. Martínez Hernández</i>	
Apéndice	307
Tablas de contenidos específicos de alimentos ricos en componentes de interés en las interacciones con fármacos	309
Soluciones de las autoevaluaciones	313
Índice analítico	317

**Introducción a la Farmacología.
Conceptos básicos de
la terapia con fármacos**

I

Capítulo 1. Introducción a la Farmacología

Capítulo 2. Proceso farmacéutico

Capítulo 3. Proceso farmacocinético, Sistema LADME

Capítulo 4. Farmacodinamia

Capítulo 5. Reacciones adversas

Introducción a la Farmacología

M. Durán Hortolà
C. Mestres Miralles

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los principios básicos que rigen las bases de la terapéutica.
- Conocer y utilizar correctamente la terminología farmacológica.
- Conocer los organismos y procedimientos que regulan los medicamentos.
- Comprender la interrelación entre la farmacología y la alimentación.

■ INTRODUCCIÓN

Enfermar es un hecho connatural a la naturaleza humana. La humanidad desde el principio de la historia ha buscado formas de mejoría, pasada la primera fase donde se aplicaban métodos mágicos-religiosos para la curación. El hombre se dedicó a observar el ecosistema donde vivía para encontrar los remedios necesarios. Así, con el conocimiento de la naturaleza y a través siempre de métodos ensayo-error logró fijarse selectivamente en productos naturales que producían efectos beneficiosos. Ésta es la base de la Farmacología actual.

Por otro lado, cada cultura fue seleccionando, de acuerdo con sus creencias, cómo tratar las enfermedades. Unas con una orientación claramente material (es decir, a través de la administración de productos naturales más o menos transformados) y otras con una orientación claramente energética (acupuntura, etc.), o mixta (materia-energía). En todo caso, el objetivo de fondo de todas ellas era lograr lo que hoy en día conocemos como salud.

Así pues, la alimentación ha sido durante siglos una de las formas en que el hombre ha tratado sus patologías. Otro hecho histórico que facilitó una comprensión de los distintos abordajes terapéuticos fue la ecuación que formuló Einstein a principios del siglo XX donde puso de manifiesto la relación entre la materia y la energía.

La vigésima segunda edición del Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (RAE) define:

“Terapéutica: parte de la medicina que enseña los preceptos y remedios para el tratamiento de las enfermedades.”

Esta definición genérica incluye los dos enfoques material-energético citados anteriormente. La Farmacología se corresponde con preceptos y remedios materiales (sustancias activas biológicamente). Dentro de la terapéutica farmacológica existen dos formas de actuación:

- *Alopática*, que se corresponde con el tratamiento basado en contrarios, es decir si el paciente tiene tos se le administra una sustancia antiusígena (p. ej., codeína).
- *Homeopática*, que se corresponde con el tratamiento basado en similares a altas diluciones, es decir si el paciente tiene urticaria se le administra, de forma muy diluida, una sustancia que a altas concentraciones es urticante (p. ej., *urtica urens*).

Mayoritariamente, existe un mayor predominio de la alopátia frente a la homeopatía en la terapéutica. Aunque en este libro trataremos fundamentalmente la Farmacología alopática, no sólo hablaremos de contrarios, sino que también hablaremos de la Farmacología susti-

tativa. Cuando existe déficit de sustancias endógenas, otra estrategia terapéutica es complementar externamente este déficit (p. ej., en la diabetes mellitus 1 el aporte de insulina).

■ CONCEPTOS BÁSICOS DE FARMACOLOGÍA

En primer lugar, debemos introducir el concepto **Farmacología**, según la Real Academia Nacional de Medicina, se trata de una rama de la ciencia que estudia los **medicamentos**. Ésta es una definición bastante general y etimológicamente modificable. En un segundo análisis se podría afinar más diciendo que es la ciencia que trata sobre las características, propiedades, preparación y efectos de los fármacos.

Fármaco y medicamento

Al intentar definir la farmacología hemos introducido dos nuevos conceptos: **medicamento**, en primer lugar y **fármaco**, en segundo lugar. Veamos a continuación las diferencias conceptuales entre ellos:

- **Fármaco:** cuando utilizamos esta denominación nos estamos refiriendo a una sustancia pura biológicamente activa. Se trata generalmente de un compuesto que interacciona con un ser vivo (humano o animal) y que pretende tratar, prevenir y diagnosticar enfermedades.
- **Medicamento:** cuando utilizamos esta expresión nos estamos refiriendo a un producto elaborado farmacéuticamente, preparado para su administración y que contiene en su interior uno o más fármacos y que se utiliza para tratar, prevenir y diagnosticar enfermedades.

De lo anterior se deduce que el responsable de la acción terapéutica en un medicamento son el o los fármacos que contiene. Así pues, el fármaco, también denominado principio activo, es quien actuará sobre el organismo. En la bibliografía inglesa no está tan clara la diferenciación anterior, ellos utilizan más la denomina-

ción *drug*, para referirse a veces al fármaco y a veces al medicamento.

La utilización de la palabra *drug*, puede ser mal traducida al español como la palabra *droga*. Desde un punto de vista farmacéutico, *droga* hace referencia (RAE) a una "sustancia mineral, vegetal o animal, que se emplea en la medicina", se trata pues de un producto natural (sin modificar o muy poco), es como un medicamento en bruto, tal como se presenta en la naturaleza o después de hacer pequeñas manipulaciones.

La Farmacología como tal engloba numerosas ciencias y, a título de ejemplo, citamos algunas de ellas:

- **Farmacognosia:** es la parte de la Farmacología que estudia el origen y las características botánicas, fisicoquímicas, organolépticas y otras que las identifiquen.
- **Farmacotecnia o farmacia galénica:** es la parte de la farmacología que estudia la adecuada preparación de los medicamentos para su utilización terapéutica.
- **Farmacodinámica:** es la parte de la Farmacología que estudia las acciones y efectos de los fármacos sobre los distintos órganos, aparatos y sistemas y su mecanismo de acción bioquímico o molecular.
- **Farmacocinética:** es la parte de la farmacología que estudia los procesos y factores (absorción, distribución, metabolismo y excreción) que determinan la cantidad de fármaco presente en el organismo.
- **Farmacología clínica:** es la parte de la farmacología que estudia las acciones y los efectos de los fármacos en el hombre sano y enfermo y se ocupa de la investigación racional para el uso de los medicamentos.
- **Farmacogenética, cronofarmacología, toxicología, farmacoepidemiología,** etcétera.

A nivel cotidiano se usan a veces expresiones propias de la Farmacología de forma incorrecta, este aspecto genera a veces un cierto grado de confusión. Por ejemplo, la palabra *droga* se utiliza coloquialmente para referirse a una sustancia adictiva. Hay que ir con cuidado con la utilización terminológica para no confundir palabras científicas con el uso en la calle.

Origen de los fármacos

El origen de los fármacos actuales se basa en el conocimiento de la naturaleza por parte del hombre, de forma selectiva la humanidad fue seleccionando **productos naturales** para tratar sus enfermedades. Las plantas, el reino vegetal, ha sido un gran proveedor de sustancias curativas, bien por utilización de toda la planta, bien por utilización de las partes útiles o bien por extracción de la sustancia útil. Así, a finales del siglo XVIII, el médico escocés Whitering introdujo en la clínica el uso del té de la hojas de *Digitalis* como tratamiento de los edemas de la insuficiencia cardíaca. Los principios activos contenidos en esta planta son esteroides con una o más moléculas de azúcar unidas. El glucósido digitálico, de mayor relevancia clínica, continúa obteniéndose de las plantas de *Digitalis purpurea* o *lanata* debido a que su síntesis es demasiado costosa y dificultosa. Cuando hablamos de **productos naturales** nos referimos a los tres reinos de la naturaleza: vegetal, animal (insulina de pancreas de cerdo) y mineral (sustancia de contraste).

En la historia de la ciencia ha habido momentos importantes, en relación a la actividad

farmacológica de las sustancias, fue clave el conocimiento de la estructura química de las sustancias. Este hecho permitió posteriormente imitar, sintetizar, modificar, alterar las estructuras de los fármacos (naturales) y así introducir nuevos fármacos con otras propiedades o más potentes. Históricamente hubo dos fases:

- Los **productos semisintéticos**: es decir productos naturales modificados en el laboratorio. Así Hoffman descubrió la aspirina (principio activo: ácido acetilsalicílico) acetilando el ácido salicílico que se obtenía de la corteza del árbol sauce blanco (Figura 1-2).
- Los **productos sintéticos**: totalmente elaborados en el laboratorio a partir de moléculas elementales se van construyendo moléculas más complejas que tienen propiedades farmacológicas (Figuras 1-3 y 1-4).

Con los progresos de la ciencia en relación al conocimiento de las células y sus procesos de replicación ha surgido otra vía de elaboración de medicamentos, los **productos elaborados por biotecnología**, son fármacos de fabricación biológica. Dentro de esta tipología tenemos que describir dos procedimientos:

- Obtención de productos por **ingeniería genética**, aplicable a fármacos cuya estructura química es similar a proteínas, hormonas, etc. Un ejemplo es la obtención de **insulina** a partir de cepas de bacterias de *Escherichia coli* en las cuales se ha modificado su secuencia del gen ADN para codificarlo para la obtención de la sustancia. Se denomina proceso ADN recombinante.

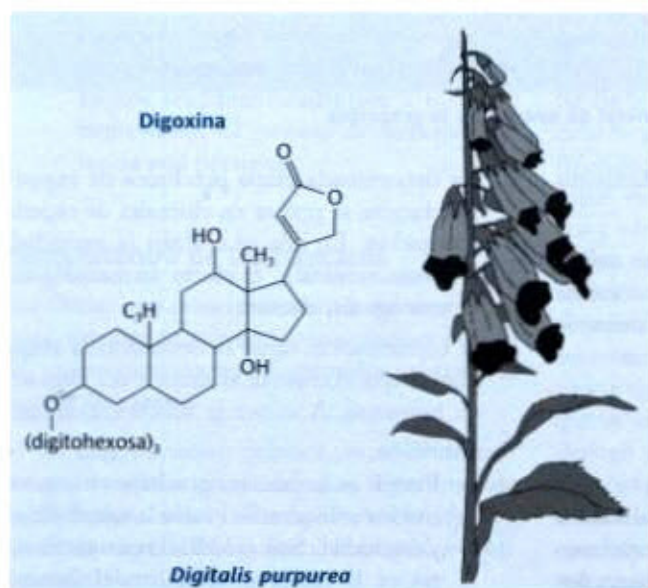


FIGURA 1-1. La digoxina es un ejemplo de medicamento que deriva de un producto natural.

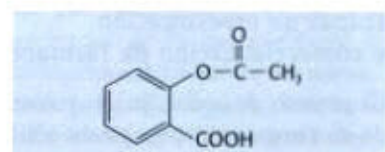


FIGURA 1-2. Ejemplo de un medicamento de origen semisintético: la aspirina.

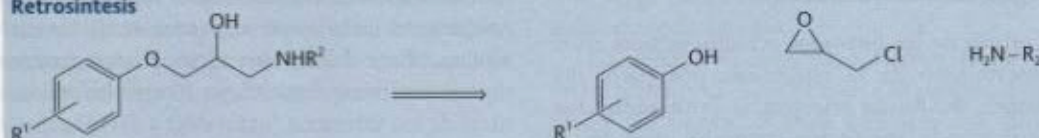
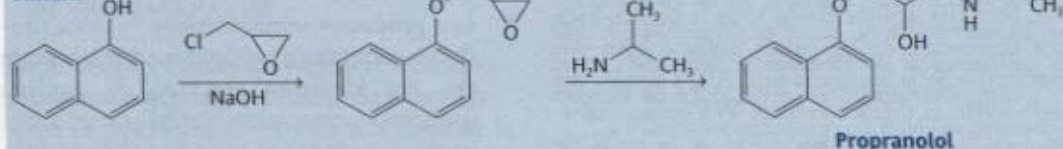
Retrosíntesis**Síntesis**

FIGURA 1-3. Ejemplo de procedimiento general de síntesis de ariloxipropanolaminas y su aplicación a la obtención de propranolol.

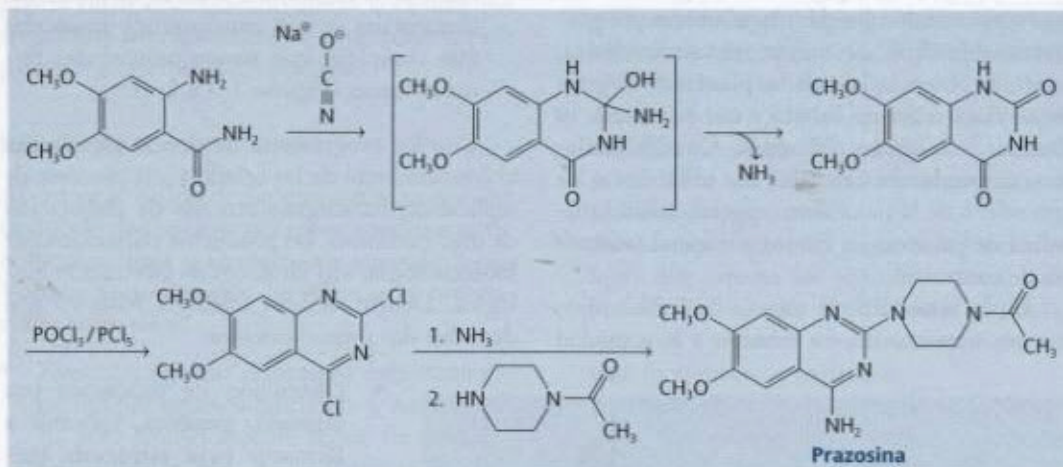


FIGURA 1-4. Ejemplo de procedimiento general de síntesis de la prazosina.

- Obtención de productos por **procedimiento celular**. Anticuerpos monoclonales.

Existen además otras clasificaciones como: medicamentos que provienen de plantas medicinales, fórmulas magistrales, medicamentos homeopáticos, radiofármacos, entre otros.

Etapas de investigación y comercialización de fármacos

El proceso de investigación y comercialización de un fármaco es largo y económicamente costoso, además no todos los fármacos ensayados al final se podrán convertir en medicamento. El proceso consta de dos partes:

- La denominada **etapa preclínica** de experimentación, se realiza en animales de experimentación. En ella se evalúan la toxicidad, la farmacocinética, el efecto farmacológico, la teratogenia, etcétera.
- A continuación sigue la denominada **etapa clínica** que comporta el ensayo del fármaco en humanos. A su vez se subdivide en cuatro fases:
 - **Fase I:** es la primera prueba en humanos tras los animales. Se evalúa la tolerabilidad y seguridad. Son estudios cortos de tiempo, en los cuales se administra el fármaco en personas sanas voluntarias (grupo reducido). Distintas dosis a grupos distintos.

- **Fase II:** el objetivo es determinar la eficacia del candidato a fármaco y la mejor dosis tolerable. La duración temporal es mayor. Se prueba el fármaco en un grupo reducido de personas con la enfermedad a tratar.
- **Fase III:** es parecida a la anterior pero el tamaño muestral es mucho mayor, se comprueba la incidencia de efectos deseados y no deseados. Determina bajo qué circunstancias el fármaco da lo mejor de sí en combinación con otros fármacos. Si todo ha ido bien, y el laboratorio solicita la aprobación de la Autoridad Sanitaria Competente, en Europa (procedimiento centralizado) se debe dirigir a la Agencia Europea del Medicamento (EMA/EMA), si la quiere solicitar en Estados Unidos se debe dirigir a la *Food and Drug Administration* (FDA). Los laboratorios pueden, en Europa, solicitar la aprobación en estados concretos de la Unión Europea, en este caso deben seguir el denominado procedimiento descentralizado.
- **Fase IV:** se denomina fase de poscomercialización, el medicamento está comercializado, pero se sigue investigando para valorar con más profundidad los efectos secundarios/adversos a medio y largo plazo. El proceso de farmacovigilancia está presente.

Nomenclatura de los fármacos

Los fármacos o principios activos son sustancias puras que tienen una estructura química definida, en este sentido para nombrarlos existen tres formas de hacerlo:

- La denominación química, su **nomenclatura sistemática** de acuerdo con las normas de la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC). Por ejemplo: N-*p*-aminofenol.
- Otra manera de hacerlo es a través de su **nombre genérico**, su denominación común

internacional (DCI) que es la denominación establecida por Organización Mundial de la Salud OMS. En España, a cada principio activo se le atribuye una denominación oficial española (DOE) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La denominación oficial española deberá ser igual, o lo más aproximada posible, salvadas las necesidades lingüísticas, a la DCI fijada por la Organización Mundial de la Salud. Por ejemplo: paracetamol.

- Finalmente, la tercera posibilidad es el denominado **nombre comercial**, asociado a una patente de marca. Con esta denominación nos referimos a una marca concreta de fármaco, elaborado por unos laboratorios que disponen de la patente por el tiempo legal establecido. Por ejemplo: Gelocatil®, Termalgin®, Apiretal®.

Medicamento: composición

La siguiente pregunta que nos podríamos formular es, ¿qué diferencia hay entre fármaco y medicamento?, en este mismo capítulo ya hemos comentado la diferencia principal. Cuando se utiliza la expresión fármaco (o su sinónimo, principio activo), nos referimos a la sustancia pura, de estructura química definida, responsable de la acción sobre el organismo. En cambio, cuando decimos medicamento, nos estamos refiriendo a un preparado, complejo, que contiene varias sustancias puras, algunas de ellas fármacos y otras sin actividad biológica: los denominados excipientes. Hemos visto en el apartado anterior que son las autoridades sanitarias nacionales o internacionales las que conceden la autorización legal, ello hace necesario la existencia de una ley que establezca jurídicamente qué se entiende por medicamento, ya que si se derivan consecuencias de su uso por parte de los ciudadanos siempre debe haber un responsable a los ojos de la ley. En España, de acuerdo con Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se entiende como medicamento de uso humano:

“Medicamento de uso humano: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.”

Existe otra definición parecida que se refiere a los medicamentos de uso veterinario, lógicamente para animales.

Existen diferentes tipos de medicamentos y, por tanto, tienen también diferentes clasificaciones. A menudo se clasifican por su actividad terapéutica, pero también se puede hacer por su acceso (si es necesario receta o no) o según su origen (comentado anteriormente). En una primera aproximación, la clasificación según el tipo de acceso puede ser:

- **Medicamentos que necesitan receta médica.** Como la utilización incorrecta de los medicamentos puede comportar consecuencias graves para la salud, las autoridades sanitarias exigen que, para su dispensación en farmacias, se presente una receta médica, lo que implica que un médico haya valorado la necesidad del tratamiento y haya recomendado la administración del medicamento con una pauta específica (qué dosis se debe tomar, con qué frecuencia y durante cuánto tiempo). *No está permitida su publicidad en los medios de comunicación.* Algunos de estos medicamentos son los **genéricos** que aparecen cuando la patente del principio activo ya ha caducado y, entonces, otros laboratorios pueden comercializar, y, como ya no se consideran los gastos de investigación, son más baratos. Estos medicamentos tienen la misma eficacia, seguridad y calidad que los originales.
- **Medicamentos publicitarios.** Son aquellos en los que se autoriza la publicidad a través de los medios de comunicación y no necesitan receta médica para ser dispensados en farmacias. Generalmente, son medicamentos muy conocidos por el público, no pre-

sentan una toxicidad alta y se utilizan para aliviar síntomas menores (acidez de estómago, dolor, fiebre, etc.). A pesar de su aparente bondad, no dejan de ser medicamentos y deben tomarse con precaución. Se identifican generalmente con las siglas EFP en el embalaje. Son proporcionalmente más caros porque repercuten el coste de la publicidad en su precio.

- **Medicamentos de uso hospitalario.** Son los que se dispensan en el servicio de farmacia del hospital, previa prescripción médica. Habitualmente, son administrados en el mismo hospital, mientras el paciente está ingresado, aunque hay casos en que el tratamiento se debe continuar después del alta en el domicilio. Se identifican con la sigla H en el embalaje.

En función de la organización de la sanidad en cada país, pueden existir otras denominaciones, así en España, por ejemplo existen:

- **Medicamentos que necesitan visado de inspección.** Son los de uso restringido para ciertas enfermedades y que requieren un control adicional por parte de Sanidad.
- **Medicamentos extranjeros.** En algunos casos, si el principio activo no se encuentra en nuestro país, el medicamento o la sustancia se debe importar del extranjero. El Ministerio de Sanidad y Consumo dispone de un mecanismo por el cual, si un paciente necesita unos medicamentos que no se encuentran en nuestro país, se pueda hacer la correspondiente importación.

Si simplificamos la definición, podemos decir que un medicamento es un preparado dotado de una forma farmacéutica que conteniendo uno o más fármacos se utiliza en la clínica.

De todas maneras, hemos introducido un concepto nuevo: **forma farmacéutica**.

En cuanto a la **composición** de un medicamento, éste contiene siempre dos tipologías de sustancias:

- El o los principios activos. Cuando un medicamento contiene más de un fármaco recibe la denominación de asociación farmacéu-

tica. Por ejemplo, Frenadol® (clorfenamina + dextrometorfano + paracetamol), Couldina® (ácido acetilsalicílico + clorfenamina + fenilefrina), etc.

- Los excipientes, que son sustancias puras que deben acompañar necesariamente al principio activo, se añaden:
 - Por necesidades tecnológicas de fabricación, dar volumen, cohesionar, diluir, etc., y así conseguir la forma farmacéutica deseada en cada caso (cápsulas, comprimidos, soluciones, jarabes, etc.) facilitando la preparación, conservación y administración de los medicamentos. Los compuestos que se utilizan para recubrir las cápsulas o los reguladores de pH son ejemplos de los excipientes utilizados en la formulación de los medicamentos.
 - Para mejorar las condiciones organolépticas del medicamento. Edulcorantes, colorantes, saborizantes, conservantes, sustancias aromáticas, diluyentes, etc.

En general, se consideran sustancias inertes, que no tienen efecto farmacológico. Sin embargo los hay que sí que tienen un efecto o una acción reconocida en determinadas circunstancias (alérgias, intolerancias, reacciones cutáneas, etc.). Es por este motivo, y para asegurar un correcto uso y administración de los medicamentos, que hay excipientes que son de **declaración obligatoria**. Estos excipientes se deben detallar en el etiquetaje y en el prospecto del medicamento.

A través de la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios se pueden consultar los prospectos de los medicamentos autorizados en el Estado. Con esta información, por ejemplo, los pacientes celíacos pueden saber si el medicamento contiene gluten; los pacientes diabéticos y los pacientes con intolerancia a la lactosa pueden conocer la cantidad de azúcares que contienen sus medicamentos (sacarosa, lactosa, ...) y los enfermos de fenilcetonuria pueden tener constancia de la presencia o no de aspartamo.

No podemos finalizar este apartado sin comentar a qué nos referimos al decir **forma far-**

macéutica: se trata de un producto elaborado preparado para su administración adecuada. Existen numerosos ejemplos:

- *Formas farmacéuticas sólidas*: comprimidos, cápsulas duras, grageas, comprimidos con cubierta entérica, etcétera.
- *Formas farmacéuticas líquidas*: jarabes, mucilagios, elixires, soluciones, suspensiones, etcétera.
- *Formas farmacéuticas semilíquidas*: emulsiones, cremas, etcétera.
- *Formas farmacéuticas semisólidas*: supositorios, óvulos, pastas, etcétera.
- *Formas farmacéuticas gaseosas*: aerosoles, nebulizadores, etcétera.

■ SÍMBOLOS Y LEYENDAS

Existe una gran variedad de tipologías de medicamentos, para identificarlos de una forma rápida se utilizan símbolos y leyendas que nos informan rápidamente sobre aspectos o bien legales/administrativos o bien sobre efectos adversos relevantes para la salud.

Como ejemplo, en la figura 1-5 podemos ver los pictogramas que se utilizan, en el momento de la edición de este libro, en España.

■ OTROS CONCEPTOS IMPORTANTES

Además de lo comentado anteriormente, hay que tener en cuenta los siguientes aspectos de los medicamentos:

- **Propiedades fisicoquímicas.** Entre las propiedades físicas, es importante la solubilidad. Los fármacos liposolubles son más fácilmente absorbibles y difusibles que los hidrosolubles. La estructura química es muy importante, porque está íntimamente relacionada con la actividad farmacológica.
- **Mecanismo de acción.** Es el conjunto de "procesos bioquímicos y fisiológicos que explican cómo se produce la respuesta". Se puede estudiar a nivel fisiológico o bioquímico. Por ejemplo, el descenso de la presión arterial puede ser producido por disminu-

	Se necesita receta médica para ser dispensado al paciente		Medicamentos que pueden reducir la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa
	Se necesita receta de estupefacientes para ser dispensado al paciente		Medicamentos que pueden producir fotosensibilidad
	Especialidades farmacéuticas con sustancias psicotrópicas		Material radiactivo
	Especialidades farmacéuticas con sustancias psicotrópicas		Gas medicinal comburente
	Conservación en frigorífico		Gas medicinal inflamable
			Principio activo o medicamento de reciente autorización (menos de 5 años)
EFP Medicamento publicitario H Medicamento de uso hospitalario DH Medicamento de diagnóstico hospitalario ECM Medicamento de especial control médico TLD Tratamiento de larga duración EFG Especialidad farmacéutica genérica MTP Medicamentos tradicionales a base de plantas			

FIGURA 1-5. Símbolos y leyendas del etiquetado de medicamentos.

- ción de la frecuencia cardíaca o por vasodilatación.
- **Efecto farmacológico.** Es la "respuesta observable del fármaco" (por ejemplo, el efecto laxante). Se define por la naturaleza, la intensidad y la duración de la respuesta. El efecto farmacológico comprende el efecto terapéutico y también los efectos adversos.
 - **Indicaciones terapéuticas.** Se refiere a aquel conjunto de situaciones (síndromes, síntomas, patologías) en las cuales es correcto utilizar el medicamento (que contiene el principio activo).
 - **Efectos adversos.** El fármaco provoca con frecuencia efectos no deseados. Estos efectos "indeseables" acompañan a los efectos farmacológicos. Todos los fármacos tienen efectos adversos. Por tanto, en todo tratamiento, es necesario valorar la relación beneficio-riesgo para el paciente.
 - **Contraindicaciones.** Algunos medicamentos no deben administrarse a enfermos que padecen alguna enfermedad anterior. Las contraindicaciones son las enfermedades o trastornos que tiene el paciente que le impiden tomar la medicación. Por ejemplo, en

los pacientes diabéticos están contraindicados los corticoides, debido a que éstos producen hiperglucemia, situación que puede complicar su diabetes. En consecuencia, la causa de esta contraindicación es la aparición de efectos indeseables que pueden agravar esas enfermedades.

- **Interacciones.** Son modificaciones en el efecto farmacológico como consecuencia de la administración conjunta de dos o más medicamentos, o de medicamentos y alimentos, o de medicamentos y sustancias tóxicas (alcohol, sustancias de abuso, ...). A lo largo del libro nos interesaremos especialmente en aquellas interacciones de repercusión clínica que tengan interés en el campo de la nutrición humana y dietética.

■ LOS PROCESOS DE LA TERAPIA CON FÁRMACOS

Existen múltiples factores que condicionan la efectividad de un fármaco ante un tratamiento,

en este sentido se debe garantizar que todas las etapas que siguen los fármacos en el organismo se cumplen de forma adecuada. Así, debemos responder a las siguientes preguntas:

- ¿Llega el fármaco al paciente? La respuesta a esta pregunta forma parte de lo que se denomina el **proceso farmacéutico**.
- ¿Llega el fármaco al lugar donde debe ejercer su acción? La respuesta a esta pregunta forma parte de lo que se denomina el **proceso farmacocinético**.
- ¿Produce el efecto requerido? La respuesta a esta pregunta forma parte de lo que se denomina el **proceso farmacodinámico**.
- ¿El efecto farmacológico se traduce en un efecto adecuado? La respuesta a esta pregunta forma parte de lo que se denomina el **efecto terapéutico**.

A lo largo del libro iremos desgranando todos estos apartados para comprender mejor la relación existente entre la farmacología y la nutrición humana y dietética.

CASO PRÁCTICO

Ángela es una mujer de 35 años que está pasando una fase depresiva a raíz de quedarse sin trabajo. Ha engordado notablemente, hecho que la deprime aún más. Debido a una intensa alergia, una amiga le facilita un medicamento (que contiene corticoesteroides) que ella tomó en un cuadro agudo. Por si fuera poco, en la última analítica que le han efectuado el valor de la glucemia en ayunas tenía un valor de 150 mg/dL.

¿Qué opinas de esta situación? ¿Qué recomendarías tú a esta paciente?

El sobrepeso, probablemente consecuencia de la fase depresiva, puede haberle afectado a nivel metabólico (¿podría debutar con una diabetes mellitus tipo 2?) aunque todo podría estar enmascarado por los corticoides de la medicación que ha tomado **sin prescripción médica** que tienen un efecto diabético.

■ COMPLEMENTO PRÁCTICO:
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. La expresión anglosajona **drug** hace referencia a:

- ☐ a) Fármaco.
- ☐ b) Medicamento.
- ☐ c) Droga.
- ☐ d) a y b son ciertas.

2. Los excipientes siempre:

- ☐ a) Mejoran la calidad organoléptica del fármaco.
- ☐ b) Tienen una ligera actividad biológica.
- ☐ c) No tienen actividad biológica.
- ☐ d) Dan coloración al medicamento.

Los principales condicionantes que determinan la llegada del fármaco al interior (exterior) del paciente son:

- El cumplimiento del tratamiento.
- La disminución de los errores de medicación.
- La biodisponibilidad, que está ligada a la vía de administración.

El **cumplimiento del tratamiento** se puede definir como el grado en que el paciente sigue el tratamiento prescrito. Entre los factores que influyen en el cumplimiento del tratamiento debemos destacar los siguientes:

- **Tipo de tratamiento.** Los tratamientos farmacológicos para que tengan un buen seguimiento por parte de los usuarios deben ser lo más simples posible, de fácil comprensión y seguimiento. De acuerdo con las características del paciente, por ejemplo si presenta pluripatología, deberá seguir, con toda probabilidad, polimedicación. La polimedicación es un aspecto que añade complejidad al tratamiento y, por tanto, dificultad de seguimiento.
- **Complejidad del tratamiento:** implica la frecuencia de administración (cuantas más veces al día tenga el paciente que to-

mar fármacos más probable es que incumpla el tratamiento) y el **número de medicamentos** que deba tomar (cuantos más medicamentos se deba tomar mayor posibilidad de incumplimiento terapéutico). La realidad pone de manifiesto que este aspecto tiene un peso muy importante para el cumplimiento, existen sistemas para organizar la toma de medicación por parte de los pacientes, reduciendo o simplificando así la complejidad. Los planes de medicación personalizados son un buen instrumento para mejorar el cumplimiento. En la figura 2-1 podemos ver un **plan de medicación personalizado** de un paciente dado de alta de un hospital. También es un buen complemento al plan de medicación personalizado facilitar información simple y concreta, respecto a la medicación que indique consideraciones de cómo se debe tomar y de qué se puede observar con su consumo (Figura 2-2).

- **Reacciones adversas:** este aspecto se comentará de forma detallada más adelante en otro capítulo. Si el tratamiento da lugar a reacciones adversas es difícil que el paciente consienta en seguirlo.

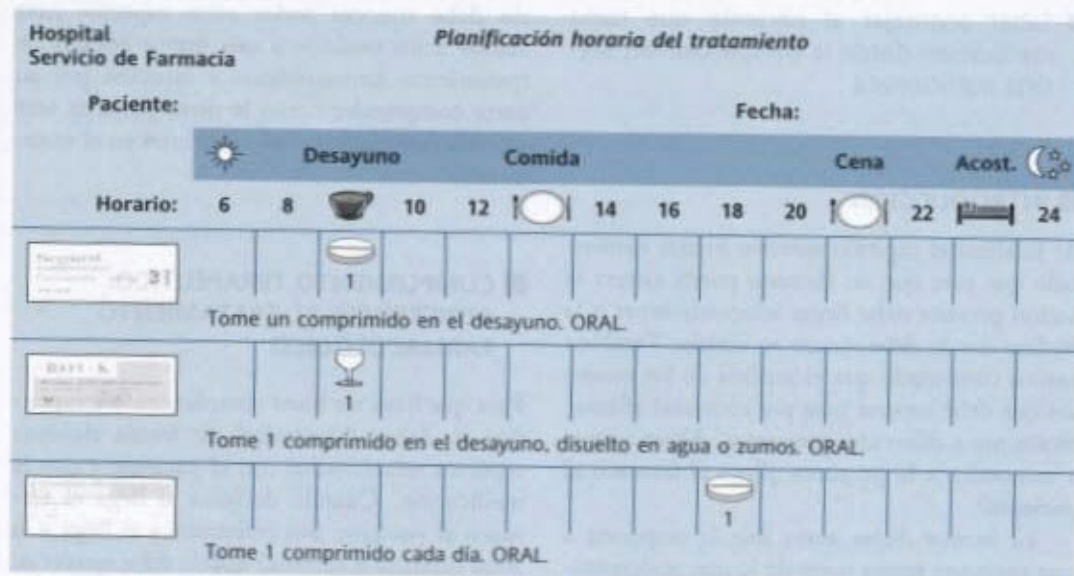
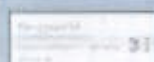


FIGURA 2-1. Ejemplo de un plan de medicación personalizado (imágenes cedidas por Grifols, S.A.).

Hospital
Servicio de Farmacia

Planificación horaria del tratamiento

**SEGURIL 40 mg 30 comprimidos**
furosemda

Acciones: Medicamento que aumenta la cantidad de orina (DIURÉTICO), ayudando a regular la presión sanguínea (ANTIHIPERTENSIVO).

Consideraciones: Tome este medicamento con las comidas o con algún alimento para evitar posibles molestias de estómago.
Es aconsejable que lo tome por las mañanas o al mediodía, para evitar tener que levantarse por la noche a orinar.
Es posible que su médico le recomiende una dieta especial, que conviene seguir para aumentar la eficacia de este medicamento.
Mientras dure el tratamiento evite levantarse de manera brusca para evitar posibles mareos.
Mientras esté tomando este medicamento puede aparecer sensación de mareo o desmayo en caso de que beba alcohol, esté de pie durante largos periodos de tiempo, haga ejercicio o cuando haga calor.
Si es usted diabético/a, tenga en cuenta que este medicamento puede alterar los niveles de glucosa en sangre y orina.
A no ser que su médico le indique lo contrario, procure tomar alimentos ricos en potasio tales como plátano, espinacas, melocotón, uva, melón, ciruelas y kiwi.
Con este medicamento su piel puede volverse más sensible a la luz. Si es así, es aconsejable que evite la exposición directa a los rayos solares y, si toma el sol, que utilice una crema protectora.

Efectos adversos: Aunque no sea frecuente, puede aparecer sed intensa, calambres musculares o náuseas. Si persisten estos síntomas, comuníquese a su médico.

**BOI K 50 comprimidos efervescentes**
potasio ascorbato

Acciones: Medicamento que se usa cuando es necesario un aporte extra de potasio. El potasio es necesario para el buen funcionamiento del corazón.

Consideraciones: Disuelva los comprimidos en medio vaso de agua o zumo de frutas, y tómelos en las comidas.
Después de sacar el comprimido del tubo, acuérdesse de cerrarlo bien para evitar que los comprimidos se estropeen.
Si está usted tomando medicamentos para la depresión, anticoagulantes o anticonceptivos orales, comuníquese a su médico.
Mientras tome este medicamento, no tome sustitutos de la sal ni alimentos bajos en sal, a menos que su médico se lo indique.

Efectos adversos: Pueden aparecer náuseas y diarreas. Si observa heces oscuras o negruzcas, avise a su médico.

**DIGOXINA 0,25 mg 20 comprimidos**
digoxina

Acciones: Medicamento que ayuda al corazón a impulsar la sangre con más fuerza, para que llegue mejor al resto del cuerpo (CARDIOTÓNICO). También regula el ritmo del corazón (ANTIARRITMICO).

Consideraciones: Es mejor que tome este medicamento con el estómago vacío, pero, si tiene molestias de estómago, puede tomarlo con algún alimento.
Siga estrictamente las indicaciones de su médico en cuanto a la dosis y a las horas de administración.
Si toma este medicamento siempre a la misma hora, conseguirá mejores resultados.
Se aconseja que tome alimentos ricos en potasio tales como plátanos, espinacas, melocotón, uva, melón, ciruelas o kiwi.
No tome otros medicamentos sin consultar a su médico o farmacéutico.

Efectos adversos: Si aparecen náuseas, vómitos, diarrea y visión borrosa, avise a su médico.

Paciente:

FIGURA 2-2. Información terapéutica complementaria al plan de medicación (imágenes cedidas por Grifols, S.A.).

- **Características del paciente.** En este sentido, el nivel cultural de las personas por lo que se refiere a la capacidad de comprensión del tratamiento es un aspecto que puede condicionar un buen cumplimiento, sobre todo si es complejo. La edad también: los niños deben seguir los tratamientos bajo la supervisión de sus padres, las personas mayores experimentan con facilidad olvidos, confusiones, etcétera.
- **Tipo de patología a tratar.** La patología puede configurar un perfil de usuario, así el cumplimiento del tratamiento suele ser malo en los enfermos mentales. Algunas patologías, como por ejemplo la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, entre otras, pueden dificultar el cumplimiento del tratamiento, simplemente por la dificultad del enfermo para abrir el medicamento o partir un comprimido. Hay pacientes que presentan dificultades de deglución, lo que dificulta su administración. En cambio, los pacientes diabéticos suelen ser muy buenos cumplidores de su tratamiento.
- **Actitud del entorno** (familia y personal sanitario como médicos, enfermeras, nutricionistas, etc.). Si el paciente, está en un entorno social/familiar controlado y/o ante un equipo sanitario multidisciplinar que se interesa por él, dando instrucciones claras y efectuando un seguimiento, ello dará confianza y el cumplimiento será mejor.

Otro aspecto es la disminución de los **errores de medicación**. Desde el diagnóstico de una patología por parte del médico hasta la administración de la medicación, existen diferentes pasos en los que se pueden producir equivocaciones.

Un error de medicación es cualquier acontecimiento evitable que ocurre durante el proceso de prescripción, preparación, dispensación o administración de un medicamento, independientemente de si produce lesión o el potencial de lesión está presente. Se diferencia de la reacción adversa en que ésta no se puede prevenir, mientras que el error de medicación sí que puede evitarse.

Los errores que se producen en la cadena del medicamento son potencialmente lesivos para el paciente y, por tanto, deben prevenirse, evitarse y corregirse. Por este motivo, prevenir y evitar errores de medicación no es sólo una obligación del que prescribe el medicamento, sino que debe ser el resultado del esfuerzo conjunto de los profesionales de la salud implicados en la atención al paciente.

La incidencia y la causa de los errores de medicación se han estudiado más exhaustivamente en el ámbito hospitalario. Una revisión reciente revela que los errores de medicación afectan a entre el 1 y el 2% de los pacientes ingresados, y que los errores de prescripción constituyen el tipo de error de medicación más frecuente en este entorno. El desarrollo de estrategias como la prescripción informatizada, las hojas de prescripción preimpresas y la implicación de los profesionales sanitarios han contribuido de forma significativa a disminuir los errores de prescripción por similitud fonética u ortográfica, legibilidad, presentación, duplicidad, incompatibilidad, interacción o contraindicación. Con todo, las citadas medidas no son suficientes por sí solas, de modo que es importante conocer cuáles son los errores de prescripción más frecuentes y cómo prevenirlos. Los errores de prescripción se pueden agrupar en torno a las siguientes categorías:

- Ausencia de indicación para el medicamento prescrito.
- Medicamento contraindicado.
- Medicamento que interfiere con alergias conocidas.
- Medicamento con indicación aprobada, pero prescrito en dosis inadecuadas.
- Frecuencia de dosificación que no se corresponde con el perfil farmacocinético del medicamento o con la función renal o hepática del paciente.
- Prescripción médica verbal (error potencial).
- Prescripción médica ilegible.
- Prescripción médica incompleta en cuanto al nombre del medicamento, la dosis, la frecuencia, la vía de administración, la indica-

ción para utilización en frecuencia y duración ("si precisa"), etc.

- Dosis modificada sin suspensión de la prescripción médica previa.
- Uso de abreviaturas no aprobadas.
- No se indica la duración del tratamiento.
- No está registrada la alergia a los medicamentos.

Visto lo expuesto existen situaciones que pueden generar problemas a los pacientes tratados farmacológicamente que naturalmente pueden dificultar un correcto cumplimiento terapéutico.

Por último, vamos a considerar un aspecto relacionado con el fármaco y el paciente simultáneamente: la denominada **biodisponibilidad (F)** o disponibilidad sistémica, se trata de un término cuantitativo que se utiliza en farmacología para hacer referencia a qué proporción de fármaco (habitualmente expresado en %) llega inalterado a la circulación sistémica después de su administración. Se suele utilizar para establecer comparaciones entre diferentes vías de administración y/o formas farmacéuticas. Cada uno de nosotros tiene una F diferente, pero si nuestro organismo se halla dentro de la "distribución normal" de la población, nuestra F es previsible. Todos los medicamentos describen en su información técnica la biodisponibilidad de sus fármacos. Si la biodisponibilidad es superior a la esperada, pueden aparecer efectos tóxicos, y si es inferior a la esperada el efecto del fármaco puede ser insuficiente.

Para finalizar hay un concepto relacionado con todo lo anterior que es importante conocer, es la denominada **adherencia al tratamiento farmacológico**, este concepto intrínsecamente relacionado con el cumplimiento, se refiere al grado en que un paciente sigue con continuidad un tratamiento farmacológico sin abandonarlo. Se debe conseguir que los tratamientos farmacológicos tengan una buena adherencia.

A partir de lo expuesto anteriormente podemos concluir que se puede mejorar el cumplimiento de un tratamiento farmacológico simplificando la terapia farmacológica en lo posible, facilitando al usuario pautas de segui-

miento, promoviendo la educación del enfermo y a ser posible de su entorno más inmediato, disminuyendo los errores de medicación y manteniendo la biodisponibilidad adecuada.

■ VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS MÁS HABITUALES

La administración idónea de un medicamento consigue que el fármaco acceda al lugar del organismo donde es activo, la biofase. Este tránsito específico por el organismo influye en la intensidad y duración de la acción, por lo que puede afirmarse que la eficacia terapéutica está influida por la formulación del fármaco y su vía de administración.

En general, los fármacos pueden administrarse mediante tres rutas principales: a través del canal alimentario (administración enteral), la administración parenteral (tiene diferentes modalidades, endovenosa, intramuscular, ...), o también por aplicación sobre tejidos (mucosas, piel, ...). A veces, las rutas se solapan entre sí como ocurre por ejemplo con la vía transdérmica, que consiste en la aplicación del medicamento sobre la piel, pero su acción tiene lugar a través de la redistribución del fármaco en el organismo que realiza la sangre. Otra forma de clasificación diferencia la administración intravenosa del resto, que se denominan en conjunto vías extravasales.

A continuación, vamos a describir algunas de las vías más habituales y que debe conocer el nutricionista.

Vía oral

Consiste en administrar el medicamento por la boca produciendo la deglución del mismo, con lo cual el fármaco llega al tubo digestivo. Los fármacos administrados por vía oral pueden producir su efecto a nivel local, sobre el sistema gastrointestinal, o bien ser absorbidos a través de la mucosa gastrointestinal (estómago, intestino delgado y, en menor proporción, en el intestino grueso) hacia el torrente circulatorio, produciendo el efecto a nivel sistémico. No se

debe confundir la vía oral con la bucal o sublingual, en donde la absorción del fármaco tiene lugar directamente en las mucosas bucales o sublinguales.

El grado de absorción de un fármaco a nivel gastrointestinal depende de sus características (principalmente el pK_a) y del pH del entorno en el que se encuentra. Para poder ser absorbido, un fármaco debe atravesar la mucosa gastrointestinal, que está formada por capas de células. Como las células tienen membranas lipídicas en su exterior, el fármaco ha de tener cierto carácter hidrofóbico para poder atravesarlas. La mayoría de fármacos son ácidos o bases débiles, que están más o menos ionizados según su pK_a y el pH del entorno. Las formas no ionizadas son más hidrofóbicas que las ionizadas y, por tanto, se absorberán mejor. Los fármacos de naturaleza ácida como la aspirina se encuentran poco ionizados al pH ácido del estómago, por tanto se absorberán bien en este medio. Los fármacos de naturaleza básica como la eritromicina se hallan muy ionizados en el estómago y por tanto se absorberán poco. En cambio a nivel del duodeno con pH aproximadamente 5, está menos ionizada y se absorbe mejor. Esta etapa condiciona el parámetro de biodisponibilidad citado anteriormente.

En el capítulo anterior ya se ha comentado el concepto de **forma farmacéutica**. Cada vía de administración tiene una/s forma/s farmacéutica/s idónea/s, por ejemplo un supositorio no debe administrarse por vía oral, ya que no es una forma farmacéutica adecuada a esta vía. Para administrar fármacos por vía oral se pueden utilizar formas farmacéuticas sólidas o líquidas.

Las formas farmacéuticas líquidas las podemos clasificar en:

- **Soluciones o disoluciones.** Consisten en una disolución del fármaco en agua.
 - **Suspensiones.** Es una dispersión del fármaco en agua. El fármaco en este caso es poco soluble en agua. Cuando se dejan en reposo, se separan dos fases: en la parte superior la fase acuosa y en la parte inferior sedimenta el fármaco no disuelto en el medio. Han de agitarse antes de administrarlas para que queden homogéneas.
 - **Emulsiones.** Son dispersiones del fármaco en un medio que contiene dos fases inmiscibles entre sí, agua/aceite. No son muy habituales, se utilizan cuando el fármaco es muy hidrofóbico.
 - **Elixires.** Son disoluciones que contienen alcohol. El alcohol ayuda a solubilizar el fármaco.
 - **Jarabes.** Se trata de una disolución muy concentrada de azúcar (sacarosa) en agua (45-85%) de sacarosa. A este jarabe se le incorpora el fármaco.
- Las formas farmacéuticas líquidas se absorben relativamente rápido en el tracto gastrointestinal. Se dosifican en mL, gotas (20 gts = mL), cucharadas.
- Todas estas formas farmacéuticas pueden contener excipientes como: conservantes, edulcorantes y/o saborizantes (excepto en los jarabes, que no es necesario) y a veces colorantes, para hacerlos más atractivos en su consumo.
- En cuanto a las formas farmacéuticas sólidas, éstas las podemos agrupar en:
- **Comprimidos.** Se preparan mezclando la dosis de fármaco con excipientes inertes (p. ej., lactosa, almidón) y posteriormente se comprime con una maquinaria especial. Cuando llegan al estómago los comprimidos se deshacen debido al efecto del pH y las enzimas digestivas (disgregación), y posteriormente el fármaco se disuelve en el contenido gástrico. La absorción suele tener lugar mayoritariamente a nivel del estómago.
 - **Comprimidos efervescentes.** Se disgregan o disuelven en agua con liberación de anhídrido carbónico.
 - **Cápsulas.** Las hay de dos tipos: de gelatina rígida (dos cuerpos que se acoplan entre sí) y de gelatina blanda (adecuadas para medios líquidos). La dosis del fármaco se mezcla con excipientes inertes como en el caso de los comprimidos, pero después la mezcla se introduce en uno de los dos cuerpos de la cápsula de gelatina. Hay fármacos que se absorben mal a nivel del estómago y otros

que se inactivan por efecto del pH del estómago. En estos casos, se utilizan otras formas farmacéuticas.

- **Comprimidos con cubierta entérica.** Son comprimidos que están recubiertos con una capa de un polímero resistente al pH gástrico. La cubierta se deshace, por efecto del pH en el tramo adecuado del duodeno. Esto es útil para el caso de los fármacos comentados anteriormente.
- **Grageas.** Son similares a los comprimidos con cubierta entérica, pero la cubierta en lugar de ser polimérica es azucarada.
- **Sobres.** Se utilizan para fármacos a dosis elevadas en forma de pólvora o granulado.
- **Formas farmacéuticas sólidas de liberación retardada.** Según el efecto deseado, la velocidad de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica se puede modular. Las formulaciones de liberación controlada permiten retrasar o alargar la liberación del fármaco. La finalidad de estos preparados es mantener determinados niveles plasmáticos de fármaco durante períodos prolongados.
 - **Microcápsulas.** Son pequeños gránulos recubiertos de un material que se disuelve lentamente. Estas microcápsulas se formulan en forma de comprimidos o de cápsulas de gelatina rígida.
 - **Sistemas osmóticos (sistemas Oros®).** Consisten en la incorporación del fármaco en un comprimido cubierto de una membrana semipermeable en la que hay uno/dos pequeño/s orificio/s. Cuando entra en contacto con el líquido gastrointestinal, entra agua dentro de la matriz del comprimido, debido a la diferencia de presión osmótica, y ésta se hincha. El aumento de presión en el interior de comprimido hace salir el fármaco disuelto a través del orificio.

Los factores que influyen en la absorción de fármacos por vía oral son:

- **Tipo de forma farmacéutica.** Como hemos visto anteriormente la forma farmacéutica influye en el grado y velocidad de absorción de los fármacos.

- **pH gastrointestinal.** Hay patologías que producen variaciones en los valores de pH gastrointestinal y por lo tanto se modificará principalmente el grado de absorción.
- **Peristaltismo gastrointestinal.** La velocidad de vaciado en el estómago y en el intestino modifican la absorción del fármaco. Un aumento del peristaltismo implica que el fármaco transitará más rápidamente y, por tanto, se absorberá menos. Una disminución del peristaltismo implica lo contrario, o sea, un aumento del grado de absorción. La velocidad de vaciado puede estar modificada por efecto de alguna patología o por fármacos que la aumentan (metoclopramida) o la disminuyen (anticolinérgicos, opiáceos).
- **Presencia de otros fármacos.** Hay fármacos que interfieren en la absorción de otros. De este aspecto se hablará más adelante en el capítulo de interacciones farmacológicas.
- **Presencia de alimentos.** En general, la presencia de alimentos hace disminuir y/o retrasa la absorción de los fármacos. No existe una regla fija sobre si es mejor administrar un fármaco con alimentos. Se ha de considerar en cada caso (tipo de fármaco y paciente) si es mejor administrarlo en presencia de alimentos o en ayunas.

La vía oral es pues una vía de administración de medicamentos fácil, relativamente rápida, económica y que no requiere personal especializado para su utilización. Como desventajas de la vía podemos citar su lentitud de respuesta, no se puede utilizar si el paciente está inconsciente o tiene vómitos, algunas personas presentan dificultades de deglución.

Vía parenteral

En realidad, cuando decimos vía parenteral, nos estamos refiriendo a un conjunto de vías no entéricas (es decir, que la administración del fármaco no pasa por el sistema digestivo), generalmente significa administrar el fármaco, por inyección, directamente a un compartimento del cuerpo o cavidad evitando el efecto protector de la piel y las membranas mucosas. Las vías

parenterales más comunes son la subcutánea, intramuscular e intravenosa. Otras vías parenterales son por ejemplo: la intraarterial, la intraarticular, la intracardiaca, la espinal, la intrasinoval, etc. En la figura 2-3 podemos observar tres vías y ver dónde se deposita el medicamento en los diferentes tejidos que dan nombre a la vía (músculo, vaso, tejido subcutáneo).

Para la administración parenteral se utilizan formas farmacéuticas en las que el fármaco se encuentra en solución, suspensión o emulsión. Cada una de las vías parenterales tiene una especificidad de forma farmacéutica, se suelen presentar en viales o ampollas.

- **Soluciones.** Son las más utilizadas en la administración parenteral. Generalmente son acuosas.
- **Suspensiones.** Se preparan con fármacos que son poco solubles en agua. Se ha de controlar la medida de las partículas. No se pueden utilizar por vía intravenosa ya que pueden provocar bloqueo capilar y son muy irritantes.
- **Emulsiones.** Se utilizan para solubilizar fármacos insolubles en agua o para preparados de liberación sostenida.
- **Polvos para ser reconstituídos.** Hay fármacos que no son estables cuando están en solución demasiado tiempo. En estos casos, vienen preparados en forma de pólvora (a menudo liofilizada) que se disuelve cuando se va a administrar. Como disolvente se uti-

liza agua bidestilada, suero fisiológico o suero glucosado 5%.

Todos los preparados que han de ser utilizados por vía parenteral tienen que ser estériles, apirógenos e isotónicos. Esteril significa que no deben contener ningún microorganismo vivo. Apirógeno implica que deben estar libres de pirógenos. Los pirógenos son restos de bacterias que si están presentes en un preparado medicamentoso pueden dar lugar a fiebre muy alta. Que un preparado sea esteril no implica que esté libre de pirógenos. La isotonicidad hace referencia a la presión osmótica del medicamento, que debe ser lo más próxima posible a la del plasma sanguíneo. Son isotónicos el suero fisiológico (NaCl 0,9% (p/v)) y el suero glucosado al 5%.

- Las soluciones con tonicidad > a la del plasma son hipertónicas (p. ej., suero glucosado 10%, solución de cloruro sódico 3%).
- Las soluciones con tonicidad < a la del plasma son hipotónicas (p. ej., solución cloruro sódico 0,3%).
- En determinadas situaciones pueden administrarse soluciones no isotónicas.

Vía intravenosa

Consiste en la administración del medicamento en el interior de una vena, es decir directamente en el torrente circulatorio. Todo el fármaco administrado llega a la sangre de forma inmediata y en un tiempo muy corto, no hay absorción. Por tanto, la biodisponibilidad es la máxima posible, el 100%.

Por esta vía se pueden administrar volúmenes muy variables (p. ej., de 1 a 1.000 mL). Es muy útil en caso de emergencias, ya que el fármaco llega muy rápidamente a la sangre y, por tanto, el efecto farmacológico se produce rápidamente.

La administración intravenosa de fármacos puede hacerse de diversas formas:

- **Bolo intravenoso.** Consiste en la administración intravenosa directa a la vena del medicamento en un tiempo relativamente

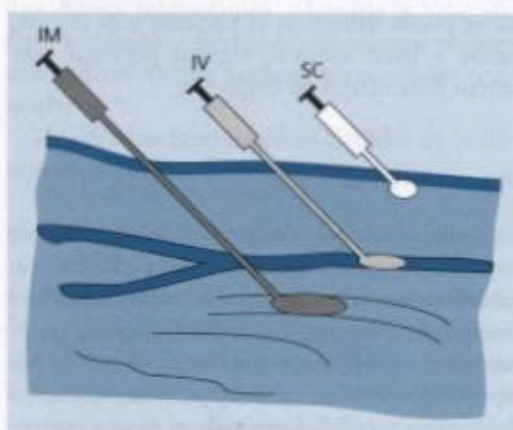


FIGURA 2-3. Ejemplo de vías parenterales.

corto. Es adecuado en casos de emergencia cuando interesa administrar una dosis importante de fármaco en un período muy corto. En este caso el volumen a administrar no puede ser muy grande (máximo 20 mL).

- **Intravenoso intermitente.** El fármaco se diluye en una cantidad moderada (50, 100, 250 o 500 mL) de solución intravenosa y se administra en un período entre 30 minutos y 2 horas.
- **Intravenoso continuo.** El fármaco se diluye en una cantidad elevada (500-1.000 mL) de solución intravenosa y se administra continuadamente durante las 24 horas al paciente.

Este tipo de administración tiene las siguientes ventajas:

- Se puede administrar el medicamento a pacientes que no cooperen, inconscientes o con problemas gastrointestinales como náuseas y vómitos.
- Se pueden administrar fármacos que no se absorben por vía oral o son inactivados por esta vía.
- El efecto farmacológico es inmediato.
- Esta vía se puede utilizar también para corregir trastornos electrolíticos y para nutrición parenteral.

Pero también puede tener los siguientes inconvenientes:

- Precisa personal entrenado.
- Se debe seguir una técnica aséptica.
- Las reacciones adversas que se producen son intensas y se revierten con dificultad.
- Puede provocar dolor, irritación y flebitis en el lugar de administración.

Vía intramuscular

El medicamento se administra por inyección en el tejido muscular generalmente de la zona glútea. Por esta vía se pueden administrar fármacos disueltos hasta volúmenes de 5 mL. Se pueden administrar soluciones, suspensiones o emulsiones. La absorción del fármaco no es siempre completa, quedando a veces parte de él

depositado en el tejido muscular. La absorción de los fármacos en solución es siempre más rápida que en suspensión o emulsión. Presenta el inconveniente de que produce dolor en el lugar de la inyección.

Vía subcutánea

Consiste en inyectar el fármaco disuelto en la zona subcutánea. El volumen máximo que se puede administrar por esta vía es de 2 mL. Las soluciones se absorben rápidamente por esta vía. Las suspensiones presentan una absorción retardada.

Otras vías de administración

Constantemente se incorporan nuevas formas farmacéuticas y también nuevas vías de administración. Ello hace que exista una gran variedad de preparados. A continuación haremos algunos comentarios respecto a otras vías de administración:

- **Vía tópica** ("topos" = lugar). Hace referencia a la aplicación de un medicamento en una zona concreta del organismo para que realice su efecto en esa zona. Puede ser piel o mucosas, después de la aplicación del medicamento, el fármaco queda retenido en la zona. Adecuada para infecciones y alergias. Las formas farmacéuticas más habituales son:
 - *Soluciones:* preparaciones líquidas en agua o hidroalcohólicas.
 - *Geles:* productos viscosos semisólidos compuestos de soluciones acuosas del fármaco con un espesante natural o sintético.
 - *Lociones, pomadas, cremas, pastas.*
- **Vía transdérmica o percutánea.** No se debe confundir con la anterior, el fármaco penetra a través de la piel para llegar al tejido vascular de la zona y así difundirse por el organismo viajando con la sangre. Su efecto es por tanto a nivel sistémico. Adecuada para analgésicos, hipotensores, anovulatorios, etc.

- **Vía inhalatoria.** En este caso, la administración del medicamento se hace directamente en la mucosa bronquial. Esta vía se utiliza generalmente para tratar patologías respiratorias. El efecto del fármaco tiene lugar a nivel local y muy poca proporción de él pasa a la circulación sistémica. Las formas farmacéuticas son los inhaladores.
- **Vía rectal.** El medicamento se administra a través del recto. Las formas farmacéuticas utilizadas son los supositorios, en los que el fármaco en forma de polvo está incorporado a una masa de sustancia grasa.
- **Vía ocular.** Se utiliza para tratar patologías del ojo. Se aplican sobre el saco conjuntival inferior y en algunos casos en los párpados. Las formas farmacéuticas utilizadas son los colirios y las pomadas oftálmicas.
- **Vía nasal.** Se ha utilizado tradicionalmente para tratamientos a nivel local de la mucosa nasal, como es el caso de los descongestionantes nasales. Pero también se utiliza para tratamientos sistémicos para fármacos que no se pueden administrar por vía oral, ya sea por ser inestables en el medio gástrico o porque presentan un metabolismo de primer paso muy importante. Las formas farmacéuticas se administran en forma de spray o gotas.
- **Vía ótica.** Los fármacos que se administran directamente en el oído externo, se utilizan exclusivamente para tratamientos a nivel local. En las patologías del oído medio e interno el fármaco se debe administrar en forma de disolución.



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

De todo lo comentado hasta este momento es importante que los nutricionistas, como profesionales sanitarios que son, comprendan perfectamente qué factores favorecen un buen cumplimiento terapéutico y potencien aquellas acciones que ayuden a los usuarios a una mayor efectividad en sus tratamientos farmacológicos. Dicho esto, ¿qué consideraciones deben tener los nutricionistas en relación al proceso farmacéutico?

Una pregunta que los pacientes suelen hacer frecuentemente es cuándo deben tomar los medicamentos con relación a las comidas (antes, después, evitando algún alimento concreto, etc.). Es cierto que hay algunos alimentos que pueden alterar la acción de determinados fármacos haciendo que su efecto no sea el deseado. Cuando ocurre, decimos que se produce una "interacción entre el alimento y el medicamento". Es muy importante que tengamos en cuenta que las interacciones pueden producirse, no sólo con los medicamentos que el médico receta sino que también pueden producirse con aquellos productos que podemos comprar en la farmacia o en herbolarios y que no necesitan receta (productos dietéticos, productos a base de hierbas, vitaminas, suplementos minerales, etc.). Como nutricionistas deberemos conocer todo lo que los usuarios estén tomando y así podremos dar las instrucciones y consejos necesarios.

¿Cómo deben tomarse los medicamentos con relación a las comidas? Hay medicamentos que es mejor tomarlos antes, otros durante o después de las comidas, y algunos de ellos deben tomarse evitando algún alimento concreto.

¿Cómo deben tomarse aquellos medicamentos que nos recomiendan tomar "**en ayunas**"? En ayunas significa que deben tomarse por lo menos una hora antes de comer o por lo menos dos horas después de haber comido. Esta recomendación se debe a que si se toman estos medicamentos durante una comida o después de haber comido, es decir con alimentos en el estómago, no se absorberán correctamente y perderán su efecto.

¿Cómo deben tomarse aquellos medicamentos que se recomienda tomar "**con las comidas**"? Con las comidas **significa que deben tomarse** durante la comida o justo después de haber comido. Esta recomendación se debe a alguno de los siguientes motivos:

- a) Si tomamos estos medicamentos con el estómago vacío no se absorberán correctamente y perderán su efecto.

b) Si tomamos estos medicamentos con el estómago vacío nos pueden provocar dolor de estómago, náuseas, vómitos, etcétera.

¿Qué significa que debemos tomar un determinado alimento **"separado"** de un determinado medicamento? Hay algunos medicamentos que no son efectivos si se toman conjuntamente con un determinado alimento. En general, en estos casos, no hace falta que eliminemos este alimento de nuestra dieta, sino que simplemente debemos tomarlo separado del medicamento, dejando un espacio de 2 horas entre ellos.

Otro aspecto relevante para los nutricionista es la administración de medicamentos, cuando existe dificultad para tragar tanto con los líquidos como con los sólidos. La deglución en estos casos mejora administrando la medicación con texturas semisólidas. En cualquier caso, antes de mezclar los medicamentos con alimentos para facilitar la deglución, conviene consultar cómo puede quedar afectado el tratamiento farmacológico por la presencia de alimentos. Si el medicamento se puede administrar con alimentos se facilita la deglución mezclándolo con alimentos blandos como purés, compotas, cremas, etc. Se deben evitar los derivados lácteos, como yogures, y los zumos de cítricos ya que estimulan la salivación y puede aumentar el riesgo de aspiración, es decir, el paso del alimento a los pulmones. Si se ha de administrar sin alimentos (lo suele indicar el prospecto del medicamento), se puede facilitar la deglución espesando el agua con gelatinas o almidones, como por ejemplo la Maizena. Existen productos de venta en farmacias, específicos para espesar o gelificar el agua y los alimentos facilitando la deglución.

La posición del cuerpo en el momento de la deglución puede facilitar la llegada del alimento/ medicamento al estómago y evitar atragantamientos. En general, se ha de procurar que:

- El paciente esté sentado en una posición cómoda y, en lo posible, en un ambiente tranquilo, relajado y sin distracciones.
- Puede ser necesario utilizar algún soporte adecuado para la cabeza para evitar la hiperextensión del cuello, frecuente en personas con disfagia.
- Si la cabeza es inestable, el cuidador ha de colocar su mano en la frente del paciente para aguantarla.
- Comer cantidades pequeñas en cada bocado.
- Dejar tiempo suficiente para la deglución.
- Evitar que se acumulen alimentos en la boca.
- Facilitar la deglución con maniobras musculares que un logopeda puede enseñar a ejercitar.

Por último, citaremos que algunos medicamentos pueden contener cantidades importantes de sodio en su composición. Este hecho puede pasar inadvertido por el médico de manera que podría darse el caso de que personas que siguen dietas sin sal muy estrictas, tomasen de manera inadvertida cantidades importantes de sodio, que reducirían la efectividad de esta medida dietética. El nutricionista debe informar sobre este riesgo y servir de ayuda para escoger la presentación del medicamento más adecuada para las personas que requieran restringir la ingesta de sodio.

¿Por qué las personas hipertensas y las que padecen determinadas enfermedades de corazón o riñón deben limitar el consumo de sal?

El sodio ingerido con los alimentos (la sal añadida al condimentarlos o bien el sodio que contengan los propios alimentos o bebidas) puede elevar los valores de presión arterial y conducir a una situación de riesgo para las personas hipertensas. El sodio se encuentra presente en muchas sales, entre ellas en la sal de mesa (cloruro de sodio). Por este motivo algunas personas hipertensas tienen restringida la sal en las comidas y tienen que seguir una **dieta hiposódica o baja en sal**. En los enfermos con insuficiencia cardíaca o renal, el exceso de sodio provoca retención de líquidos, obligando al corazón y al riñón a trabajar por encima de sus posibilidades. El riesgo más evidente de este exceso de sodio es desarrollar hipertensión arterial ya que la retención de líquidos aumenta el volumen de sangre y, en consecuencia, la presión arterial.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los adultos sanos no superen los 5 gramos de sal (cloruro de sodio) al día o, lo que es lo mismo, 2 gramos de sodio diarios. En el

caso de personas hipertensas, con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca los límites son aún más estrictos.

Visto todo esto podemos decir que el nutricionista-dietista puede contribuir de forma muy importante a la obtención de un mayor rendimiento de los tratamientos farmacológicos que pueden seguir los usuarios que utilizan de forma coadyuvante la dietética y la farmacología.



PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. El cumplimiento terapéutico de un tratamiento farmacológico depende de:

- ☐ a Su simplicidad.
- ☐ b El tipo de paciente.
- ☐ c La patología.
- ☐ d Todas las respuestas son ciertas.

2. Un error de medicación es:

- ☐ a Una situación inevitable.
- ☐ b Una situación evitable.
- ☐ c Una situación previsible.
- ☐ d Ninguna de las anteriores.

3. Un elixir es:

- ☐ a Una forma farmacéutica.
- ☐ b Una solución alcohólica que contiene uno o más principios activos.
- ☐ c Una solución azucarada que contiene uno o más principios activos.
- ☐ d a y b son ciertas.

4. Una forma farmacéutica Oros® es:

- ☐ a Sólida.
- ☐ b Líquida.
- ☐ c Gaseosa.
- ☐ d Semilíquida.

5. La vía de administración de medicamentos de actuación en caso de urgencia es:

- ☐ a La vía oral.
- ☐ b La vía tópica.
- ☐ c La vía intravenosa.
- ☐ d Depende de la situación.

6. Los medicamentos en caso de dificultad de deglución del usuario:

- ☐ a Se pueden mezclar con texturas semi-sólidas o semilíquidas.
- ☐ b Se dan directamente por vía intravenosa.
- ☐ c Se dan por inhalación si existe forma farmacéutica.
- ☐ d Ninguna de las anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

- Amado E. El cumplimiento terapéutico. *Revista Clínica Electrónica en Atención Primaria* 2008; 15.
- Bonafont X, Costa J. Adherència al tractament farmacològic. *Butlletí d'informació terapèutica* 2004; 16 (3): 9-14 [ISSN 0213-7801. ISSN 1579-9441 (Internet)].
- Dean B, Schachter M, Vincent C, et al. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care* 2002; 11:340-4.
- Grasso BC, Rothschild J, Genest R, Bates DW. What do we know about medication errors in inpatient psychiatry? *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2003; 29: 8: 391-400.
- Medicines adherence. Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE clinical guideline 2009; 76.
- Rang HP, Ritter JM. *Farmacología*. Elsevier. 2008.
- Roach SS. *Pharmacology for health professionals*. Lippincott-Williams and Wilkins. 2005.
- Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* (18.ª ed.). Buenos aires, Madrid: Médica Panamericana; 2009.

Proceso farmacocinético. Sistema LADME

A. Boix Montañés
M. Duran Hortolà

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Comprender las diferentes etapas por las que pasa un fármaco en el organismo.
- Conocer y comprender los procesos de absorción, distribución, metabolización y excreción.
- Comprender cuáles son los parámetros farmacocinéticos más relevantes.
- Comprender las curvas de niveles plasmáticos.
- Saber qué aspectos de la farmacocinética son más relevantes desde el punto de vista de la farmacología y la nutrición humana y dietética.

INTRODUCCIÓN

En este capítulo vamos a profundizar la manera en que el organismo procesa los fármacos una vez han sido incorporados en su interior y llegan al lugar concreto donde realizan su acción (biofase).

De manera natural, cuando el organismo ingiere una sustancia, discrimina las diferentes estructuras químicas que incorpora y se reparten por su interior. En función de su naturaleza, cada sustancia es procesada mediante una serie específica de procesos fisicoquímicos y/o bioquímicos para satisfacer en primer lugar las necesidades del organismo, independientemente de que esta sustancia tenga, o carezca, una acción farmacológica. Por ejemplo, los hi-

dratos de carbono y los lípidos son principalmente fuente de energía y los aminoácidos fuente estructural. Esto significa que, al ingerir una sustancia, el organismo no sabe *a priori* qué funcionalidad va a tener en su interior y son los propios procesos internos los que dirigen estos compuestos exógenos a través de las rutas existentes.

Además de las diferencias intrínsecas a la sustancia, hay que tener en cuenta las diferencias obvias de procesamiento en función del lugar o modo de administración. Por ejemplo, no es lo mismo aplicar una sustancia sobre la piel (p. ej., repelente de insectos) que administrarla de forma endovenosa (p. ej., un fármaco en la sangre), o bien de las condiciones de aplicación; tampoco es lo mismo ingerir una sustancia lipófila en ayunas o bien después de una opípara comida.

La **Farmacocinética** estudia los fenómenos que sufren los principios activos en su tránsito por el organismo, desde que son administrados en su forma de dosificación hasta que son eliminados del mismo. Como principios activos pueden entenderse todas aquellas sustancias que puedan ejercer una acción terapéutica (fármacos) o nutricional (alimentos) en el organismo.

En este capítulo analizaremos las diferentes etapas a través de las cuales cualquier sustancia activa llegará al lugar donde ha de ejercer su acción. La respuesta terapéutica de los fármacos se relaciona mejor con sus concentraciones plasmáticas que con las dosis administradas ya que sólo tiene acción farmacológica la fracción que resulte absorbida por el organismo.

BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA

Los estudios farmacocinéticos se centran en cuantificar la evolución del fármaco en el organismo a través de la interpretación de los niveles de fármaco en tejidos biológicos que se puedan analizar, habitualmente en sangre. Sus conclusiones permiten establecer los regímenes posológicos (dosis y periodicidad) más adecuados para un tratamiento terapéutico.

Se puede decir que la Farmacocinética estudia lo que le ocurre al medicamento una vez administrado al organismo. A su vez, el estudio de los efectos en el organismo debidos a la administración del medicamento son objeto de la Farmacodinamia (que estudiaremos en el próximo capítulo). Son diferentes puntos de vista para el estudio.

Por otra parte, la Biofarmacia explica cuantitativamente cómo puede variar la respuesta terapéutica según las variables de formulación en un medicamento. Es decir, se basa en la evaluación biológica de los medicamentos para verificar que los principios activos que contienen estén a disposición del organismo, concepto que se designa con el nombre de **biodisponibilidad**. En este sentido, este concepto es aplicable a fármacos y otras sustancias activas como pueden ser oligoelementos, vitaminas, etc. Hay tres variables importantes que influyen en el proceso:

- **Propiedades del principio activo.** Se consideran tanto sus propiedades fisicoquímicas: solubilidad, polaridad, estado de ionización, tamaño molecular, forma física del principio activo, naturaleza de los excipientes o adyuvantes, etc., como farmacocinéticas.
- **Forma de dosificación y modo de administración.** Existen muchos tipos de formulaciones farmacéuticas, adaptadas a las propiedades del principio activo y de la vía de administración. En todas ellas, los principios activos deben liberarse previamente a ser incorporados al organismo.
- **Sustrato biológico sobre el que se aplica.** Obviamente, la permeabilidad intrínseca del principio activo es limitante de la absorción en el organismo humano.

SISTEMA LADME: LIBERACIÓN, ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Como se ha comentado, el principal objetivo de la Biofarmacia consiste en diseñar y evaluar las formas de dosificación para conseguir el máximo rendimiento terapéutico de los fármacos que contienen. Para comprender cómo modular adecuadamente los niveles de fármaco en el organismo mediante el diseño de la forma de dosificación, se estudian los procesos que sufre el fármaco desde que se administra como medicamento hasta que alcanza el lugar de acción o biofase.

Como se muestra en la figura 3-1, cuando se administra un medicamento, el fármaco es liberado de la forma de dosificación, se disuelve en el lugar de la absorción y desde allí se absorbe y distribuye por el organismo accediendo a la biofase, donde se produce el efecto farmacológico. Simultáneamente, desde el primer momento en que el fármaco está en el organismo, se va eliminando por mecanismos fisiológicos de metabolismo o excreción. Esta secuencia se designa convencionalmente bajo su acrónimo (LADME), y el conocimiento de cada uno de estos procesos excepto el primero de ellos, constituye la materia de la Farmacocinética.

Liberación

La **liberación (L)** es el primer proceso que experimenta el fármaco una vez ha sido administrado en una formulación. Consiste en su separación del resto de componentes que constituyen la forma farmacéutica finalizando siempre con la disolución del fármaco en el lugar donde debe absorberse. Tomando como ejemplo una administración oral, para cualquier forma agregada (por ejemplo, un comprimido), el medicamento debe disgregarse progresivamente hasta acabar disolviéndose. En otros casos, esta cesión y disolución se producen simultáneamente a partir de su formulación por acción de la humedad fisiológica.

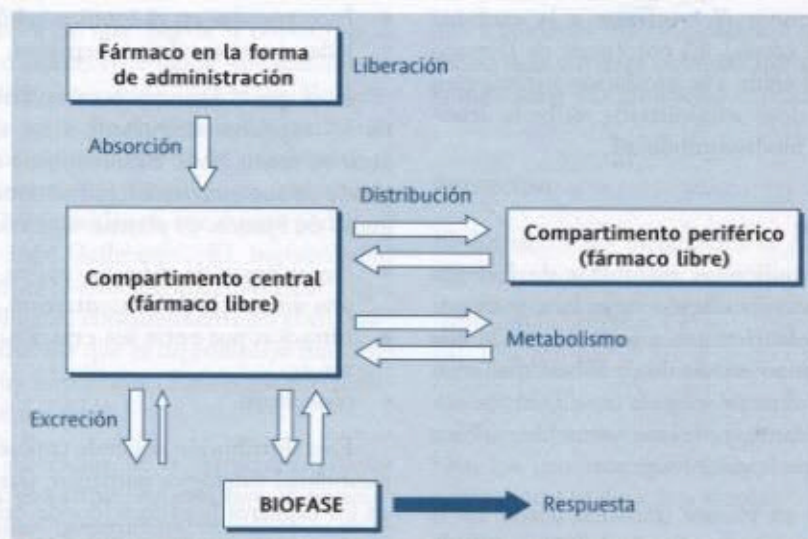


FIGURA 3-1. Procesos más importantes que sigue un fármaco en el organismo: sistema LADME.

Absorción

Una vez disuelto, puede producirse la **absorción** (A), proceso mediante el que el fármaco accede a la circulación sistémica. En este proceso, el fármaco atraviesa las diferentes barreras fisiológicas que existen hasta llegar a la sangre.

Siguiendo el símil de una administración oral, el fármaco pasará por la pared gastrointestinal, epitelio capilar intestinal, sistema porta, hígado, etc., y finalmente, alcanzará la circulación general. La importancia relativa de todos estos procesos depende de varias fuentes de variabilidad:

- los **factores fisicoquímicos** propios de la sustancia y su forma cristalina, tamaño de partícula, grado de hidratación, forma química, solubilidad, reparto, etc.,
- la **formulación del medicamento**, como pueden ser el tipo y las características de coadyuvantes o excipientes, las variables tecnológicas de su fabricación, etc., y
- las **variables fisiológicas** como la microflora intestinal, enzimas luminarias, velocidad de vaciado gástrico, tiempo de tránsito intestinal, flujo sanguíneo hepático, balance electrolítico, etcétera.

Por ejemplo, el hierro puede administrarse al organismo como preparado farmacéutico o bien a través de la dieta, pudiendo presentarse formando parte de la porfirina (hemo) o bien libre o formando parte de complejos proteicos (hierro no hemo). En estas formas, puede encontrarse en dos grados de oxidación: los complejos con proteínas (ferritina, lactoferrina), o con compuestos orgánicos (fitatos) que contienen Fe (III), que se absorbe escasamente. El Fe (II) es la forma en la que se absorbe el Fe libre y por tanto es la que se utiliza en los preparados farmacéuticos. Así pues, la presencia de agentes reductores en la zona de absorción del Fe II (duodeno), como puede ser la vitamina C, ayudará a liberar el hierro de los alimentos.

Excepto en el caso de la vía intravenosa, en la que se deposita toda la dosis de fármaco en el torrente circulatorio (y por tanto no hay absorción), en las otras vías la absorción del fármaco nunca es completa. Por otra parte, poco después de ser absorbidos por vía oral, muchos fármacos son parcialmente inactivados por el hígado en un proceso denominado **metabolismo de primer paso** o también **efecto de primer paso hepático**. En consecuencia, la cantidad de fármaco inalterado que llegará a la circulación

sistémica siempre será inferior a la cantidad administrada (dosis). El porcentaje de fármaco que llega inalterado a la circulación sistémica en relación a la dosis administrada recibe la denominación de **biodisponibilidad**.

Distribución

Una vez las moléculas absorbidas de fármaco han llegado a la circulación sanguínea, se **distribuyen (D)** por el organismo a través de ella hasta alcanzar un estado de equilibrio dinámico entre las concentraciones en las diferentes zonas del organismo, ya sea en forma libre o bien unida a componentes endógenos:

- Disueltas en plasma (fármaco libre). Es la forma activa, ya que es la única que puede interactuar con la biofase.
- Fijadas a proteínas plasmáticas (circulantes). La unión a proteínas (albúmina, beta-globulinas, alfa-glucoproteínas, etc.) es reversible y está en equilibrio con la fracción libre. Constituye un reservorio que mantiene los niveles de fármaco libre. El grado de unión a proteínas plasmáticas varía según el fármaco. La tabla 3-1 refleja algunos ejemplos. Hay factores que pueden influir en la unión a proteínas plasmáticas: hipoalbuminemia, embarazo, insuficiencia renal, saturación de los lugares de fijación, interacciones entre fármacos o con alimentos, etc. Estos cambios suelen implicar alteraciones en la distribución del fármaco y de sus niveles en sangre, particularmente en los fármacos con un elevado porcentaje de unión.

TABLA 3-1. Porcentajes de unión a proteínas plasmáticas de algunos fármacos

Porcentaje de unión	Ejemplos
<50%	Aminoglucósidos, paracetamol
50-90%	Aspirina, teofilina, insulina
90-95%	Glibenclamida, fenitoína, lidocaína
95-99%	Amitriptilina, diazepam, propranolol
99%	Tiroxina, acenocumarol, digoxina

- Incorporadas en el interior celular, acumuladas, por ejemplo, en hemáties.

Para que el fármaco pueda distribuirse desde los capilares sanguíneos a los tejidos debe estar en forma libre. El mecanismo de paso depende de sus características fisicoquímicas y del grado de fijación en plasma, siguiendo:

- mecanismos de difusión pasiva, a favor de una diferencia de concentración,
- filtración por entre los espacios intercelulares, o
- pinocitosis.

Esta distribución depende también de la permeabilidad fisiológica particular, que es máxima en los capilares hepáticos (donde existe un gran intercambio), y mínima para acceder al sistema nervioso central (barrera hematoencefálica).

Simultáneamente a la distribución de fármaco por el organismo tiene lugar también su **eliminación**, que tanto puede ser por **metabolismo** (biotransformación metabólica) (**M**) como por **excreción** (**E**). A raíz de estos procesos, el fármaco es eliminado del organismo en su forma inalterada o bien modificado por reacciones bioquímicas internas. Estos dos procesos disminuyen la concentración de fármaco activo en el organismo y por tanto reducen la actividad farmacológica y duración del efecto.

Metabolismo

Es la transformación, total o parcial, del fármaco en otras sustancias por acción de enzimas (hepáticas, intestinales, etc.) que tienden a aumentar la polaridad para facilitar su eliminación. La finalidad del metabolismo es convertir, transformar o romper las estructuras químicas de las sustancias circulantes que se han incorporado (fármacos, principios inmediatos, exógenos, etc.) en beneficio del organismo utilizando las rutas bioquímicas existentes. En todo este proceso, los fármacos (o sus estructuras alteradas, que se denominan metabolitos activos) pueden interactuar con la biofase para ejercer —de forma reversible—, como hemos dicho antes, su mecanismo de acción terapéutico. Al final, el resultado del metabolismo es aprove-

char las estructuras que "pueda" y por otro lado "dejar salir o favorecer la salida" de aquellas estructuras residuales y que no interesan. En definitiva, desde un punto de vista de las reacciones químicas que tienen lugar en el organismo, se trata de convertir los fármacos en estructuras más hidrófilas (solubles en agua) para poder ser excretadas más fácilmente. El metabolismo cuantitativamente más significativo tiene lugar a nivel del hígado, concretamente en el citocromo P450 existente que es un complejo multienzimático muy importante. Esta etapa metabólica consta de dos fases:

- **Fase I.** Alteración de la estructura química del principio activo. En esta fase, el organismo "analiza" la estructura, valorando su polaridad y actuando en consecuencia para incrementarla, si es posible. Tienen lugar reacciones de oxidación, hidrólisis, reducción, decarboxilación. De hecho, es como una fase de preparación de la estructura química a la que se le incrementa su hidrofiliya, para pasar a la segunda fase, denominada fase II.
- **Fase II.** Es la denominada fase de conjugación. Es la fase metabólica final y pretende "asegurar" que la polaridad de estructura química es tal que facilitará a todas luces su excreción del organismo. Conjugarse quiere decir unir la estructura química procedente de la fase I a moléculas que "garantizaran" aún más la polaridad de la estructura final resultante. Ello se consigue uniéndose a diversos grupos claramente polares, como el ácido glucurónico, el ácido acético, ...

Es importante que el nutricionista comprenda que la existencia de patologías hepáticas comporta modificaciones en el metabolismo de los fármacos (cirrosis, insuficiencia hepática, etc.) y también de todos los alimentos que ingiera. En estos casos se produce una reducción del metabolismo, lo que implica un aumento en la duración e intensidad del efecto farmacológico, que puede llegar a efectos tóxicos. Por tanto, en los pacientes con estas enfermedades, a menudo hay que reducir las dosis, e incluso prolongar el tiempo entre dosificaciones de medicamento. Referente al metabolismo, existen

dos fenómenos muy importantes que comentaremos más adelante en otro capítulo, como son la inducción y la inhibición enzimáticas.

Excreción

El fármaco y sus metabolitos se excretan a través de las vías fisiológicas de eliminación o detoxificación. Las principales vías de eliminación son la renal (orina) y la intestinal (heces, bilis), pero también se eliminan fármacos por vía pulmonar, la saliva o el sudor y por la leche materna. La excreción renal de fármacos sigue también los procesos fisiológicos habituales en el organismo e incluye tres etapas:

1. **Filtración glomerular.** La sangre llega a la nefrona a través de las arteriolas aferentes, es filtrada en el glomérulo renal y los componentes de desecho (por estructura, tamaño molecular, características fisicoquímicas) a formar parte de la orina. El paso de los fármacos es por ultrafiltración (es decir, exclusión por tamaño molecular).
2. **Secreción tubular activa.** Tiene lugar a nivel del túbulo proximal. En este caso las estructuras de desecho (fármacos, restos de fármacos, metabolitos, etc.) no filtradas en la etapa anterior permanecen en la arteriola eferente. La proximidad de la arteriola eferente con el túbulo proximal facilita que, por secreción activa (denominada difusión facilitada) se produzca el paso de los productos de desecho restantes. Para esta parte es necesaria la existencia de transportadores de membrana (proteínas de membrana). Es un proceso saturable.
3. **Reabsorción tubular pasiva.** Finalmente, en el túbulo proximal y distal, parte los productos liposolubles pueden ser reabsorbidos y retornar a la circulación sistémica. El grado de reabsorción depende en gran medida del pH de la orina y del carácter ácido o básico del fármaco. Cuando la orina sea más bien básica los fármacos de naturaleza básica se reabsorben más. Para que se reabsorban los fármacos con carácter ácido hace falta que la orina tenga un pH ácido.

La excreción total de un fármaco (o de sus metabolitos) es el balance final de los tres procesos citados anteriormente: filtración + secreción activa - reabsorción pasiva.

Las enfermedades renales, como por ejemplo la insuficiencia, influyen en gran manera en el grado de excreción de los fármacos. En estos casos, la excreción disminuye proporcionalmente al grado de insuficiencia renal. Por tanto, en estos pacientes se ha de disminuir la dosis de fármaco administrado o la frecuencia de administración.

Finalmente, dado que en la mayoría de las situaciones existe una relación entre la respuesta farmacológica y la concentración plasmática, algunos autores añaden, al acrónimo LADME, la R de **respuesta**, ya que todos estos procesos pretenden obtener una respuesta farmacológica.

■ CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Muchos principios activos de los suplementos dietéticos poseen escasa solubilidad, lo que limita sus posibilidades de ser absorbidos. Junto a esta propiedad, la permeabilidad en la zona de absorción también limita el acceso del fármaco al organismo. En base a estas dos propiedades relevantes para obtener un buen perfil de absorción, condicionan la biodisponibilidad fisiológica, tiene sentido clasificar los fármacos según sus valores de solubilidad y permeabilidad. El Sistema de clasificación biofarmacéutica (*Biopharmaceutical Classification System, BCS*) define cuatro categorías en base a los valores de solubilidad y permeabilidad que pueden considerarse fisiológicos (Tabla 3-2).

En su administración al organismo, los productos que *a priori* no presentarán problemas de absorción son los de la clase I. La absorción de los de clase II vendrá afectada por el modo en que están formulados. Por contra, los más difícilmente absorbibles son los de los grupos III y IV, requiriendo los de la clase IV la presencia de coadyuvantes de solubilización. Puede darse el caso de que estos últimos fármacos resulten clínicamente ineficaces aunque sean farmacológicamente activos debido a su incapacidad para alcanzar concentraciones adecuadas en la biofase. Por ejemplo, el ácido clárico, antioxidante natural polifenólico se clasifica como del grupo IV y además es poco estable al pH fisiológico. Consecuencia de ello es su escasa utilidad farmacológica.

■ CURVAS DE NIVELES PLASMÁTICOS Y SUS PARÁMETROS DESCRIPTIVOS

En los estudios farmacocinéticos se estiman parámetros informativos de los fenómenos implicados en el LADME. Estos parámetros se obtienen generalmente a partir de curvas de niveles plasmáticos de fármaco. Estas curvas describen la evolución a lo largo del tiempo de la concentración del fármaco considerado en el compartimento sanguíneo y son una forma intuitiva de seguir los niveles de un fármaco en el organismo.

Después de administrar un fármaco se van tomando muestras de sangre a distintos tiempos. A continuación son analizadas para cuantificar la concentración de fármaco en plasma o sangre y posteriormente se representan gráficamente estos pares de puntos (concentración, tiempo) obteniéndose gráficas como las que se

TABLA 3-2. Clasificación biofarmacéutica de los fármacos. Se muestran algunos ejemplos

Permeabilidad	Solubilidad alta	Solubilidad baja
Alta	Clase I aciclovir, ketoprofeno, cafeína	Clase II ibuprofeno, atorvastatina, diclofenaco
Baja	Clase III penicilinas, ácido folínico, cetirizina	Clase IV ciprofloxacino, furosemida, neomicina

observan en las figuras siguientes. Dependiendo de la vía de administración, hay varios tipos de curvas. Por ejemplo, tras una administración intravenosa rápida (bolus) se obtienen curvas como las de la figura 3-2. Este es el tipo más sencillo y su representación describe la eliminación que sufre una dosis administrada directamente en sangre.

En cambio, tras una administración extravasal, por ejemplo oral, pueden obtenerse curvas como las que se representan en la figura 3-3. En este caso, la curva de niveles plasmáticos es la resultante de la incorporación de fármaco debida a la absorción, y de su eliminación

continua por el riñón o el hígado. De la combinación de estos dos procesos, la resultante es la que se representa en la figura 3-3.

En todos estos ejemplos se observa que en general los niveles plasmáticos perduran durante periodos de tiempo relativamente cortos, aunque también existen formas de dosificación de absorción lenta y que proporcionan niveles plasmáticos más prolongados y con un perfil diferente y específico.

■ PARÁMETROS DESCRIPTIVOS DE LAS CURVAS DE NIVELES

Para caracterizar cualquier curva de niveles plasmáticos, se utilizan tres parámetros fundamentales:

- AUC . Valor del área bajo la curva definida por las variables concentración y tiempo. Este parámetro es muy útil para expresar la extensión de la absorción de fármaco activo.
- C_{max} . Valor máximo alcanzado de la concentración plasmática de fármaco.
- t_{max} . Tiempo al que se alcanza este valor de C_{max} .

Estos tres parámetros se representan en la figura 3-4 sobre una curva típica de niveles plasmáticos.

Desde un punto de vista farmacológico, suelen incorporarse otros parámetros que tienen importancia, como son:

- CME (siglas en inglés MEC). Concentración mínima eficaz/terapéutica que nos in-

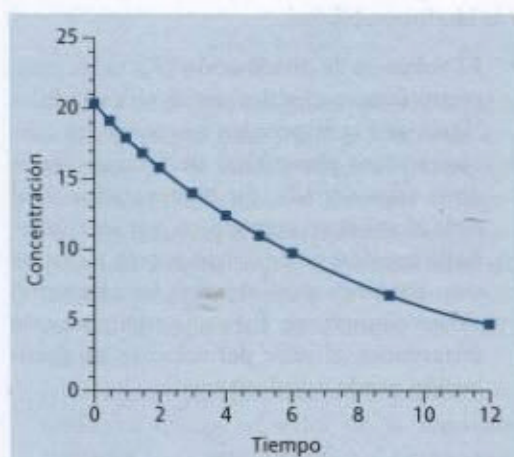


FIGURA 3-2. Curva de niveles plasmáticos de fármaco tras una administración intravenosa.

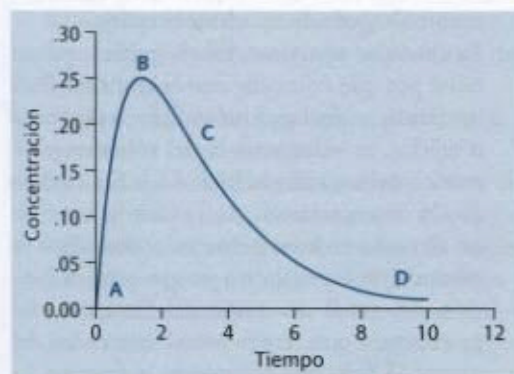


FIGURA 3-3. Curva de niveles plasmáticos de fármaco tras una administración extravasal. A: Fase inicial de absorción; B: Valor máximo; C: Fase de eliminación; D: Fase terminal.

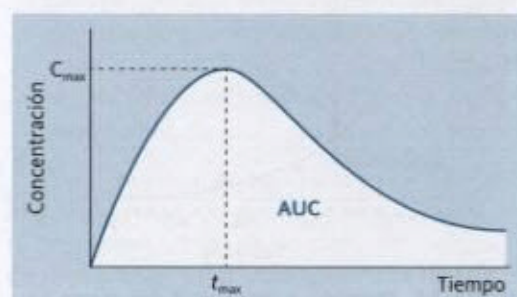


FIGURA 3-4. Principales parámetros farmacocinéticos válidos para cualquier curva de niveles de fármaco.

dica la mínima concentración plasmática de fármaco para que éste ejerza una acción terapéutica, por debajo de esta concentración los niveles son subterapéuticos.

- **CMT** (siglas en inglés MTC). Concentración mínima tóxica, que nos indica la mínima concentración plasmática de fármaco para que aparezcan efectos tóxicos.
- **Margen terapéutico**. Concepto que hace referencia a la diferencia entre la CMT y la CME, cuanto mayor sea esta diferencia más seguro se considera el fármaco, y cuanto menor sea esta diferencia, menos seguro es, ya que CME y CMT son cercanas.

Estos tres parámetros se representan en la figura 3-5 sobre una curva típica de niveles plasmáticos. También está representado gráficamente la **intensidad** del efecto terapéutico, que significa el grado de efectividad que se consigue y la **duración** del efecto, que hace referencia al período de tiempo en el cual las concentraciones plasmáticas de fármaco se hallarán por encima de CME (o MEC).

En determinados casos, en lugar de utilizar las curvas de niveles plasmáticos, se estudia la farmacocinética a través de los valores de fármaco excretado. Para ello se utilizan las denominadas curvas de excreción urinaria, que se

analizan mediante el cálculo de la cantidad excretada de fármaco por unidad de tiempo y de sus niveles acumulados.

■ PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS HABITUALES

Además de los parámetros descriptivos de las curvas de niveles plasmáticos, existe una serie de parámetros farmacocinéticos que definen el comportamiento del fármaco en el organismo, como son: el volumen de distribución, el aclaramiento plasmático y la semivida biológica, así como el grado de unión a proteínas plasmáticas y la biodisponibilidad.

- El **volumen de distribución** (V_d) es un parámetro farmacocinético sin significado fisiológico real que permite relacionar las concentraciones plasmáticas de fármaco con la dosis administrada. Su interpretación ideal sería el volumen corporal en que se disolvería la fracción de dosis que accede a circulación sistémica para alcanzar las concentraciones plasmáticas. Para una administración intravenosa, el valor del volumen de distribución puede calcularse como:

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

donde D es la dosis, y C_0 es la concentración de fármaco en el organismo inmediatamente después de su administración.

Es un valor aparente. Ello significa que no tiene por qué coincidir con la realidad. Para un fármaco ideal que no se fijase a proteínas o tejidos, su valor sería el del volumen plasmático del organismo (> 3-4 L). Sin embargo, la interpretación de la distribución de un fármaco en base a este valor numérico es meramente especulativa ya que está en función del grado de unión del fármaco a las proteínas, y que actúan como reservorios del mismo. Dado que solamente la fracción libre es farmacológicamente activa, las alteraciones nutricionales que supongan cambios en el balance hidroelectrolítico, un descenso

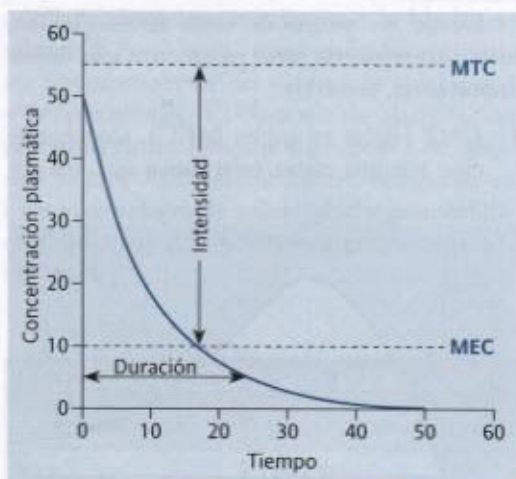


FIGURA 3-5. Duración e intensidad del efecto farmacológico según los valores de concentración mínima eficaz (MEC) y concentración máxima tolerable (MTC).

en el agua corporal total o de la masa muscular afectaran este valor.

- El **aclaramiento (CL)** es una magnitud relacionada con la eliminación de fármaco. Expresa la velocidad de depuración del organismo y se define como el volumen ideal (no real) de plasma que queda libre de fármaco por unidad de tiempo.

Ya que se trata de una medida de eliminación depende mayormente de la funcionalidad de los principales órganos de eliminación (hígado y riñones), y en menor medida de otros órganos. Utilizando modelos farmacocinéticos fisiológicos, el aclaramiento puede calcularse mediante la expresión:

$$CL = \phi \cdot ER$$

donde ϕ es el flujo sanguíneo para el órgano concreto que se trate y ER es la tasa de extracción, que se calcula como el porcentaje de pérdida de fármaco al atravesar el órgano. Obviamente, el aclaramiento de un órgano será mayor cuanto mayor cantidad de fármaco pase por el mismo (ϕ) y cuanto mayor sea la capacidad de eliminación (ER) del mismo.

- Junto a estos parámetros anteriores, se acostumbra a utilizar el valor de la **semivida biológica** ($t_{1/2}$), que cuantifica el tiempo que tarda una concentración plasmática en reducirse a la mitad.

Los principios activos que se eliminan rápidamente presentan valores bajos de semivida, como el resveratrol, cuya semivida es de unos 10 minutos.

- El **grado de unión a proteínas plasmáticas**, comentado anteriormente.
- La **biodisponibilidad (F)** se define como la fracción de la dosis administrada que llega inalterada a circulación sistémica. Se suele evaluar en porcentaje. En una administración por vía intravenosa, la biodisponibilidad es del 100%. Tras una administración extravasal, la biodisponibilidad (F) expresa la relación entre la disponibilidad de fármaco administrado por la vía en estudio frente a la disponibilidad de fármaco por una vía

de administración de referencia, que suele ser la intravenosa:

$$F = \frac{D_{\text{extravasal}}}{D_{\text{iv}}}$$

Cada fármaco tiene una biodisponibilidad determinada para cada vía de administración, pero está influenciada por muchos factores, como por ejemplo la forma farmacéutica, la edad o las enfermedades. Considerando cualquier vía extravasal (oral, intramuscular, tópica, etc.), desde que un fármaco se absorbe hasta que alcanza la circulación sistémica está sometido a procesos que pueden reducir la cantidad de fármaco absorbido. Esta fracción de la dosis administrada se determina a partir de las curvas de niveles plasmáticos o bien a partir de datos de excreción urinaria. Para su cálculo se utilizan principalmente los valores de los parámetros descriptivos de las curvas de niveles plasmáticos AUC y C_{max} . Cualquier factor que afecte a los procesos de absorción de un principio activo y de eliminación previa a alcanzar la circulación sistémica se verá reflejado en una reducción de su biodisponibilidad y, por tanto, de su respuesta terapéutica. En este sentido hay que tener en consideración que el grado de absorción de un fármaco puede verse afectado por la presencia de alimentos en el sistema digestivo; esta es una de las razones que hacen que algunos fármacos se tengan que administrar separados de las comidas o con el estómago vacío (en ayunas). Por otro lado, pueden aparecer interacciones entre determinados fármacos y alimentos que modifiquen la acción prevista de ellos. Todo ello se verá más detalladamente en otros capítulos del libro.

Este conjunto de parámetros nos dará una idea de la evolución que sigue una sustancia en el organismo, su grado de absorción, su grado de distribución y sus principales vías de eliminación. Como nutricionistas debemos comprender e interpretar correctamente los valores numéricos de estos parámetros.

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Como hemos podido ver a lo largo de este capítulo, los fármacos —igual que cualquier sustancia exógena que se ingiera— siguen unos procesos o etapas en el interior del organismo. Estas etapas tienen como finalidad “guiar” las estructuras por los “caminos” predefinidos en la especie humana. En este sentido, como ya se citó en el capítulo introductorio, el organismo “no sabe” en el momento de la ingesta si está tomando un fármaco o una sustancia nutritiva, es la propia estructura química de esta sustancia la que determinará la función a realizar en su interior. En este sentido los nutricionistas deben comprender el comportamiento de los fármacos y de los componentes de los alimentos. Fundamentalmente deben conocer que:

- Hay fármacos que se pueden ingerir conjuntamente con alimentos y otros no. Los alimentos pueden interactuar con los fármacos modificando el efecto farmacológico esperado. Existen fármacos que no son compatibles con determinados tipos de alimentos, por ejemplo, los anticoagulantes orales con los vegetales ricos en vitamina K. Estos aspectos se irán desarrollando a lo largo del libro en otros capítulos.
- Los alimentos y los complementos nutricionales pueden alterar también la absorción de ciertos fármacos, por ejemplo, los antibióticos quinolónicos con los productos ricos en calcio.
- Además de los aspectos propios de la absorción de sustancias, existen también situaciones relacionadas con la distribución (volemia), metabolización y excreción que son susceptibles de modificar el efecto del fármaco. Por ejemplo, una diuresis excesiva puede producir que los niveles plasmáticos se hagan subóptimos. En este sentido, y como veremos más adelante, los preparados medicamentosos de origen vegetal requieren también especial precaución.

En definitiva, el nutricionista debe de incorporar a su anamnesis del usuario, la información relativa a los medicamentos que está tomando el paciente. Una vez conocidos los fármacos debe buscar la información técnica correspondiente y registrar aquellos aspectos farmacocinéticos más significativos (vistos en este capítulo) y así planificar de forma racional la alimentación que debe seguir el usuario. Sería un error pensar que el tratamiento farmacológico no se verá influido por la dieta y viceversa.

CASO PRÁCTICO

Juan, trabajador en una oficina de correos, tiene 50 años, mide 1,75 m y pesa 84 kg, es hipertenso desde hace 8 años y toma:

- Olmesartán 20 mg 1-0-0.
- Propranolol 10 mg 1-0-0.

Después de la visita al cardiólogo, éste le ha sugerido que adelgace unos 10 kg para ver si de esta manera se controla mejor la tensión arterial. El cardiólogo le comenta además que es aconsejable intentar reducir el peso para ver si le mejora la tensión e incluso si se podría reducir y/o suprimir la medicación y lo dirige hacia la nutricionista de su equipo.

Actuación de la nutricionista/dietista: En la primera visita completa la historia clínica con las características antropométricas del individuo (talla, peso, IMC, tensión arterial, etc.), la analítica correspondiente, los hábitos alimentarios (ingesta de sal y consumo de bebidas) y la actividad física (el ejercicio que realiza cada día).

Además anotará la medicación que toma el paciente, a qué hora se la toma y la periodicidad. A posteriori consultará la información técnica del medicamento anotando las variables farmacocinéticas de cada uno de ellos y también aquellos aspectos relevantes: interacciones, precauciones, etc. Cuando disponga de toda esta información valorará de acuerdo con las características de la persona qué tipo de dieta le va a proponer, teniendo en cuenta que el paciente seguirá tomando la me-

dicación, y paralelamente le indicará al paciente que se pese y tome la tensión cada dos o tres días. A partir de estos resultados la nutricionista valorará conjuntamente con el equipo interdisciplinar la efectividad de la dieta y su influencia sobre la presión arterial. Finalmente, el cardiólogo decidirá sobre la modificación/supresión de la medicación.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. La farmacocinética es:

- ☐ a La ciencia que estudia el efecto que produce el fármaco en el organismo.
- ☐ b La ciencia que estudia las etapas que sigue el fármaco en el organismo.
- ☐ c La ciencia que establece la velocidad del fármaco en el organismo.
- ☐ d Ninguna de las anteriores.

2. La letra A de LADME significa:

- ☐ a Administración.
- ☐ b Asimilación.
- ☐ c Absorción.
- ☐ d Alimentación.

3. El efecto de primer paso hepático está principalmente relacionado con el parámetro farmacocinético:

- ☐ a Factor de extracción.
- ☐ b Semivida biológica.
- ☐ c Volumen aparente de distribución.
- ☐ d Biodisponibilidad.

4. La biodisponibilidad más elevada la presenta la vía:

- ☐ a Oral.
- ☐ b Rectal.
- ☐ c Intravenosa.
- ☐ d Intramuscular.

5. La concentración mínima terapéutica se representa por:

- ☐ a CMT.
- ☐ b CME.
- ☐ c CMT/CME.
- ☐ d CMT-CME.

6. El volumen aparente es un parámetro farmacocinético correspondiente a:

- ☐ a Absorción.
- ☐ b Distribución.
- ☐ c Metabolismo.
- ☐ d Excreción.

BIBLIOGRAFÍA

- Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. Pharm Res 1995; 12: 413-420.
- Baur JA, Sinclair DA. Nature Drug Discover 2006; 5: 493-506.
- Birkett DJ. Farmacocinética fácil: revisado. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2005.
- Domenech, Martínez, Pla (eds.). Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid: Síntesis. Vol. 1, 1997.
- Murugan V, Mukherjee K, Maiti K, Mukherjee PK. J Agric Food Chem 2009; 57: 4559-4565.
- Rowland M. Clinical Pharmacokinetics Concepts and applications. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins, 2010.
- Winters ME. Basic Clinical Pharmacokinetics. Vancouver: Applied Therapeutics Inc. (5.ª ed.), 2010.

Farmacodinamia

M. R. Nogués Llor

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los tipos de moléculas endógenas sobre las que actúan los fármacos.
- Conocer los principales mecanismos de transducción de señales por las que los receptores regulan el funcionamiento celular.
- Entender los conceptos de agonista, agonista parcial y antagonista.
- Saber definir afinidad, potencia y eficacia farmacológicas.
- Saber interpretar una curva dosis-efecto.

■ INTRODUCCIÓN

La farmacodinamia es la parte de la Farmacología que estudia los mecanismos de acción de los fármacos, cómo interactúan con las células a nivel molecular, qué efectos provocan en el organismo y cuál es la intensidad de dichos efectos.

■ MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La gran mayoría de los fármacos ejercen su acción uniéndose a moléculas endógenas que se constituyen en dianas terapéuticas y se consideran receptores farmacológicos. Estas dianas, de naturaleza proteica, pueden ser receptores de sustancias fisiológicas, enzimas intracelulares o extracelulares, sistemas de transporte, moléculas que reconocen señales intercelulares, etcétera.

Pero también hay respuestas farmacológicas que no necesitan la intervención de moléculas diana. Por ejemplo, existen fármacos que provocan modificaciones de pH (antiácidos) o formación de complejos químicos (quelantes).

El conocimiento creciente de las bases genéticas de las enfermedades y la moderna tecnología molecular permiten incorporar nuevos mecanismos de acción, entre los cuales destacan la acción mediante anticuerpos específicos y la terapia génica.

Los anticuerpos, policlonales o monoclonales, pueden interferir en la acción de antígenos responsables de acciones indeseadas, o sobre moléculas de superficie que intervienen en la comunicación intercelular. La terapia génica puede definirse como la introducción de un gen en determinadas células o tejidos con el fin de que su expresión pueda corregir la deficiencia causada por la pérdida o alteración de un producto génico esencial. En el momento actual, los ensayos de terapia génica se realizan sólo en células somáticas, lo que afecta únicamente al paciente que se está tratando. La modificación de las células germinales afectaría a todos los descendientes, con las consecuencias éticas y morales que ello conlleva.

■ TIPOS DE RECEPTORES FARMACOLÓGICOS

Los fármacos que ejercen su acción sobre moléculas diana pueden modificar funciones orgánicas alterando receptores de sustancias fisiológicas como los neurotransmisores; pueden aumentar o inhibir la actividad de enzimas;

pueden modificar el transporte de sustancias fisiológicas a través de membranas actuando sobre transportadores y, finalmente, pueden modificar el potencial de acción de células excitables abriendo o cerrando canales iónicos dependientes de voltaje.

Receptores ionotrópicos acoplados a canales iónicos dependientes de un ligando

Son receptores en la membrana citoplasmática de la célula. Estructuralmente son proteínas pentaméricas formadas por cinco subunidades ensambladas de tal manera que forman un canal iónico en su interior. El receptor permite el paso de determinados iones cuando es activado por una sustancia específica (ligando), ya sea endógena como un neurotransmisor o exógena como un fármaco.

El ligando interacciona con una pequeña parte de la estructura del receptor (dominio) y provoca un cambio conformacional que permite la apertura o el cierre del canal iónico. La activación del receptor despolarizará o hiperpolarizará la membrana en la que se encuentre, según el movimiento iónico que genere.

Debido a la estrecha relación entre activación del receptor y la apertura o cierre del canal iónico (milisegundos), estos receptores sirven para emitir señales que exigen una rápida respuesta, sobre todo en el sistema nervioso. Forman parte de este grupo los receptores nicotínicos estimulados por acetilcolina que constituyen un canal para Na^+ , Ca^{2+} y K^+ , y algunos receptores para el GABA, la glicina o el glutamato. En la figura 4-1 se representa esquemáticamente un receptor nicotínico.

Receptores acoplados a proteínas G

Son receptores de membrana asociados a una o varias proteínas denominadas G debido a su capacidad para unirse a GTP. Estructuralmente tienen dos regiones hidrofílicas, una extracelular y otra intracelular y una hidrofóbica formada por 7 dominios transmembrana.

El mecanismo de acción es el siguiente: el fármaco activa el receptor, que activa la proteína G. Ésta actúa sobre un sistema efector enzimático que incrementa o disminuye la síntesis de segundos mensajeros. Éstos, a su vez, pueden actuar sobre canales iónicos o activar proteincinasas que catalizan la fosforilación de proteínas diversas, obteniéndose así el efecto farmacológico. Los mensajeros secundarios son moléculas de bajo peso molecular que sirven para amplificar la señal desde el receptor.

Los principales sistemas efectores enzimáticos y los correspondientes mensajeros secundarios activados por las proteínas G son:

- adenililciclase que actúa a través del AMPc,
- fosfolipasa C que actúa generando inositol trifosfato y diacilglicerol,
- fosfolipasa A2 que actúa formando ácido araquidónico, y
- fosfodiesterasa que actúa a través del AMPc.

Los efectos obtenidos a través de estos receptores conllevan respuestas fisiológicas que forman parte de la actividad celular y se manifiestan de forma inmediata o más tardía dependiendo de los cambios metabólicos.

Algunos receptores de este tipo son los adrenérgicos y los colinérgicos de tipo muscarínico.

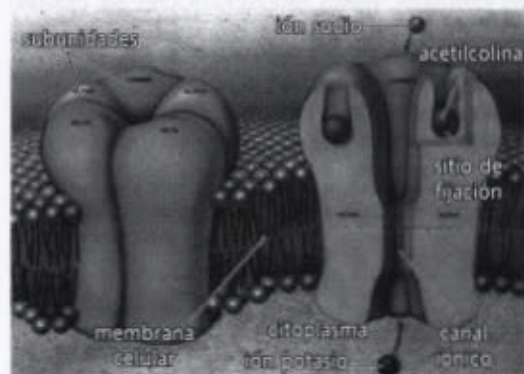


FIGURA 4-1. Esquema del receptor nicotínico. Es un receptor ionotrópico dependiente de un ligando, con cinco subunidades que forman un canal interior. El ligando fisiológico que lo activa es acetilcolina.

Receptores con actividad enzimática propia

Son enzimas localizadas en la membrana celular. Cuando se unen a un ligando son capaces de fosforilar proteínas (receptores con actividad cinasa) o incrementar la síntesis de GMPc (receptores con actividad guanililciclase). En este último caso, el GMPc actúa como segundo mensajero. Existe un tercer tipo de receptor que por sí mismo no tiene actividad enzimática propia pero se encuentra asociado íntimamente a una tirosincinasa.

Los intervalos de tiempo asignados a estos procesos oscilan entre segundos y varias horas.

Son receptores de este tipo: los de la insulina (con actividad tirosincinasa), de citocinas, de factores de crecimiento, de interferones.

Receptores intracelulares

Están localizados en el citoplasma o el núcleo celular. El ligando, normalmente una molécula

lipofílica de pequeño tamaño, debe penetrar a través de la membrana citoplasmática, unirse al receptor y migrar hacia el núcleo donde actúa incrementando o inhibiendo la transcripción de determinados genes. Estos receptores mantienen una estructura con una región específica para unir al ligando y otra para unirse al ADN. Lógicamente, este mecanismo de acción puede representar desde varias horas hasta días para manifestar su efecto. Forman parte de este grupo los receptores de los glucocorticoides y mineralocorticoides, hormonas tiroideas, hormonas sexuales, retinoides y la vitamina D.

En la figura 4-2 están representados los cuatro tipos de receptores descritos con anterioridad.

Enzimas

Las enzimas son moléculas diana para el diseño de fármacos con excepcionales actividades terapéuticas. El mecanismo más común es la inhibi-

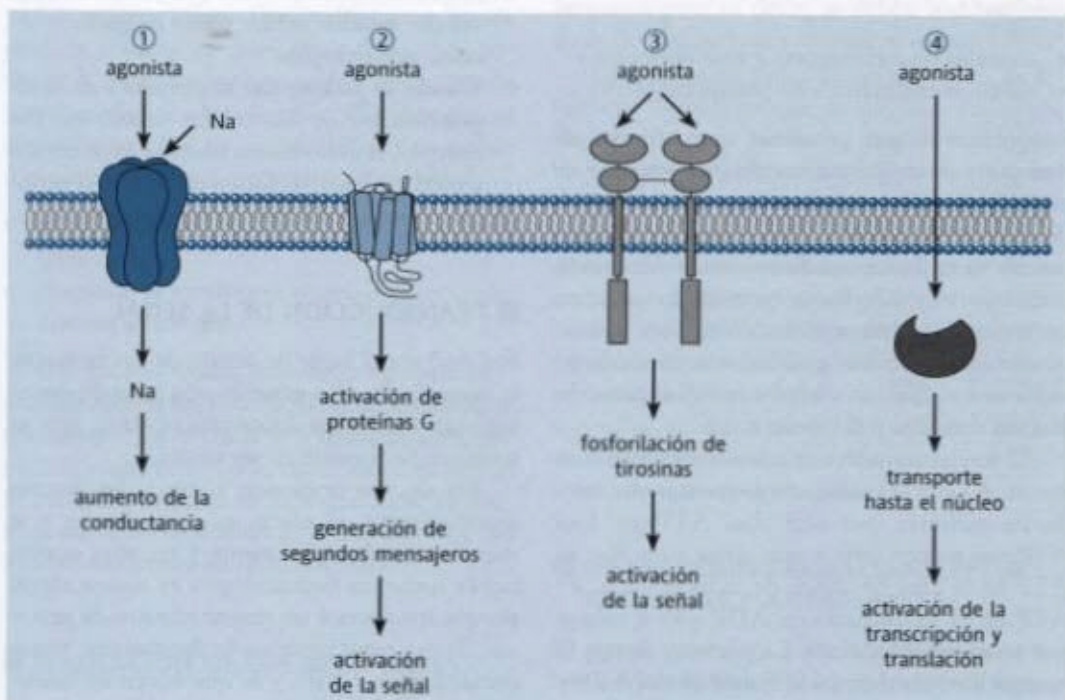


FIGURA 4-2. Esquema de receptores: 1) Receptor ionotrópico formando un canal iónico dependiente de un ligando; 2) Receptor acoplado a proteínas G; 3) Receptor de la insulina acoplado a tirosincinasa; 4) Receptor intracelular de hormonas.

ción enzimática que provoca el incremento o acumulación de sustratos y la correspondiente reducción de los metabolitos, de forma que uno de estos dos resultados represente la aparición de un efecto clínicamente útil. Por ejemplo, los procesos inflamatorios cursan con una mayor síntesis de metabolitos derivados del ácido araquidónico gracias a la acción de unas enzimas que son las ciclooxigenasas (COX). Los fármacos capaces de inhibir las COX tendrán un efecto antiinflamatorio. En otras ocasiones, se pretende potenciar la presencia de un determinado neurotransmisor inhibiendo su degradación. Por ejemplo, los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) utilizados como antidepresivos, o los inhibidores de la acetilcolinesterasa usados en la enfermedad de Alzheimer.

Transportadores

Las moléculas que se encargan de transportar sustancias, especialmente iones, también pueden ser diana de fármacos. Existen dos tipos de sistemas:

- sistemas de cotransporte y antitransporte y
- sistemas enzimáticos de transporte activo.

Los primeros son proteínas que acoplan el transporte de un ión a favor de gradiente con el movimiento de otra sustancia que va en contra de su propio gradiente. Si el transporte de sustancias va en la misma dirección, se denomina cotransporte, y si lo hacen en sentido contrario, antitransporte. Importantes nutrientes y sustancias (aminoácidos, glucosa) son cotransportados con el Na^+ en diversos epitelios como la mucosa digestiva y el túbulo renal.

El transporte activo requiere energía en forma de ATP y se realiza mayoritariamente mediante enzimas con actividad ATPasa. Las ATPasas poseen uno o más sitios para fijar el ATP en la cara citosólica de la membrana. El ATP no es hidrolizado en $\text{ADP} + \text{Pi}$ a menos que se transporten iones. La proteína recoge la energía liberada durante la hidrólisis del ATP y la utiliza para trasladar el ión contra gradiente. La ATPasa Na^+/K^+ en las células del miocardio puede ser inhibida por fármacos como la di-

goxina y así favorecer, indirectamente, la entrada de Ca^{+2} a la célula y aumentar la fuerza de la contracción muscular.

Canales iónicos dependientes de voltaje

Son proteínas formadas por tres o cuatro subunidades que se combinan para formar un canal. El canal se abre gracias a un potencial de acción que despolariza la membrana citoplasmática y permite la entrada rápida y selectiva de un ión a favor de gradiente químico y eléctrico. Estos receptores se clasifican según el ión. Así, distinguimos:

- *Canales de calcio*: con gran importancia en la contracción de la musculatura lisa vascular o del miocardio. Algunos fármacos son capaces de bloquear la entrada del calcio, impedir la contracción y por tanto son útiles como antihipertensivos.
- *Canales de sodio*: intervienen en la conducción de los impulsos nerviosos en aferencias sensitivas. Los fármacos que bloquean estos canales pueden actuar como anestésicos locales, por ejemplo.
- *Canales de potasio*: son importantes en la repolarización de las células excitables. Por ejemplo, la amiodarona bloquea estos canales a nivel cardíaco, de forma que alarga el período refractario. Es, por tanto, antiarrítmica.

■ TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL

Sea cual sea el lugar de acción de los fármacos, la mayoría de ellos generan una serie de mecanismos, reacciones bioquímicas, etc., que se traducen finalmente en un efecto.

En algunas ocasiones, como se ha descrito anteriormente, el efecto es muy directo y se manifiesta más rápidamente y en otras ocasiones la respuesta farmacológica es menos rápida porque involucra a un mayor número de procesos. Todos estos procesos se denominan "transducción de la señal", y lo que hacen es "traducir" el mecanismo de acción, por ejemplo la activación de un receptor, hasta el efecto farmacológico final.

En la mayoría de los casos, la transducción de la señal actúa como un mecanismo de amplificación. Es decir, la activación de un número escaso de receptores se traduce en la activación de un gran número de enzimas o en la transcripción de un gran número de genes. Eso es posible gracias a la acción de los mensajeros secundarios. En el siguiente cuadro se enumeran, a modo de resumen, los procesos de transducción de la señal.

Procesos de transducción de la señal

- Incremento de la concentración intracelular de calcio.
- Sistema fosfolipasa C/inositoltrifosfato-diacilglicerol.
- Sistema adenilciclase/AMPc.
- Sistema guanilciclase/GMPc.
- Sistema fosfolipasa A2/ácido araquidónico.
- Sistema fosfodiesterasa/AMPc.
- Etcétera.

Un mismo efecto farmacológico se puede producir a través de mecanismos de acción diversos. Y un único mecanismo de acción puede provocar efectos muy dispares. Por ejemplo, el efecto bactericida de un antibiótico se puede conseguir con varios mecanismos de acción:

- actuando sobre la pared celular bacteriana (penicilina),
- alterando la membrana citoplasmática (polimixinas), etcétera.

Del mismo modo, cuando la atropina bloquea los receptores muscarínicos de acetilcolina (mecanismo de acción) se producen distintos efectos: broncodilatación, taquicardia, sequedad de boca, disminución de la secreción ácida gástrica, etc. Ello es debido a la activación de los mismos receptores en distintos tejidos.

■ REGULACIÓN DE LOS RECEPTORES

Los receptores, como proteínas específicas de la célula, poseen un ciclo biológico determinado definido por el equilibrio entre su síntesis, mo-

vimiento y desintegración. Es posible estudiar la influencia de los factores que regulan la presencia y actividad de los receptores en un sistema determinado. Respecto a su densidad, esta regulación puede ser por incremento (*up-regulation*) o por disminución (*down-regulation*). Además, aunque no varíe la cantidad de receptores de un sistema, puede haber modificaciones en la afinidad (capacidad de combinación con un ligando) o, lo que es más importante, en su eficacia (capacidad para generar un efecto).

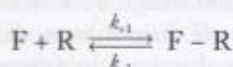
Así, una célula puede perder su capacidad de respuesta debido a la desensibilización de los receptores o incrementar dicha respuesta debido a un fenómeno de hipersensibilización. En farmacología, la desensibilización proviene de la acción constante y prolongada de un fármaco agonista. De esta manera, el sistema celular puede protegerse de efectos excesivos inhibiendo el número de receptores, disminuyendo su afinidad por el agonista o inhibiendo los mecanismos de transducción de la señal. La desensibilización de los receptores causa tolerancia farmacológica; es decir, se deben aumentar las dosis de fármaco para obtener el mismo efecto.

La hipersensibilización de receptores es un fenómeno fisiológico que se produce cuando se desnerva una vía nerviosa, cuando se bloquea un receptor con fármacos antagonistas o cuando se depleciona el neurotransmisor de una vía nerviosa. En este caso, para observar mayor efecto, el organismo aumenta la síntesis de receptores, disminuye su degradación o incrementa su afinidad. El problema que puede causar la hipersensibilización de receptores es por retirada brusca del tratamiento con un antagonista; en este caso pueden aparecer efectos de rebote cuando el exceso de receptores es activado de nuevo por el agonista.

■ INTERACCIÓN FÁRMACO-RECEPTOR. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS

El primer paso en la acción de los fármacos sobre receptores específicos consiste en la formación de un complejo fármaco-receptor reversible, siendo k_{+1} y k_{-1} las constantes de asociación y disociación respectivamente. Estas reacciones

están reguladas por la ley de acción de masas. En equilibrio, el grado de ocupación es proporcional a la concentración del fármaco:



La unión se debe a la formación de enlaces entre fármaco y receptor. El más frecuente es el iónico, pero puede reforzarse con otros enlaces: fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas. De forma excepcional, se pueden formar enlaces covalentes que suelen originar interacciones irreversibles.

Los tres requisitos básicos que definen la interacción fármaco-receptor son:

- **Afinidad:** se entiende la capacidad del receptor para fijar un ligando.
- **Especificidad:** es la cualidad que le permite distinguir entre una molécula y otra aunque sean muy parecidas.
- **Eficacia o actividad intrínseca:** es la capacidad del fármaco para activar el receptor, o sea, inducir los procesos de transducción celular y generar un efecto.

La unión y la activación representan dos etapas diferentes en la producción de la respuesta. La unión u ocupación de los receptores viene regulada por la afinidad, mientras que la activación viene regulada por la eficacia (Figura 4-3). Según estos dos parámetros podemos distinguir:

- **Fármacos agonistas:** tienen afinidad elevada y una eficacia suficiente para generar un efecto.

- **Fármacos antagonistas:** tienen afinidad por el receptor pero no son capaces de activarlo, no inducen respuesta alguna porque su eficacia es nula. Los antagonistas se clasifican a su vez en competitivos y no competitivos. Los primeros ocupan el mismo lugar que el agonista en el receptor, por tanto en presencia de ambos fármacos existirá una competencia por la ocupación. Los antagonistas no competitivos no muestran afinidad por el mismo sitio de unión que el agonista.
- **Fármacos agonistas parciales:** tienen una afinidad intermedia, de modo que incluso ocupando el 100% de los receptores producen una respuesta submáxima en los tejidos.
- Los agonistas completos son aquellos capaces de generar el efecto máximo posible. Tienen una actividad intrínseca igual a 1 que equivale al 100% de eficacia.

CURVAS DOSIS-EFECTO

Aunque existen muchos factores que condicionan el efecto de los fármacos *in vivo*, es evidente que existe una relación entre la concentración o dosis de fármaco y la respuesta obtenida.

La representación gráfica en la que se relaciona la dosis de fármaco F y el efecto farmacológico resultante como fracción del efecto máximo alcanzable, $(E/E_{\max})$, origina una curva dosis-respuesta. Si la dosis se expresa en forma aritmética la curva es hiperbólica, comienza en el origen y se aproxima al efecto máximo. Si la dosis de F se expresa en forma logarítmica, la

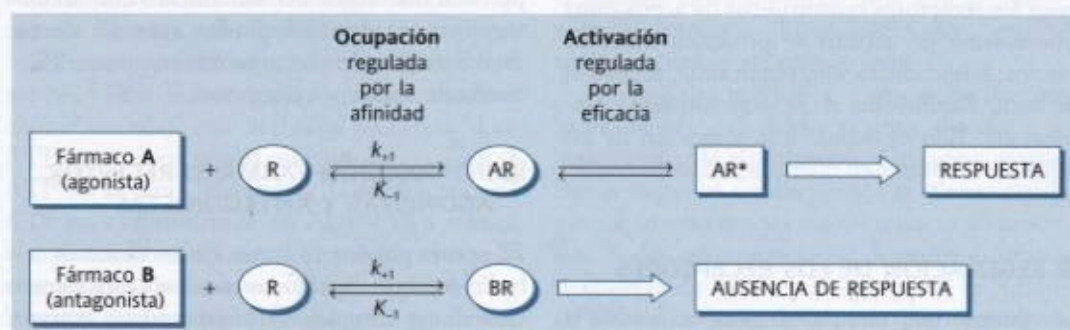


FIGURA 4-3. Distinción entre la unión del fármaco y la activación del receptor. El ligando A es un agonista porque activa el receptor y origina una respuesta, mientras que el ligando B es un antagonista.

representación es una curva sigmoidea con una porción central que se aproxima a una recta. Dicha recta presenta la máxima pendiente en el punto donde se consigue el 50% del efecto máximo (Figura 4-4).

Las curvas dosis-efecto nos informan de dos parámetros importantes de los fármacos: su potencia y su eficacia máxima. La potencia viene representada por la situación de la curva a lo largo del eje de abscisas. Cuanto más a la izquierda, más potente es el fármaco porque consigue los mismos efectos a dosis más bajas. La eficacia máxima se determina por la altura alcanzada de la curva. A medida que la dosis aumenta, se observa un mayor efecto hasta un máximo no superable aunque la dosis se siga aumentando. En la figura 4-5 se representan las

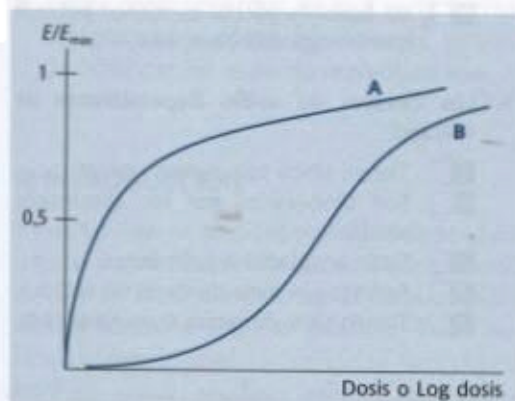


FIGURA 4-4. Representación teórica de curvas dosis-efecto. A es una hipérbola obtenida al representar dosis respecto a efecto. B es una curva sigmoidea obtenida al representar el logaritmo de las dosis en relación al efecto.

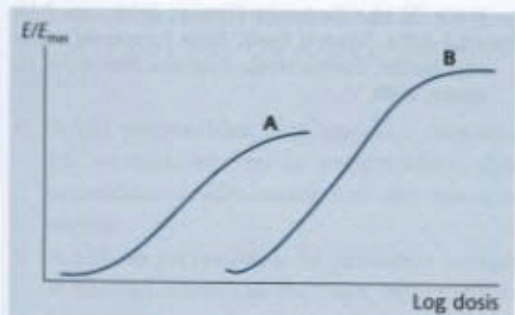


FIGURA 4-5. Curvas dosis-respuesta correspondientes a dos fármacos agonistas. A es más potente que B pero menos eficaz.

curvas dosis-efecto de dos fármacos. A es más potente pero menos eficaz que B.

En caso de presencia simultánea de varios fármacos frente a un mismo tipo de receptor, un antagonista competitivo (AC) obliga a aumentar la dosis de agonista A para alcanzar el máximo efecto. El fármaco A puede desplazar a AC de los lugares de unión y es posible conseguir así la máxima eficacia. Por tanto, la curva del agonista A, en presencia de un antagonista competitivo AC, se desplaza a la derecha (Figura 4-6).

Un antagonista no competitivo (ANC) se fija al receptor de forma irreversible y no compete con el agonista por la ocupación del receptor. Así, en presencia de un ANC, el agonista A no puede alcanzar nunca el efecto máximo por mucho que se aumente su dosis (Figura 4-7).

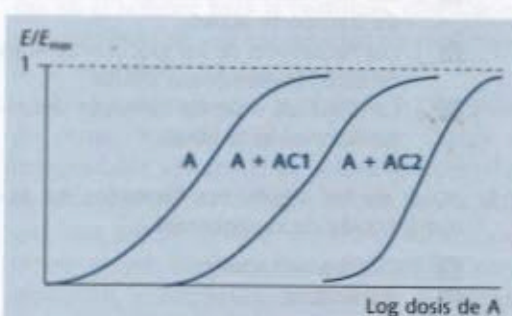


FIGURA 4-6. Curvas dosis-efecto para un agonista completo A solo y con concentraciones crecientes de un antagonista competitivo AC. Obsérvese que el efecto máximo se mantiene si se aumenta la dosis del agonista.

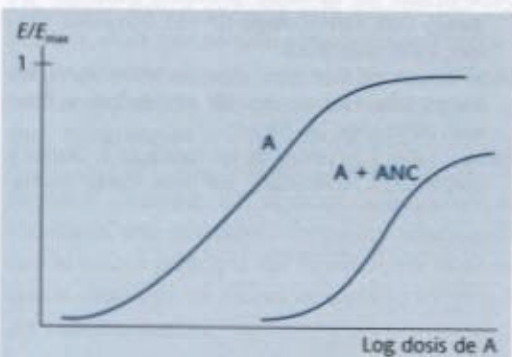


FIGURA 4-7. Curvas dosis-efecto para un agonista completo A solo y con un antagonista no competitivo ANC. Obsérvese que no es posible alcanzar el máximo efecto aunque se aumente la dosis del agonista.



PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. La curva dosis-efecto de un fármaco con una actividad intrínseca igual a 1:

- ☐ a Está desplazada a la izquierda.
- ☐ b Presenta una pendiente cercana a la verticalidad.
- ☐ c Llega al efecto máximo posible.
- ☐ d Está desplazada a la derecha.
- ☐ e Todas son falsas.

2. Señala la opción cierta:

- ☐ a Los receptores de respuesta más rápida son los acoplados a tirosincinasas.
- ☐ b Los receptores muscarínicos son canales iónicos dependientes de un ligando.
- ☐ c Las ATPasas son sistemas enzimáticos de transporte activo.
- ☐ d Los receptores de los glucocorticoides están en la membrana celular.
- ☐ e La diana de muchos fármacos antiinflamatorios es la MAO.

3. ¿Cuál de los siguientes fármacos no actúa a través de receptores?

- ☐ a Bicarbonato sódico.
- ☐ b Adrenalina.
- ☐ c Insulina.

- ☐ d Estrógenos.
- ☐ e Anestésicos locales.

4. Señala la respuesta falsa:

- ☐ a La *down-regulation* de receptores crea tolerancia.
- ☐ b La capacidad de un fármaco para unirse a un receptor se denomina afinidad.
- ☐ c La potencia de un fármaco viene determinada por la dosis a la cual es capaz de producir un efecto determinado.
- ☐ d Los efectos de un fármaco antagonista competitivo se pueden revertir administrando el agonista correspondiente.
- ☐ e Un agonista parcial es menos potente que un agonista completo.

5. Los canales de sodio dependientes de voltaje:

- ☐ a Tienen cinco subunidades proteicas.
- ☐ b Son bloqueados por los anestésicos locales.
- ☐ c Están acoplados a proteínas G.
- ☐ d Permiten el paso de iones de calcio.
- ☐ e Tienen siete dominios transmembrana.

BIBLIOGRAFÍA

- Cómo actúan los fármacos: principios generales. En: Rang y Dale. Farmacología (6ª ed.). Barcelona: Elsevier; 2008; págs. 8-23.
- Cómo actúan los fármacos: aspectos moleculares. En: Rang y Dale. Farmacología (6ª ed.). Barcelona: Elsevier; 2008; págs. 24-53.
- Flórez J, Sallés J. Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares. En: Jesús Flórez. Farma-

cología Humana (5ª ed.). Barcelona: Elsevier; 2008; págs. 19-56.

- Pazos A. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco-receptor. En: Jesús Flórez. Farmacología Humana (5ª ed.). Barcelona: Elsevier; 2008; págs. 7-18.
- Robert B Raffa, Scout M Rawls, Elena Portyansky Beyzarov. Netter. Farmacología Ilustrada. Barcelona: Elsevier; 2008.

Reacciones adversas

C. Mestres Miralles
M. Duran Hortolà

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los acontecimientos adversos por medicamentos
- Conocer los principales tipos de reacciones adversas y por qué se producen.
- Tener conocimientos de qué es la Farmacovigilancia y cómo funciona el sistema de notificación espontánea/voluntaria.

INTRODUCCIÓN

La utilización de medicamentos puede producir además de los efectos beneficiosos que se espera de ellos en la mejora y/o cura de enfermedades, efectos negativos sobre el paciente. Toda sustancia capaz de producir un efecto terapéutico, también puede producir efectos indeseados. Estos efectos negativos pueden ser potenciales, cuando no se llegan a producir. En el caso de producirse, los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) se definen como "cualquier daño, grave o leve, causado por el uso (incluyendo la omisión de dosis) de un medicamento" (Figura 5-1). Los AAM se pueden clasificar en:

- **AAM prevenibles.** Son aquellos causados por errores, sea en la prescripción, dispensación o administración del medicamento.
- **AAM no prevenibles.** Se producen aunque el uso del medicamento haya sido correcto (daño sin error), y son los que se corresponden con las reacciones adversas a medicamentos (RAM).

DEFINICIONES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa a medicamentos como "todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con el objeto de modificar una función biológica".

En los últimos años también se ha formulado como "una apreciable reacción dañina o desagradable, resultante de la intervención relacionada con el uso de un producto medicinal, que hace prever un daño en futuras administraciones y que implica prevención, tratamiento específico, o alteración de la dosis, o retirada del producto".

Debe diferenciarse el término reacción adversa de "efecto tóxico" o "efecto secundario".

Un efecto tóxico, es el que ocurre cuando se administra una dosis superior a la terapéutica. Un efecto tóxico siempre está relacionado con la dosis, cosa que no siempre ocurre en las reacciones adversas.

La definición de efecto secundario, no es muy clara, según la OMS, es un efecto relacionado con las propiedades farmacológicas del fármaco. Aunque en algunas definiciones se considera una reacción adversa no relacionada con el efecto principal del fármaco, en otras no queda claro que un efecto secundario tenga que ser siempre nocivo.

Una reacción adversa es un efecto perjudicial que aparece al administrar un fármaco a dosis terapéuticas.



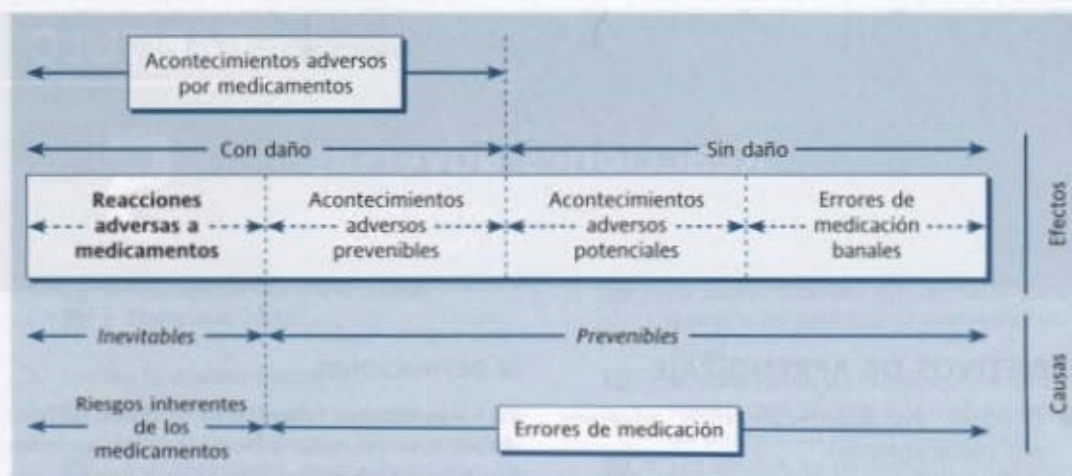


FIGURA 5-1. Relación entre accidentes con medicamentos, acontecimientos adversos por medicamentos, reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación. Adaptado de Otero MJ, Domínguez Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp.* 2000; 24:258-66.

■ CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

La clasificación de las reacciones adversas se basa en la distinción entre las reacciones relacionadas con la dosis y las no relacionadas con la dosis. Las primeras se las ha denominado tipo A, correspondiendo al término inglés *augmented* (aumentado) y las segundas tipo B, correspondiendo a *bizarre* (raras). Posteriormente se añadieron más grupos de tipos de reacciones adversas, las relacionadas con la dosis y el tiempo, que se llamaron tipo C, correspondiente a *chronic* (crónico), las tipo D, de *delayed* (retardadas) y las tipo E correspondiente a *end of use* (retirada del fármaco). Más recientemente, se ha propuesto una sexta categoría, F, que corresponde al fallo inesperado del tratamiento (*unexpected failure of therapy*). En la tabla 5-1 se muestran estas categorías con sus características.

■ REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA DOSIS

Este tipo de reacciones adversas son las más habituales. Son predecibles, y con una buena monitorización del tratamiento pueden ser evi-

tables. Suelen ser producidas por cambios en las propiedades farmacéuticas, la farmacocinética o la farmacodinamia que se traducen en un aumento de la cantidad de fármaco en el organismo y, por tanto, del efecto farmacológico, resultando en la aparición de reacciones adversas. En muchas ocasiones, estos cambios son debidos a alguna enfermedad o características genéticas del paciente.

Cambios farmacéuticos

En este apartado se incluyen las reacciones adversas debidas a cambios en la biodisponibilidad debida a un cambio en la formulación del medicamento. En los años sesenta, en Australia, hubo un súbito aumento de las reacciones adversas al fármaco antiepiléptico fenitoína, debido a un cambio en los excipientes de los comprimidos. Este cambio produjo un incremento en la absorción oral de fenitoína.

Cambios farmacocinéticos

La farmacocinética es muy variable entre individuos sanos debido a factores genéticos o ambientales. Además de estas variaciones normales, hay anomalías hepáticas y farmaco-

TABLA 5-1. Clasificación de las reacciones adversas*

Tipo de reacción	Características	Ejemplos	Manejo
A. Relacionadas con la dosis	• Comunes • Relacionadas con el mecanismo de acción farmacológico • Predecibles • Baja mortalidad	• Hipoglucemia por antidiabéticos orales • Broncoconstricción por betabloqueantes	• Reducir la dosis o suspender. • Considerar el efecto de tratamientos concomitantes
B. No relacionadas con la dosis	• Poco comunes • No relacionadas con el mecanismo de acción farmacológico • Impredecibles • Alta mortalidad	• Hipersensibilidad a la penicilina • Hipertermia maligna	• Suspender el tratamiento y evitarlo en el futuro
C. Relacionadas con la dosis y el tiempo	• Poco comunes • Relacionadas con la acumulación de dosis	• Supresión hipotalámica-pituitaria-adrenal por corticoides	• Reducir la dosis, retirar paulatinamente
D. Relacionadas con el tiempo	• Poco comunes • Normalmente relacionadas con la dosis • Se hacen evidentes tiempo después del tratamiento	• Teratogénesis • Carcinogénesis	• Normalmente intratables
E. Síndrome de abstinencia	• Poco comunes • Aparecen al retirar el tratamiento	• Síndrome de abstinencia a opiáceos	• Reintroducir el tratamiento y retirar paulatinamente
F. Fallo del tratamiento	• Comunes • Relacionadas con la dosis • A menudo causadas por interacciones farmacológicas	• Dosificación inadecuada de anticonceptivos orales cuando se administran con medicamentos inductores enzimáticos	• Aumentar la dosis • Considerar los efectos del tratamiento concomitante

* Adaptado de: Edwards RJ, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. The Lancet. 2000; 356: 1255-9.

genéticas, así como las enfermedades cardíacas y renales que pueden producir cambios en la farmacocinética de los fármacos. Estas alteraciones de la farmacocinética se pueden traducir en la aparición de reacciones adversas.

- **Cambios farmacogenéticos.** La velocidad en que una persona metaboliza un fármaco, está en parte determinado genéticamente. Algunos pacientes presentan neuropatía en los tratamientos con el antituberculoso isoniazida debido a que metabolizan (acetiladores lentos) el fármaco más lentamente. Por tanto, los niveles de fármaco aumentan dando lugar a la reacción adversa.
- **Enfermedad hepática.** Dado el importante papel que tiene el hígado en el metabolismo

de los fármacos, es evidente que las enfermedades hepáticas producirán una reducción del metabolismo y la consiguiente aparición de reacciones adversas relacionadas con la dosis.

- **Enfermedad renal.** En los pacientes con insuficiencia renal, el fármaco o sus metabolitos que son excretados por vía renal, se acumulan y pueden llegar a producir efectos tóxicos. En los casos de insuficiencia renal se deben aplicar una serie de consideraciones en cuanto a la dosificación de fármacos, como es aplicar reducciones en la dosis o prolongando la frecuencia de administración en función del grado de insuficiencia renal.
- **Enfermedad cardíaca.** La insuficiencia cardíaca puede alterar la farmacocinética de

los fármacos a través de diversos mecanismos: reducción de la absorción oral, debido a la aparición de edema en la mucosa intestinal, congestión hepática, reducida perfusión renal y reducción del volumen de distribución.

■ REACCIONES ADVERSAS NO RELACIONADAS CON LA DOSIS

Se trata de reacciones adversas producidas por mecanismos inmunológicos, por tanto se trata de reacciones alérgicas, con las siguientes características:

- No están relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco.
- Generalmente transcurre un tiempo entre la primera exposición (administración) al fármaco y la aparición de la reacción adversa.
- Pequeñas dosis del fármaco pueden producir la reacción adversa. La reacción desaparece con la retirada del fármaco.
- El fármaco reacciona con anticuerpos dando lugar a complejos llamados haptenos.

Las alergias a fármacos se producen por diferentes mecanismos inmunológicos, que se podrían describir de una manera muy simplificada en:

- *Reacciones de tipo I. Anafilaxia o hipersensibilidad inmediata.* En la primera exposición al fármaco, éste induce la producción de anticuerpos IgE. En posteriores exposiciones, el fármaco interacciona con estos anticuerpos IgE, que se encuentran fijados en la superficie de células sanguíneas como mastocitos y basófilos. Esta interacción se traduce en la liberación de histamina y otras sustancias que dan lugar a la respuesta alérgica. Ésta generalmente consiste en urticaria, rinitis, asma, angioedema y/o shock anafiláctico. Fármacos susceptibles de producir este tipo de alergia son las penicilinas, anestésicos locales, contrastes iodados y estreptomycinina.
- *Reacciones de tipo II. Reacciones citotóxicas.* Se producen por interacción del fármaco

que actúa como un antígeno con IgM, IgG o IgA. Esta interacción produce la activación de las proteínas del complemento del plasma sanguíneo, traduciéndose en la lisis de células sanguíneas. Algunos fármacos dan lugar a la lisis de las plaquetas (por ejemplo, quinina) dando lugar a trombocitopenia. En otros casos, el fármaco (por ejemplo, rifampicina) produce la destrucción de neutrófilos con la consiguiente neutropenia. También hay fármacos (por ejemplo, penicilinas) que producen rotura de glóbulos rojos y por tanto anemia hemolítica.

- *Reacciones de tipo III. Complejos inmunológicos.* En este tipo de reacciones el fármaco se combina con IgE en la circulación sistémica. El complejo que se forma se deposita en diversos tejidos, se activa el complemento y se produce daño vascular. La sintomatología consiste en fiebre, artritis, inflamación de ganglios linfáticos y erupciones cutáneas, llamada enfermedad del suero. En otros casos, como ocurre con penicilinas y AINEs, se produce daño renal: nefritis intersticial.
- *Reacciones de tipo IV. Hipersensibilidad retardada.* En este caso los linfocitos T son "sensibilizados" por los complejos fármaco-anticuerpo. Cuando estos linfocitos interactúan con el fármaco, se produce una reacción inflamatoria. Este tipo de reacción se suele producir con preparados aplicados por vía dérmica (cremas, etc.), produciéndose dermatitis.

Todas estas reacciones adversas, en muchas ocasiones son difíciles de diagnosticar como tales, ya que se pueden confundir con manifestaciones de la enfermedad del paciente u otras patologías.

Las alergias a medicamentos no están relacionadas con la dosis. Precisan más de una exposición al fármaco para aparecer. Una vez que un paciente ha presentado una alergia a un fármaco determinado, ya no lo podrá tomar más bajo ninguna circunstancia.



■ REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA DOSIS Y EL TIEMPO

Son reacciones adversas que dependen de la duración del tratamiento y de la dosis administrada. Son debidas a procesos adaptativos al tratamiento e incluyen la tolerancia, dependencia y efecto rebote.

La **tolerancia** es una reducción de la respuesta al fármaco, debida al uso continuado de éste, requiriéndose un aumento de dosis para obtener el mismo efecto. Esta reacción se produce con el uso crónico de fármacos como los opiáceos, benzodiazepinas, nitroglicerina.

La **dependencia** implica una necesidad de seguir tomando el fármaco cuyo origen puede ser mecanismos fisiológicos de adaptación del organismo (dependencia física) o componentes psicológicos (dependencia psíquica). En el caso de la dependencia física, la interrupción de la administración del fármaco conlleva la aparición de signos físicos de malestar conocidos como síndrome de abstinencia, que se comenta más adelante. La dependencia psíquica no produce estos síntomas, pero al dejar de tomar el fármaco se tiene un deseo de continuar usándolo, pese a las posibles consecuencias negativas que conlleve.

Los fármacos que la producen (opiáceos, benzodiazepinas, anfetaminas, barbitúricos, etc.) suelen dar lugar a los dos tipos de dependencia.

El **efecto rebote** ocurre cuando se retira de forma abrupta un tratamiento de larga duración de algunos fármacos, en los que se ha producido un proceso adaptativo del organismo al tratamiento (opiáceos, benzodiazepinas, antidepresivos, corticoides...), o se administra un antagonista. Los síntomas varían según el tipo de fármaco, explicándose con detalle en los diferentes capítulos de este libro donde se tratan estos fármacos. Por tanto, en estos casos, hay que retirar el fármaco de forma paulatina.

Otro tipo de reacción adversa de esta categoría lo constituye la **acumulación de fármacos** en diversos tejidos. Por ejemplo, la cloroquina utilizada en el tratamiento de la malaria y de la

artritis reumatoide se acumula en la retina, dando lugar a problemas graves de visión. También el antiarrítmico amiodarona se acumula en el tejido pulmonar dando lugar a alveolitis bronquial.

■ REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON EL TIEMPO. CARCINOGENESIS

El que un fármaco sea responsable de la aparición de un proceso neoplásico es un tema confuso y dificultoso. Es extremadamente complicado poder distinguir si un proceso neoplásico ha sido originado por un tratamiento farmacológico. Por tanto, sólo se puede obtener información a partir de asociaciones obtenidas de datos estadísticos. Además hay que tener en cuenta que el tiempo transcurrido desde la administración del fármaco y la aparición del cáncer puede ser muy larga, e incluso puede que haga mucho tiempo que el paciente haya dejado el tratamiento. Los posibles mecanismos por los que un fármaco puede producir cáncer incluyen: efectos hormonales, toxicidad genética (es el caso de algunos fármacos antineoplásicos que pueden producir leucemias) e inmunosupresión.

■ REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA REPRODUCCIÓN

- **Reducción de la fertilidad.** Este tipo de reacción adversa incluye la reducción de la fertilidad masculina producida por algunos fármacos. Esta puede ser reversible o irreversible.
- **Teratogenia.** Malformaciones congénitas producidas en las primeras etapas del embarazo. El disponer información sobre el riesgo de teratogenia en humanos es muy difícil. Los estudios en animales, cuando dan resultados positivos son de utilidad, sin embargo, los resultados negativos no garantizan la falta de teratogenia. Para que un fármaco afecte el desarrollo del feto, debe atravesar

la barrera placentaria. El mecanismo de paso es similar al del paso de fármacos a través de membranas celulares por difusión pasiva, tal como se ha descrito en el Capítulo 2. El primer trimestre del embarazo, el período de organogénesis, es el más crítico y es cuando el fármaco puede producir anomalías estructurales en el feto. En los siguientes períodos de vida fetal, los fármacos pueden afectar el crecimiento, desarrollo e integridad de estructuras corporales. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha fijado una clasificación para los fármacos, basada en los estudios existentes y que indica el riesgo potencial de producir malformaciones congénitas. Esta clasificación se utiliza también en otros países, para indicar en el prospecto del medicamento este posible riesgo, ampliándose su explicación en el Capítulo 23.

- **Reacciones adversas en las últimas etapas del embarazo.** Algunos fármacos no tienen efectos teratogénicos, pero pueden producir reacciones adversas en el feto, al ser ad-

ministrados en las últimas etapas del embarazo.

- **Reacciones adversas durante la lactancia materna.** Algunos fármacos que se excretan en cantidad suficiente en la leche materna pueden afectar al lactante.

■ SÍNDROME DE ABSTINENCIA

Esta reacción adversa se define como un grupo de signos y síntomas que aparecen como consecuencia de la supresión o reducción de la dosis de fármaco y que son características de cada fármaco. En la tabla 5-2 se detallan algunos ejemplos de fármacos y sustancias que dan lugar a síndrome de abstinencia y dependencia.

■ MÉTODOS UTILIZADOS EN LA DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS. FARMACOVIGILANCIA

Durante el período previo a la comercialización, los fármacos, pese a la exhaustiva monitoriza-

TABLA 5-2. Rasgos de la dependencia de algunos fármacos/sustancias de abuso y principales síntomas del síndrome de abstinencia

Fármaco/sustancia	Dependencia física	Dependencia psíquica	Síndrome de abstinencia
Opiáceos	++++	++++	Sudoración excesiva, midriasis, inquietud, temblores, aumento de la tensión arterial y el ritmo cardíaco, náuseas, vómitos, dolor abdominal, espasmos
Barbitúricos	++++	+++	Ansiedad, insomnio, anorexia, cefalea, fatiga, inquietud
Benzodiazepinas	++	++	Insomnio, inquietud, náuseas, cefalea
Alcohol	+++	+++	Ansiedad, temblor, fatiga, alucinaciones, confusión, dolor abdominal, delirio
Nicotina	+	++	Ansiedad, irritabilidad, cefalea, aumento del apetito, insomnio, descenso del ritmo cardíaco y tensión arterial
Anfetaminas/cocaína	++	++/+++	Ansiedad, depresión, fatiga, hambre
Cannabis	+	++	Insomnio, irritabilidad, inquietud, temblores, pérdida de peso
Alucinógenos	-	+	Posibles <i>flashbacks</i>

ción de los ensayos clínicos que se realizan, no se detectan muchas de las reacciones adversas, debido al número limitado de pacientes estudiados y a la duración de los ensayos.

Por tanto, es importante disponer de métodos para detectar las reacciones adversas lo más rápidamente posible y para determinar su incidencia, a fin de evaluar las medidas a tomar al respecto.

La **Farmacovigilancia** es la actividad de salud pública que tiene por objeto la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de riesgos en el uso de medicamentos después de su comercialización. En la tabla 5-3 se resumen diversos métodos de detección de reacciones adversas.

De todos los métodos de Farmacovigilancia, la notificación voluntaria o espontánea organizada es uno de los más útiles y utilizados; estando extendida a nivel mundial a través de las diferentes profesionales, pacientes y autoridades sanitarias.

Aunque en los inicios de este sistema, sólo los médicos podían realizar notificaciones, se ha

ido ampliando gradualmente, con algunas diferencias entre Estados, a otros profesionales sanitarios. La notificación se realiza a través de un documento muy similar en los diversos Estados; por ejemplo, en España se utiliza la llamada "tarjeta amarilla" (Figura 5-2). Este documento, se halla en formato de papel, pero generalmente también se puede acceder a través de las web de diversas autoridades sanitarias.

Se recomienda notificar las sospechas de:

- Todas las reacciones adversas de los fármacos registrados en los últimos cinco años.
- Del resto de fármacos:
 - Reacciones adversas graves, que impliquen la muerte del paciente, riesgo de muerte, incapacidad grave o significativa y/o hospitalización prolongada.
 - Reacciones adversas no descritas en el prospecto.
 - Reacciones adversas que impliquen malformaciones congénitas.

Las notificaciones realizadas son remitidas a la autoridad sanitaria de referencia, según la

TABLA 5-3. Métodos de detección de reacciones adversas*

Método	Ventajas	Inconvenientes
Notificación anecdótica (publicación de casos en revistas)	Fácil, económico	Depende de las habilidades individuales
Notificación voluntaria organizada	Fácil	Bajo número de notificaciones
Monitorización intensiva	Fácil de organizar	Sólo se estudian poblaciones seleccionadas durante un tiempo reducido
Estudios de cohorte	Pueden ser prospectivos. Buenos para detectar reacciones adversas	Muy caros. Precisan un número muy elevado de casos.
Estudios caso-control	Excelente para validación y comprobación	Caros. Se precisan una población amplia
Estudios caso-cohorte	Buenos para estudiar efectos muy poco frecuentes	Cálculos complejos. Caros. Precisan una población amplia
Estadísticas de población	Se estudia una amplia población	Difícil de coordinar. La calidad de la información puede ser pobre
Metanálisis	Utiliza datos obtenidos anteriormente	No hay homogeneidad de los diferentes estudios evaluados

* Adaptado de Edwards RJ, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. The Lancet 2000; 356: 1255-9.

CONFIDENCIAL

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

1. Por favor, notifique todas las reacciones a fármacos introducidos recientemente en el mercado y las reacciones graves o raras a otros fármacos (vacunas, productos estomatológicos y quirúrgicos, DIU, suturas, lentes de contacto y líquidos deben ser considerados medicamentos).
2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, en caso de que haya más de uno.
3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación tomados en los tres meses anteriores. Para malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación.
4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

NOMBRE DEL PACIENTE

Puede ser remitido por iniciales o por el número de H^a

Sexo

Edad

Peso (kg)

☐ Masculino☐ Femenino

MEDICAMENTO(S)* (indique el nombre comercial)	Dosis diaria y vía admón.	Fecha		Motivo de prescripción
		Comienzo	Final	
(véase nota 2)		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	

* Para las vacunas, indique el número de lote

REACCIONES		Fecha		Desenlace (Ej. mortal, secuelas, recuperado, etc.)
		Comienzo	Final	
		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	
		___/___/___	___/___/___	

OBSERVACIONES ADICIONALES

Requirió ingreso SI ☐
NO ☐

NOTIFICADOR

Nombre

Profesión

Especialidad

Centro de Trabajo

Teléfono de contacto

Por favor, marque una cruz si necesita más tarjetas

☐

Marque con una cruz si quiere información

☐

___/___/___

Fecha

Firma

FIGURA 5-2. La "tarjeta amarilla" utilizada en la notificación de sospecha de reacciones adversas en España.

organización que tenga establecida cada Estado, entrando dentro de una red de Farmacovigilancia. En general, esta red sigue un esquema similar al que se muestra en la Figura 5-3. El eslabón final de la cadena de Farmacovigilancia es el Programa Internacional de Monitorización de Fármacos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En este programa creado en 1968, participan 96 países de todo el mundo, recibiendo todas las notificaciones de reacciones adversas recibidas por sus autoridades sanitarias. Esto permite la recolección de un gran número de notificaciones y poder tener información de las reacciones adversas de los fármacos cuando son utilizados en una población a nivel mundial, lo que implica mayor número de pacientes y de diferentes características y hábitos. Cuando aparece repetidamente una reacción adversa o hay suficientes casos de una reacción adversa grave, la OMS emite alertas que llegan a todos los Estados del programa. La decisión de suspensión de la comercialización de un fármaco la debe tomar la autoridad sanitaria nacional en cada Estado. Independientemente de las alertas de la OMS, las

autoridades sanitarias nacionales también pueden decidir la suspensión de comercialización de un fármaco, a partir de las notificaciones que les lleguen.

Habitualmente, entre los profesionales sanitarios existen conceptos incorrectos sobre la notificación de reacciones adversas, que son:

- Todas las reacciones adversas graves de un fármaco son conocidas antes de su comercialización.
- Es difícil determinar si un fármaco es responsable de una reacción adversa.
- Una reacción adversa sólo debe notificarse si está totalmente seguro/a de ella.
- El hecho de no reportar no tiene importancia.

El método de Farmacovigilancia de notificación espontánea permite a los profesionales sanitarios informar sobre sospechas de reacciones adversas a las autoridades sanitarias. Estas notificaciones entran en la red de Farmacovigilancia de los respectivos Estados y de la OMS. Esto permite detectar reacciones adversas después de la comercialización de un fármaco y tomar las medidas oportunas en caso necesario.



FIGURA 5-3. Organigrama aproximado de Sistema de Farmacovigilancia, vigente en los Estados del programa de Farmacovigilancia de la OMS.



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

- El dietista debe tener conocimiento de las principales reacciones adversas de los fármacos más relacionados con su práctica diaria.
- El dietista puede detectar posibles reacciones adversas en sus pacientes/clientes, y en estos casos deberá remitirlos al médico. Esto no excluye que pueda reportar las sospechas de reacciones adversas que detecte al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- Algunas reacciones adversas graves, si son detectadas a tiempo, pueden evitar daños importantes y graves en un paciente.



PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. Una reacción adversa a un fármaco:

- ☐ a Es un acontecimiento adverso prevenible.
- ☐ b Es un acontecimiento adverso inevitable sin daño.
- ☐ c Es un acontecimiento adverso inevitable con daño.
- ☐ d Es un error de medicación.

2. Las alergias a medicamentos son reacciones adversas:

- ☐ a Relacionadas con la dosis.
- ☐ b Relacionadas con la dosis y el tiempo.
- ☐ c Relacionadas con el tiempo.
- ☐ d No relacionadas con la dosis.

3. La reacción adversa que implica el tener que administrar dosis crecientes para obtener la misma respuesta terapéutica, se denomina:

- ☐ a Tolerancia.
- ☐ b Dependencia.

- ☐ c Efecto rebote.
- ☐ d Síndrome de abstinencia.

4. Para notificar una sospecha de reacción adversa:

- ☐ a Se deben conocer todos los detalles de la reacción adversa.
- ☐ b Sólo lo puede hacer un médico.
- ☐ c Debe haber transcurrido un tiempo determinado desde que ocurrió la reacción.
- ☐ d Todas las respuestas son falsas.

5. En el sistema de notificación voluntaria de Farmacovigilancia, el último eslabón de la cadena de notificación es:

- ☐ a La Organización Mundial de la Salud (OMS).
- ☐ b Las autoridades sanitarias nacionales.
- ☐ c Las autoridades sanitarias regionales.
- ☐ d Los laboratorios farmacéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

Edwards RI, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *The Lancet* 2000; 356:1255-9.

Otero MJ, Domínguez Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp* 2000; 24:258-66.

The Uppsala Monitoring Center. WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring. www.who-umc.org (último acceso, 17 de enero de 2010).

Farmacovigilancia en diversos Estados

España. Agencia Española del Medicamento. www.aged.es (último acceso, 14 de febrero de 2010).

Comunidad Europea. Agencia Europea del Medica-

mento (EMA). www.emea.europa.eu (último acceso, 21 de enero de 2011).

Estados Unidos. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/>

En español <http://www.fda.gov/AboutFDA/EnEspañol/default.htm> (último acceso, 21 de enero de 2011).

Argentina. Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. <http://www.anmat.gov.ar/farmaco/farmacovigilancia.asp> (último acceso, 21 de enero de 2011).

Chile. Instituto de Salud Pública de Chile. <http://www.ispch.cl/> (último acceso, 21 de enero de 2011).

Cuba. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. <http://www.cdf.sld.cu/> (último acceso, 21 de enero de 2011).

Farmacoterapia

- Capítulo 6. Farmacología del sistema gastrointestinal
- Capítulo 7. Farmacología del sistema cardiovascular y de la sangre
- Capítulo 8. Tratamiento farmacológico de las dislipemias
- Capítulo 9. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus
- Capítulo 10. Farmacología de los corticoides
- Capítulo 11. Otros fármacos del sistema endocrino: tiroideos y antitiroideos. Anticonceptivos
- Capítulo 12. Tratamiento farmacológico de los trastornos del comportamiento alimentario y de la obesidad
- Capítulo 13. Tratamiento farmacológico en la osteoporosis
- Capítulo 14. Antiinfecciosos y citostáticos
- Capítulo 15. Farmacología del sistema nervioso central
- Capítulo 16. Otros grupos farmacológicos: antiuricémicos, antihistamínicos H_1 , tratamiento de las intoxicaciones alimentarias

Farmacología del sistema gastrointestinal

F. X. Sureda Batlle

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las principales características farmacológicas de los agentes que actúan sobre el tracto gastrointestinal.
- Identificar las situaciones en las que los fármacos que actúan sobre el tracto gastrointestinal exigen modificaciones de la dieta.

■ INTRODUCCIÓN

El sistema gastrointestinal se halla bajo la regulación de un gran número de sistemas de neurotransmisión y control neurohumoral, fundamentalmente a través de la neurotransmisión parasimpática, pero también por muchas otras vías, ya sean serotoninérgicas, histaminérgicas, o por péptidos como la gastrina, colecistocinina o péptidos opioides, entre otros. Además, la ingesta está regulada también por vías noradrenérgicas, por el sistema cannabinoide y por vías dopaminérgicas. Debido a todo ello, no son pocos los fármacos que, de forma directa o indirecta, ejercen su efecto sobre el sistema gastrointestinal. Y aparte de la acción farmacológica principal, siempre hay que tener en cuenta que la mayor parte de fármacos que utilizamos hoy en día en terapéutica presentan efectos gastrointestinales en forma de reacciones adversas que en ocasiones pueden ser importantes y provocar la suspensión del tratamiento o la aplicación de medidas dietéticas especiales.

Dentro del grupo de fármacos de acción sobre el tracto gastrointestinal se describirán agentes muy utilizados como los que ejercen su

acción sobre la secreción ácida gástrica (antiácidos y antiulcerosos), sobre la motilidad gastrointestinal (procinéticos, laxantes y antidiarreicos) y fármacos para el control de la emesis, pero también algunos menos conocidos y que pueden ser de ayuda en determinadas circunstancias, como las enzimas digestivas o los anti-flatulentos.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que algunos de estos fármacos, por su acción sobre el sistema digestivo, pueden alterar la ingesta o la absorción de nutrientes de la dieta, lo que conviene considerar para prevenir trastornos nutricionales. Un adecuado conocimiento de las características farmacológicas de estos compuestos nos permitirá prevenir estas situaciones ya que en general, los efectos que puedan producir sobre la nutrición son fácilmente deducibles a partir de su mecanismo de acción.

La utilización de fármacos que actúan sobre el sistema gastrointestinal está muy extendida, y pueden ser muy útiles en el tratamiento de estas afecciones y contribuir al mantenimiento de su función en la digestión y absorción de nutrientes. Pero hay que considerar que debido a sus efectos, también pueden alterar su asimilación, especialmente debido al enlentecimiento o aceleración de la motilidad intestinal.



■ ANTIÁCIDOS Y ANTIULCEROSOS

Para comprender las bases que rigen la utilización de este tipo de medicamentos, conviene repasar brevemente cuáles son las situaciones clínicas que se relacionan con el ácido gástrico.

La mucosa gástrica posee mecanismos específicos que evitan su erosión por las enzimas digestivas y el ácido gástrico. Las prostaglandinas, el moco epitelial o la somatostatina ejercen efectos protectores sobre la mucosa, mientras que otros factores, como el estrés, el tabaquismo, la infección por *Helicobacter pylori* o el propio ácido gástrico contribuyen a su lesión. Si la lesión progresa, puede desarrollarse una úlcera péptica. También pueden producirse úlceras en el duodeno, y en caso de reflujo gastroesofágico, en el esófago. Como se verá más adelante, los fármacos que regulan o modifican el pH gástrico son de gran ayuda en estas enfermedades.

Por otra parte, existen otros trastornos, que se agrupan bajo la denominación de dispepsia funcional, y que se caracterizan por ocasionar malestar gástrico y pirosis, y que pueden estar relacionados con un exceso de acidez gástrica. En estos casos, los fármacos que regulan la acidez también son útiles. Finalmente, la enfermedad por reflujo gastroesofágico puede aliviarse con estos fármacos, pero también con algunos procinéticos (ver más adelante).

En el grupo de fármacos antiácidos y antiulcerosos se incluyen aquellos fármacos que modifican la acidez gástrica (Tabla 6-1), ya sea alterando de manera específica los mecanismos fisiológicos de producción del ácido gástrico

(antiulcerosos) como neutralizando el pH del mismo (antiácidos). Pero también se consideran antiulcerosos aquellos compuestos que por su acción protectora o reparadora directa sobre la mucosa gástrica o duodenal también se utilizan en la úlcera péptica.

Antiácidos

Se trata de un grupo de compuestos inorgánicos que neutralizan la acidez gástrica a través de la alteración del equilibrio ácido-base existente en el medio gástrico. De esta forma, pueden incrementar el pH hasta valores de 5 o incluso más. Se suelen clasificar según sean absorbibles o no, siendo preferibles estos últimos debido a la menor incidencia de efectos adversos sistémicos. El bicarbonato sódico se absorbe completamente, por lo que puede dar lugar a hipernatremia, alcalosis sistémica y retención hídrica, por lo que se desaconseja su uso. Por lo que se refiere al carbonato de calcio, si bien se absorbe en menor cantidad (un 10% de la dosis) también se asocia a alcalosis sistémica, y puede provocar hipercalcemia y efecto rebote tras su administración, que exige la administración repetida del fármaco. Por ello, también se desaconseja su uso en la actualidad.

Los antiácidos no absorbibles son fármacos muy utilizados y que pueden ser de ayuda en

TABLA 6-1. Clasificación de los fármacos utilizados en trastornos relacionados con la acidez

Antiácidos	Compuestos de sodio	Bicarbonato sódico
	Compuestos de calcio	Carbonatos y fosfatos de calcio
	Compuestos de magnesio	Hidróxidos y carbonatos de magnesio
	Compuestos de aluminio	Hidróxidos de aluminio
	Compuestos mixtos de aluminio y magnesio	Almagato
Antiulcerosos	Antagonistas de los receptores H_2	Famotidina, ranitidina, cimetidina, nizatidina y roxatidina
	Inhibidores del transportador de protones	Omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol y lansoprazol
	Protectores de la mucosa gástrica	Sucralfato, acexamato de cinc, misoprostol, sales de bismuto
	Antibacterianos	Amoxicilina, claritromicina y metronidazol

casos de reflujo gastrointestinal y molestias gástricas relacionadas con la acidez (ardor gástrico, dispepsia) siempre que no exista un trastorno asociado grave y su utilización sea puntual y no exija períodos de tratamiento de más de una semana de duración. Tanto los compuestos de magnesio como de aluminio gozan de gran popularidad como medicamentos publicitarios. No se absorben, puesto que la parte catiónica, al reaccionar con el cloruro, forma una sal insoluble. Existen diferentes formas farmacéuticas, algunas de las cuales pueden ser más aceptadas por el paciente que otras. En caso de utilización en el reflujo gastroesofágico, las formas líquidas pueden ser preferibles por el efecto de "lavado" que pueden ejercer sobre el esófago, neutralizando el ácido que se pueda haber depositado.

Cabe destacar que tanto los compuestos a base de aluminio como los de magnesio ejercen un cierto efecto sobre la motilidad intestinal. Los compuestos de aluminio tienen un ligero efecto astringente, mientras que los de magnesio pueden acelerar el tránsito intestinal. Aunque uno u otro tipo de antiácidos puede ser preferible en determinados pacientes con alteraciones del ritmo intestinal, siempre puede optarse por los medicamentos a base de compuestos mixtos, que deberían estar desprovistos de tales efectos. Aun así, conviene prestar atención a eventuales cambios en la motilidad intestinal después de la administración de estos fármacos.

Antiulcerosos

Se trata de compuestos mucho más potentes y eficaces que los anteriores para el tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal. No obstante, algún fármaco de este grupo puede adquirirse sin necesidad de receta médica para el alivio de los trastornos relacionados con la secreción ácida gástrica. Dentro del grupo de los fármacos antiulcerosos se ubican compuestos que evitan la producción de ácido por parte de la célula parietal, pero también otros con mecanismos de acción variados y que a menudo se denominan "protectores de la mucosa".

Antagonistas de los receptores H_2 de la histamina

Ejercen sus acciones evitando la unión de la histamina sobre sus receptores en el tracto gástrico. La activación fisiológica de estos receptores produce un incremento en la disponibilidad de AMPc que activará el transportador de protones en la célula parietal, lo que conlleva un incremento en la producción de ácido hacia la luz gástrica. Así pues, estos compuestos evitan la unión de la histamina a sus receptores, lo que disminuye el ataque ácido sobre la mucosa dañada y favorece su curación. Son fármacos relativamente bien tolerados, y no existen grandes diferencias entre ellos. En todo caso, la cimetidina ha sido desplazada del mercado por otros antagonistas H_2 más modernos, como la famotidina. Están autorizados para el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal y también en otros procesos que cursan con un exceso de la secreción ácida gástrica, como el síndrome de Zollinger-Ellison.

Inhibidores del transportador de protones

Actúan sobre la ATPasa K^+/H_3O^+ , a través de la unión irreversible con el transportador. Por ello, a pesar de sus semividas de eliminación breves, estos compuestos ejercen sus efectos durante horas, lo que permite una sola administración al día. El omeprazol sigue siendo el fármaco más popular de este grupo, y cabe destacar que es el medicamento más prescrito en España. No existen grandes diferencias entre los diferentes inhibidores del transportador de protones desde el punto de vista de los efectos adversos o su utilidad terapéutica, si bien es cierto que ni el lansoprazol ni el pantoprazol presentan interacciones con fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450, lo que puede ser una ventaja en pacientes polimedicados. Pero en general, son fármacos bien tolerados.

Su indicación principal es en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal y en la esofagitis por reflujo. En comparación con los antagonistas H_2 , parecen ser tan efectivos como ellos en la úlcera gástrica, e incluso mejores en la úlcera duodenal y en la esofagitis por reflujo. También están autorizados en el síndrome de Zollinger-Ellison.

Además, el omeprazol y otros fármacos de este grupo se utiliza también para la prevención de las erosiones gastroduodenales producidas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por lo que suele asociarse al tratamiento a medio o largo plazo con estos fármacos o en pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal.

Debido a su intenso y prolongado efecto sobre la acidez gástrica, los inhibidores del transportador de protones pueden disminuir la absorción de sustancias que requieren de acidez para su absorción. Tal es el caso de otros fármacos, como el itraconazol (un antifúngico sistémico), pero también puede alterar la absorción de vitamina B₁₂ o evitar la conversión de hierro férrico a hierro ferroso, lo que también puede alterar su aprovechamiento. No es un problema que deba preocupar a la gran mayoría de pacientes, pero sí conviene controlar adecuadamente a aquellos con bajos niveles de cobalaminas o con ferropenia.

Existen casos de interacción farmacológica entre medicamentos que disminuyen la acidez gástrica y determinados nutrientes. Conviene extremar las precauciones en pacientes anémicos en tratamiento con inhibidores del transportador de protones, por ejemplo.



Misoprostol

Es un análogo de la prostaglandina PGE₁, con efectos protectores sobre la mucosa gástrica, puesto que a dosis bajas aumenta la resistencia de la mucosa a la lesión, y a dosis mayores, activa receptores de prostaglandinas que inhiben la secreción ácida por parte de las células parietales. Sin embargo, sus efectos adversos limitan su uso, ya que se suele asociar a diarrea (10% de los pacientes, a las dosis habituales) y otros trastornos gastrointestinales. Además, parece ser menos efectivo que los antihistamínicos H₂ o el omeprazol en la úlcera duodenal o gástrica. Puede tener cierto interés en la prevención de las lesiones gástricas por AINE, y de hecho, existe algún medicamento en el que se asocia misoprostol a diclofenaco para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Sucralfato y dosmalfato

A pH ácido este compuesto forma un precipitado viscoso que se deposita de forma local sobre las proteínas del cráter ulceroso, lo que evita la acción del ácido gástrico y facilita su curación. Se toleran bien, aunque puede aparecer cierto estreñimiento por el contenido en aluminio de estos fármacos. Están indicados en el tratamiento de la úlcera gástrica o duodenal (sucralfato), con efectividad similar a los antagonistas H₂, o en la prevención y tratamiento de las úlceras por AINE (dosmalfato).

Sales de bismuto

Actúan de forma similar al sucralfato, evitando la acción ácida sobre la lesión. El bismuto también ejerce un efecto inhibitor del crecimiento del *H. pylori*, lo que al parecer explica que en pacientes tratados con estos fármacos las recidivas sean menos frecuentes. Pueden oscurecer las heces y la lengua del paciente. Por lo demás, son fármacos bien tolerados.

Acexamato de cinc

Al parecer, inhibe la liberación de histamina por los mastocitos y ejerce una acción directa como protector de la mucosa gástrica. Existe la posibilidad de que provoque una alteración en la homeostasis del cobre. Aunque existe poca experiencia clínica, parece ser igual de efectivo que los antagonistas H₂ en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal.

Tratamiento antibacteriano de la úlcera gástrica

Habida cuenta de que el principal agente causante de la úlcera gástrica es *H. pylori*, de forma concomitante al tratamiento antiulceroso con inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂ u otros fármacos, en ocasiones es necesario administrar antibióticos que eviten el crecimiento de este microorganismo. Por lo general, se realiza una prueba diagnóstica de la colonización por *H. pylori*, y si es positiva, se realiza el tratamiento antibacteriano. Existen diferentes pautas para su erradicación, pero las

más habituales se basan en la combinación de omeprazol con amoxicilina, claritromicina o metronidazol (terapia doble), o bien omeprazol más dos de los antibióticos mencionados (terapia triple). La combinación de antibióticos tiene como finalidad impedir el desarrollo de resistencias, mientras que la administración del omeprazol potencia el efecto de los antibióticos al minimizar su degradación en el estómago. Existen pautas similares para otros antiulcerosos (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol).

■ ANTIEMÉTICOS

Los fármacos antieméticos están indicados en el tratamiento y prevención de las náuseas y vómitos de diferente etiología. Las náuseas y vómitos pueden ser ocasionados por una gran variedad de procesos fisiopatológicos, ya sean de origen digestivo, por cinetosis o como resultado del tratamiento con agentes emetógenos en la terapia antineoplásica. El reflejo del vómito se origina como resultado de la influencia del aparato vestibular, del sistema límbico, del tracto gastrointestinal y de la zona quimiorreceptora del encéfalo, entre otros. Y al parecer, intervienen sistemas colinérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos e incluso histaminérgicos. Como se verá, estos fármacos son antagonistas de algunos de estos receptores. Algunos de los antieméticos también poseen efectos procinéticos,

por lo que se tratarán en el siguiente apartado, si bien su utilización principal sigue siendo la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos de diferente causa. En la tabla 6-2 se ofrece una clasificación de estos fármacos, basada en su mecanismo de acción.

Antagonistas dopaminérgicos

Actúan antagonizando los receptores D_2 de la dopamina, y a ello se debe su acción farmacológica. De todas maneras, algunos de ellos también son antagonistas histaminérgicos o serotoninérgicos, lo que contribuye a su eficacia terapéutica. Químicamente, en este grupo se incluyen fenotiazinas (tietilperazina) y butirofenonas (haloperidol), aunque el grupo más representativo son las ortopramidas, que también se tratarán en el apartado de procinéticos. La tietilperazina presenta también efectos sedantes, y se utiliza en una amplia variedad de situaciones en las que se precisa de un antiemético relativamente potente. Las ortopramidas metoclopramida, domperidona y cleboprida son muy utilizadas en el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos de cualquier etiología. Si bien algunas de estas ortopramidas tienen cierta capacidad para antagonizar receptores serotoninérgicos $5HT_3$ a altas dosis, no son tan potentes como los antagonistas serotoninérgicos puros como el ondansetrón (ver más adelante, en "Antagonistas serotoninérgicos"). Cabe considerar que to-

TABLA 6-2. Clasificación de los fármacos antieméticos

Antagonistas dopaminérgicos	Fenotiazinas	Tietilperazina, prometazina, clorpromazina
	Butirofenonas	Haloperidol, droperidol
	Ortopramidas	Metoclopramida, domperidona, cleboprida
Antihistamínicos	Dimenhidrinato, doxilamina, meclozina	
Anticolinérgicos	Trimebutina	
Antagonistas serotoninérgicos	Ondansetrón, palonosetrón, tropisetron, granisetron	
Otros	Aprepitant	
	Dexametasona	
	Cannabinoides	

dos estos fármacos, debido a su capacidad para bloquear en mayor o menor medida los receptores de dopamina, pueden ocasionar temblores y otros extrapiramidalismos. Es por esta razón que en casos resistentes al tratamiento habitual, se suelen asociar a otros antieméticos con el fin de reducir la dosis a administrar.

Antagonistas histaminérgicos

Los antihistamínicos H_1 , aparte de ser útiles en procesos alérgicos, son muy útiles en la prevención de náuseas y vómitos producidos por el movimiento (cinetosis). Destacan entre ellos el dimenhidrinato y la meclozina, los más utilizados. Presentan ciertos efectos adversos anti-muscarínicos (sequedad de boca, estreñimiento) y sedación, pero en general son bien aceptados por el paciente. Pueden administrarse a partir de los dos años de edad e incluso se presentan como chicles para una administración más cómoda. Deben administrarse unos 30 minutos antes de iniciarse el viaje.

Antagonistas muscarínicos

Su efecto como antagonistas de receptores muscarínicos colinérgicos les permite ser útiles especialmente en mareos de tipo cinético, pero fármacos como la escopolamina han caído en desuso. La trimebutina, que posee cierto efecto antidopaminérgico, está también indicada en otro tipo de vómitos y náuseas e incluso en la hiperemesis gravídica (náuseas y vómitos del embarazo).

Antagonistas serotoninérgicos

El mecanismo de acción por el que actúan como antieméticos se basa en su capacidad para antagonizar de forma selectiva los receptores serotoninérgicos $5HT_{3A}$. Debido a su coste, su utilidad terapéutica se restringe al tratamiento y prevención de vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica, que requiere de fármacos antieméticos potentes. Aun así, sólo son eficaces para los vómitos durante la fase aguda, que aparece inmediatamente después de la adminis-

tración de la quimioterapia, y durante el primer día. Su eficacia en la fase de vómitos diferidos (desde el segundo hasta el sexto día) es bastante menor, y no es superior a otros tratamientos (fenotiazinas o aprepitant). Se suelen administrar conjuntamente con dexametasona, que potencia sus efectos antieméticos. El ondansetrón fue el primer fármaco de este grupo en ser comercializado y todavía se utiliza ampliamente. El palonosetrón posee una duración de acción más prolongada, pero todos los antagonistas serotoninérgicos tienen una eficacia similar. Sus efectos adversos también son parecidos y aparte de provocar algunas cefaleas y estreñimiento, en general son fármacos bien tolerados.

Otros antieméticos

El aprepitant es un antagonista de los receptores $NK1$ de las neurocininas en el sistema nervioso central. Es un fármaco relativamente nuevo, especialmente indicado en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, tanto en la fase aguda como en la diferida. En algunos países están disponibles algunos cannabinoides como la nabilona o el tetrahidrocannabinol, que se usan en náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Anteriormente ya se ha comentado que la dexametasona, un corticosteroide, puede utilizarse también junto con los antagonistas serotoninérgicos.

La nutrición del enfermo de cáncer reviste especial interés. Por ello, la administración de antieméticos específicos posee una gran importancia en su tratamiento, puesto que muchos antineoplásicos poseen efectos emetógenos.



■ PROCINÉTICOS

Se incluyen aquí aquellos fármacos que incrementan la motilidad gástrica y del intestino delgado, pero que poseen escasos efectos sobre el colon. La mayoría de estos fármacos poseen acción antiemética, puesto que son antagonistas de los receptores D_{2L} , si bien el mecanismo de

acción de estos fármacos no está totalmente esclarecido, ya que la mayoría de ellos poseen también capacidad para actuar como agonistas de receptores serotoninérgicos $5HT_4$ y/o antagonistas $5HT_3$. Al parecer, estos efectos se traducen en que se promueve el tránsito gastrointestinal a través de una mayor liberación de acetilcolina. Por una parte, incrementa el tono del esfínter gastroesofágico inferior y por otra, se estimulan las contracciones antrales y del intestino delgado, lo que promueve el vaciado gástrico y el tránsito intestinal. De este modo, tienen utilidad en aquellos trastornos funcionales del tracto gastrointestinal, como la regurgitación del contenido gástrico, la dispepsia funcional y la plenitud gástrica.

Los fármacos que se consideran procinéticos son las ya mencionadas ortopramidas, entre las que destacan la metoclopramida y la cleboprida, y un fármaco en cierto modo relacionado, la domperidona. Este último fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica, y aun siendo un antagonista puro D_2 , no provoca los extrapiramidismos típicos de los antagonistas que actúan sobre este receptor. La levosulpirida también es un antagonista D_2 , con características similares a los anteriores, aunque menos utilizado. La cinitaprida presenta un perfil receptorial ligeramente diferente. Fundamentalmente es un agonista $5HT_4$, pero con débil capacidad antagonista D_2 , lo que de todas maneras, puede contribuir a sus efectos farmacológicos, aunque no se considera antiemético. Su uso se restringe al reflujo gastroesofágico. Se recomienda administrarlo unos 15 minutos antes de las comidas.

miento y dificultad en la defecación. A diferencia de los procinéticos, los laxantes actúan fundamentalmente sobre el intestino grueso a través de diferentes mecanismos de acción. El principal determinante de la consistencia de las heces es su contenido en agua, y éste, depende en gran medida de la presencia de fibra en la dieta. Es por ello que, antes de iniciar tratamiento farmacológico, conviene optimizar la dieta y otras medidas como cambios en el estilo de vida (intentar la defecación después del desayuno o la cena, por ejemplo) o posturales. Si aun así se cree necesario recurrir al tratamiento farmacológico, aparte de los preparados a base de fibra u otros incrementadores del volumen fecal, se puede recurrir a laxantes osmóticos, ya que junto a los anteriores, son los más inocuos. En la tabla 6-3 se ofrece una clasificación de los diferentes tipos de fármacos laxantes, en base a su acción farmacológica en el intestino.

Formadores de volumen

Estos compuestos actúan a través del incremento del volumen en el bolo fecal, especialmente gracias al incremento de la presencia de agua en las heces. De esta forma, las heces son más blandas y su paso por el intestino grueso es más fluido, si bien se requieren algunos días para que desarrollen plenamente su efecto. En este grupo se incluyen tanto la metilcelulosa como las semillas y cutículas de *Plantago ovata* (nombre común: ispágula). Las cutículas de las semi-

TABLA 6-3. Clasificación de los fármacos laxantes

Formadores de masa	Ispágula (<i>P. ovata</i>), metilcelulosa
Osmóticos	Lactulosa, lactitol, macrogol
	Fosfatos, sulfatos y otras sales
Lubrificantes	Parafina líquida
Emolientes	Docusato sódico
Estimulantes	Bisacodilo, fenoltaleína, picosulfato sódico
	Sen, cáscara sagrada

■ LAXANTES

Hay que considerar que el intestino debe extraer suficiente agua de los aproximadamente 8 o 9 litros de líquidos que normalmente acceden a él a través de fuentes endógenas o exógenas. Cualquier trastorno que afecte el aparato gastrointestinal puede alterar la capacidad de absorción de agua por el intestino y ocasionar la formación de heces demasiado blandas o bien demasiado sólidas, lo que se traduce en estreñi-

llas de esta planta son ricas en mucilagos no absorbibles y retienen agua. También existe un efecto lubricante que facilita el paso de las heces a través del intestino. Es importante recordar que deben administrarse con abundante cantidad de agua (150-250 mL). En caso contrario, podrían ocasionar obstrucción intestinal. Los preparados a base de ispágula están indicados en el estreñimiento crónico o bien cuando se desee facilitar la defecación, por ejemplo en caso de fisura anal, hemorroides o cirugía rectal. Algunos estudios parecen otorgar a estos preparados efectos reguladores del tránsito intestinal en el colon irritable o en la enfermedad inflamatoria del intestino, aparte de otros efectos beneficiosos en la diabetes y las dislipemias. Son preparados en general bien tolerados, ya que no se absorben, pero pueden ocasionar flatulencia y sensación de plenitud. Por lo que se refiere a la metilcelulosa, sus indicaciones, precauciones y efectos adversos son similares. Tanto la ispágula como la metilcelulosa son compatibles con el embarazo y la lactancia. Sin embargo, no son adecuados para niños de corta edad (<6 años), y su uso continuado puede provocar dependencia.

Laxantes osmóticos

Incrementan la presión osmótica en la luz intestinal, por lo que retienen agua en las heces y disminuyen su consistencia. De todas maneras, cada uno de los compuestos de este grupo efectúa otras acciones que contribuyen a su efecto laxante. Tanto la lactulosa como el lactitol, que no son absorbibles, se transforman por la flora bacteriana saprofita intestinal a ácidos láctico, butírico y acético, lo que se traduce en una mayor acidez a nivel colónico, que facilita la defecación. Debido a que el medicamento tiene que llegar al colon para desarrollar su efecto, pueden transcurrir unas horas hasta que sea eficaz. Pueden producir flatulencia y trastornos intestinales leves. La glicerina (glicerol) administrada como supositorios también puede considerarse un laxante osmótico, ya que este compuesto es higroscópico y atrae agua hacia el recto, pero también posee un efecto ligeramen-

te irritante que contribuye a su acción. Los supositorios de glicerina son bien tolerados, actúan rápidamente y son fármacos de elección en el estreñimiento, especialmente en lactantes y niños. En los lactantes, la propia acción mecánica de la inserción del supositorio puede desencadenar el reflejo defecatorio, consiguiéndose así el efecto deseado.

En este grupo de fármacos se incluyen también sales de fosfatos, a veces combinadas con macrogol. No deben utilizarse en casos de estreñimiento crónico, debido a que podrían provocar casos de hiperfosfatemia. Únicamente son útiles para el vaciado intestinal en caso de exploración o cirugía del aparato digestivo, parto o en casos de impactación fecal. Algunos laxantes osmóticos pueden emplearse como enemas, con la finalidad de facilitar el diagnóstico por endoscopia o en casos de impactación fecal.

Lubrificantes

La parafina líquida (aceite de parafina o aceite de vaselina) es un aceite mineral no absorbible que forma una capa lubricante que facilita la defecación y evita la absorción excesiva de agua desde las heces, por lo que también reblandece el bolo fecal. Es eficaz en el estreñimiento, pero diferentes factores limitan su utilización. Por una parte, las grasas retrasan el vaciado gástrico, lo que implica que deba administrarse fuera de las comidas (por ejemplo, antes de acostarse o dos horas antes o después del desayuno). Y por otra, puede retener vitaminas liposolubles (A, D, E y K), pero también calcio, fósforo y otros fármacos, que podrán ocasionar carencias y/o interacciones farmacológicas.

Emolientes

El único componente de este grupo para su administración por vía oral es el docusato sódico. Es un tensioactivo que facilita la captación de agua por las heces, las ablanda y lubrica. En España únicamente se halla en asociación con otros laxantes estimulantes. Existen preparaciones de administración rectal (en enema) con laurilsulfato sódico, otro laxante emoliente,

para el alivio sintomático del estreñimiento. Conviene evitar un uso crónico.

Laxantes estimulantes

Son los laxantes más potentes y rápidos, pero también los más agresivos, ya que pueden ejercer una acción catártica y purgante. Así, pueden provocar cólicos, excesiva pérdida de líquidos y electrolitos y malabsorción. Es por ello que conviene reservar su uso a aquellas situaciones en las que se debe realizar un lavado intestinal en caso de diagnóstico endoscópico o radiográfico o cirugía. También están autorizados para el alivio sintomático del estreñimiento, pero nunca por periodos de más de 6 días de tratamiento, puesto que pueden causar habituación y dependencia. En este grupo se encuentran principios activos que gozan aún de gran popularidad, si bien como se ha comentado anteriormente, no deberían ser de elección. Entre ellos, se incluyen el bisacodilo, la fenoltaleína, el picosulfato sódico, el aceite de ricino (*Ricinus communis*) y los denominados laxantes antraquinónicos, que son los responsables del efecto laxante de los extractos del sen (*Cassia angustifolia* y otras especies), cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) y aloe (*Aloe ferox*). Actúan a través de un efecto irritante sobre la mucosa intestinal, pero no se descartan otros mecanismos que impliquen una mayor secreción de agua por el intestino. Su efecto es rápido, y son eficaces a las 2 a 12 horas de su administración. Aparte de los efectos adversos mencionados anteriormente, los laxantes antraquinónicos pueden colorear la mucosa intestinal en usos prolongados (melanosis coli) que se hace evidente en exploraciones endoscópicas del colon.

Los laxantes son fármacos que suelen utilizarse demasiado y en situaciones inadecuadas. Además, algunos de ellos pueden causar habituación y efectos importantes en la absorción de nutrientes. Conviene pues extremar las medidas dietéticas y aplicar cambios en el estilo de vida que mejoren el estreñimiento sin necesidad de apoyo farmacológico. Aun así, en determinados casos pueden ser útiles para disminuir el esfuerzo defecatorio o para aplicar cirugía o diagnóstico endoscópico.



■ ANTIDIARREICOS

Estos fármacos pueden ser útiles en el tratamiento sintomático de la diarrea aguda, que suele presentarse como síntoma de gastroenteritis u otros procesos en general benignos y que se resuelven espontáneamente sin tratamiento específico. Antes de emplear cualquier antidiarreico, debemos tener en cuenta que el principal objetivo terapéutico es evitar la deshidratación y la excesiva pérdida de electrolitos, que puede ser especialmente importante en niños y ancianos. Por tanto, es esencial tomar las medidas dietéticas pertinentes. A este efecto, existen medicamentos para la rehidratación por vía oral, y que se componen de sales que, una vez disueltas en la cantidad necesaria de agua, aportan electrolitos como sodio, potasio, magnesio y otros nutrientes como glucosa, fosfatos, citratos o lactatos. Una vez reconstituídos, suelen administrarse según la intensidad del cuadro diarreico, habitualmente de 200 a 400 mL de solución después de cada deposición líquida.

En aquellos cuadros de diarrea aguda más intensos y persistentes, pueden utilizarse fármacos que disminuyen la motilidad intestinal, pero que deberían utilizarse con precaución en gastroenteritis ocasionadas por virus o bacterias, ya que pueden ocultar el cuadro clínico, prolongar la permanencia del agente infeccioso e incluso facilitar su invasión a otros sistemas orgánicos. Aun así, y teniendo en cuenta estos condicionantes, estos fármacos pueden aportar alivio sintomático al paciente (ver clasificación en la tabla 6-4). Además, cabría considerar también aquellos agentes antibacterianos que pueden utilizarse en cuadros infecciosos por microorganismos patógenos intestinales.

Opioides

Desde la antigüedad se conocen los efectos astringentes del opio y sus extractos. Contienen morfina y codeína, que poseen también acciones analgésicas y antitusivas. Son fármacos agonistas sobre receptores a péptidos opioides μ (μ) y δ (δ), con efecto directo sobre la motilidad y la secreción y absorción

TABLA 6-4. Clasificación de los fármacos antidiarreicos

Opioides	Loperamida, etilmorfina
Inhibidores de la secreción intestinal	Racecadotril
	Octreótida
Adsorbentes	Tanatos, carbón adsorbente, colestiramina
Reguladores	Plantago ovata
Antibacterianos	Aminoglucósidos: neomicina, dihidroestreptomina
	Macrólidos: eritromicina
	Quinolonas: ciprofloxacino
	Tetraciclinas: doxiciclina
	Vancomicina o Teicoplanina

de agua en el intestino. En la búsqueda de compuestos más específicos, se desarrolló el fármaco más utilizado como antidiarreico en la actualidad, la loperamida. A diferencia de los opioides mencionados (que no se utilizan en la diarrea), la loperamida no atraviesa la barrera hematoencefálica en adultos, por lo que no posee efectos sedantes, analgésicos o antitusivos. Es un antidiarreico rápido y eficaz, que se administra en función de la gravedad del cuadro, según el número de deposiciones. No obstante, si la afección no remite espontáneamente, hay que abandonar el tratamiento. En general, es bien tolerado, pero no debe administrarse a niños menores de 2 años. Una vez finalizado el tratamiento antidiarreico con loperamida, puede aparecer estreñimiento. El óxido de loperamida es un profármaco de la loperamida, que es liberada a lo largo del intestino por acción de la flora intestinal saprofita. Aparentemente, presenta menos tendencia a ocasionar estreñimiento una vez se ha resuelto el cuadro diarreico.

Todavía existen medicamentos que contienen extracto de opio o etilmorfina, pero su uso es testimonial y tienen efectos adversos centrales que pueden ser importantes.

Inhibidores de la secreción intestinal

El racecadotril es un profármaco del tiorfano, que es en realidad la forma activa. Actúa por inhibición de la encefalinasa plasmática, una enzima que degrada las encefalinas. Estas encefalinas activan de forma endógena los receptores δ , por lo que su activación aumenta. El efecto farmacológico resultante es, fundamentalmente, una disminución en la secreción de agua intestinal (Figura 6-1). Su eficacia es similar a la loperamida, aunque parece presentar menos estreñimiento de rebote y es posible administrarlo también a lactantes mayores de 3 meses de edad.

La octeótida es un análogo de la somatostatina, que aunque no está especialmente autorizada para el tratamiento sintomático de la diarrea, sí puede considerarse un antidiarreico, ya que inhibe las secreciones intestinales.

Adsorbentes intestinales

El carbón activo se ha utilizado desde antaño para el tratamiento de la diarrea ocasional, pero su utilidad real se ha puesto en duda. Los tanatos son derivados de los taninos, con acción y características similares al carbón activo. Pueden adsorber nutrientes y fármacos y, como consecuencia de ello, pueden dar lugar a interacciones. La colestiramina también puede incluirse en este grupo, pero no está especialmente indicada en los procesos diarreicos.



FIGURA 6-1. Mecanismo de acción del racecadotril.

Reguladores del tránsito intestinal

Los preparados a base de *Plantago ovata*, aparte de su uso como laxantes, pueden ser útiles en pacientes con heces blandas, como por ejemplo a los que se ha practicado una resección parcial del intestino o en pacientes colostomizados. Al adsorber el agua intestinal, el fluido intestinal incrementa su viscosidad y prolonga el tiempo de tránsito intestinal.

Antibacterianos

Nunca deben utilizarse como primera opción, ya que en la mayoría de las gastroenteritis, el agente causante es un virus, que no es sensible a estos fármacos. Se calcula que sólo en un 5% de los casos, se trata de una gastroenteritis bacteriana. Además, existe el riesgo de eliminar la flora bacteriana saprofita y facilitar la colonización por *Clostridium difficile*, que es resistente a la mayoría de antibióticos. En principio, podrían usarse antibacterianos no absorbibles, como los aminoglucósidos neomicina y dihidroestreptomina, pero en los casos más graves, será necesario optar por tratamientos sistémicos con quinolonas como el ciprofloxacino, que son activos frente a la mayoría de bacterias patógenas intestinales. Otras opciones son la administración de la combinación sulfametoxazol/trimetoprima, neomicina, tetraciclinas como la doxiciclina y en casos de infección por *Clostridium difficile*, vancomicina o metronidazol.

Preparaciones para la repoblación de la flora bacteriana saprofita

En caso de tratamientos agresivos con antibióticos (sean o no para el tratamiento de infecciones intestinales), es posible que se destruya la flora bacteriana saprofita del intestino. En ese caso, existen medicamentos que contienen cepas como *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus* o *L. bifidus*. Pueden tener cierto interés, pero existen dudas sobre su eficacia real en la práctica clínica.

Ante un proceso diarreico primero conviene evitar la deshidratación y la excesiva pérdida de electrolitos con medidas dietéticas adecuadas. Los antibióticos deben reservarse a cuadros específicos correctamente diagnosticados, y los inhibidores de la motilidad intestinal deben utilizarse con precaución con el fin de evitar superinfecciones.



■ OTROS FÁRMACOS GASTROINTESTINALES

Se relacionan aquí numerosos fármacos que por su acción pueden ser útiles en determinadas afecciones del tracto gastrointestinal.

Fármacos para el tratamiento de aftas bucales

Las aftas bucales son lesiones de la mucosa bucal que pueden aparecer tanto por deficiencia en los mecanismos de renovación del epitelio que tapiza la mucosa bucal, como por un exceso de agresión mecánica, en ocasiones agravada por la presencia de microorganismos que, o bien normalmente colonizan la cavidad oral, o bien la invaden por fallo en los mecanismos inmunitarios. En general, son procesos benignos y que se resuelven espontáneamente, pero son molestos y dificultan la ingesta de alimentos, lo que puede ser delicado en ancianos, niños y en pacientes debilitados. La erosión de la mucosa, al mismo tiempo, puede suponer una oportunidad para que algunos microorganismos ocasionen infecciones. Una buena higiene oral, mediante cepillado y aplicación de colutorios puede ser suficiente, pero pueden utilizarse también antisépticos en forma de comprimidos para desleír en la cavidad bucal (generalmente clorhexidina, a menudo asociada con algún anestésico local) o bien gargarismos o enjuagues (povidona iodada). La asociación con anestésicos locales tópicos, como la tetracaína o la benzocaína, tiene como finalidad calmar las molestias que puedan ocasionar las aftas.

Puesto que se trata de un proceso inflamatorio, también pueden emplearse glucocorticoides de aplicación tópica, como la hidrocortisona, ya sea como comprimidos para desleír lentamente

en la boca o como toques que se aplican directamente sobre el afta. En ese caso, hay que considerar que los corticosteroides están contraindicados en el caso de aftas de origen vírico, ya que al disminuir la actividad del sistema inmune, pueden agravar este tipo de infecciones.

Antimicóticos para el tratamiento de candidiasis orofaríngea

En determinadas circunstancias, la mucosa oral puede verse afectada por la infección de *Candida* sp, en general por *C. albicans*. Afecta especialmente a lactantes y niños de corta edad y a pacientes inmunodeprimidos, como por ejemplo, los sometidos a quimioterapia antineoplásica. Se forman placas de aspecto blanquecino muy características, que dificultan la deglución. En estos casos, suele ser suficiente aplicar gargarismos de antimicóticos no absorbibles, como la nistatina o el miconazol. En casos más graves, puede ser necesario administrar tratamientos sistémicos a base de itraconazol.

Fármacos para el tratamiento de la sequedad bucal (xerostomía o sialosquesis)

Algunos tratamientos pueden ocasionar sequedad de boca, y por tanto, dificultar la deglución. En ocasiones, esta xerostomía (*xerós*: sequedad, *stóma*: boca) puede ser provocada por fármacos que pueden interferir en las acciones de la acetilcolina, como por ejemplo, los fármacos con efectos antimuscarínicos. Pero también la aplicación de radioterapia puede alterar la funcionalidad de las glándulas salivales. Existen fármacos que pueden ser útiles en este proceso, como por ejemplo la pilocarpina, que es un agonista de receptores muscarínicos de acetilcolina, e incrementa la producción de saliva, u otros, como el clorato potásico en forma de comprimidos para desleír en la boca, o el anetol.

Fármacos antiflatulentos

La simeticona puede administrarse en enfermos con meteorismo y flatulencias, pero su eficacia

se ha puesto en duda. Puede encontrarse asociada a medicamentos que contienen antiácidos para las molestias gastrointestinales y con procinéticos para la dispepsia e incluso asociada a loperamida.

Determinados procesos que afectan la cavidad oral (inflamatorios, infecciosos o iatrogénicos) pueden dificultar la deglución, y por tanto, pueden comprometer una adecuada nutrición. Aparte de las medidas dietéticas que puedan establecerse sobre la viscosidad, temperatura y condimentación de los alimentos, algunos fármacos pueden ser de ayuda.



Fármacos antiespasmódicos

Se incluyen aquí aquellos fármacos que inhiben los espasmos gastrointestinales, que en general son producidos por la liberación de un exceso de acetilcolina en el plexo mientérico, lo que provoca cólicos que en ocasiones son muy dolorosos. Suelen actuar como antagonistas de receptores muscarínicos de acetilcolina (atropina, butilescopolamina) o bien como antagonistas del calcio, con lo que evitan la contracción de la musculatura lisa del intestino. No sólo son útiles para tratar los cólicos intestinales, sino que algunos de ellos también están autorizados para la discinesia biliar (trimebutina), los espasmos biliares y los de origen genitourinario.

Fármacos para la enfermedad inflamatoria intestinal

Permiten tratar enfermedades como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Debido a la relevancia de los mecanismos inflamatorios en su etiopatogenia, es lógico que se empleen fármacos antiinflamatorios como la mesalazina y la sulfasalazina. Al parecer, actúan como inhibidores de la producción de leucotrienos y prostaglandinas. Pueden administrarse por vía rectal o como comprimidos de disgregación retardada, que liberan el fármaco en la porción colónica, minimizando su absorción intestinal. Aparte de los leucotrienos y prostaglandinas, otros mediadores inflamatorios intervienen en

la enfermedad inflamatoria intestinal. El cromoglicato sódico puede administrarse por vía oral para disminuir la desgranulación de los mastocitos, cuya función es amplificar la respuesta inflamatoria. Puede ser una opción terapéutica en la colitis ulcerosa, la proctitis y además, en las alergias alimentarias. Suele ser bien tolerado.

Un siguiente paso en aquellos casos que no se solucionen con las medidas mencionadas lo constituye la administración de glucocorticoides, que son potentes antiinflamatorios, si bien no están desprovistos de efectos adversos que pueden ser importantes. Existen formulaciones orales de glucocorticoides con baja biodisponibilidad, como la budesónida o la beclometasona, que pueden ser preferibles a los que presentan mayores efectos sistémicos, si bien éstos son más potentes y pueden ser necesarios en cuadros más graves. Otra opción puede ser la aplicación rectal de corticosteroides para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Los inmunodepresores como la azatioprina pueden ser de ayuda si el paciente no mejora con los fármacos mencionados. Y finalmente, en aquellos pacientes resistentes al tratamiento con los fármacos convencionales puede ser eficaz el infliximab, un biofármaco que neutraliza el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mediador inflamatorio presente en las enfermedades inflamatorias intestinales. Se administra por vía intravenosa.

Coleréticos, colagogos y coleditiásicos

La vesícula biliar tiene como función almacenar y secretar sales biliares al intestino, que permitirán una óptima asimilación de las grasas de la dieta. Los compuestos que son capaces de incrementar la producción de bilis se denominan coleréticos, y pueden ser útiles en casos de discinesias biliares y colestasis. El ácido dimecroti-

co y los extractos de alcachofa pertenecen a este grupo. Se denomina colagoga a la sustancia que posee capacidad para facilitar el vaciamiento de la vesícula biliar. Se postula que algunos extractos vegetales, como el de cúrcuma y el de alcachofa pueden poseer esta actividad. Por otra parte, en ocasiones se producen cálculos biliares en la vesícula biliar o en el colédoco (coleditiásis), lo que puede ocasionar cólicos biliares. En general, para las fases agudas del cólico están indicados tanto los analgésicos como los espasmolíticos (véase "Fármacos antiespasmódicos"). Pero si existe coleditiásis, se suele proceder a colecistectomía mediante laparoscopia. En aquellos casos en que no es procedente la intervención quirúrgica, es posible utilizar el ácido ursodeoxicólico, un derivado de un ácido biliar, como litiásico biliar. Sólo permite la disolución de cálculos biliares de colesterol.

Enzimas digestivas

Determinados pacientes pueden presentar insuficiencia pancreática exocrina. Es decir, carecen de la capacidad para secretar al tracto gastrointestinal cantidad suficiente de enzimas digestivas de origen pancreático. Ello ocasiona problemas digestivos por incapacidad para realizar el proceso digestivo y suele manifestarse como esteatorrea. Pueden administrarse enzimas como amilasas, peptidasas y lipasas de origen porcino. Es preferible administrar preparados que contengan las enzimas en formas microencapsuladas, de forma que no se liberan en el medio ácido intestinal, donde podrían degradarse, pero sí en el duodeno, al alcanzarse un pH alrededor de 5-6, donde deben realizar su acción. Puede presentarse estreñimiento, por lo que conviene ajustar la dosificación adecuadamente y mantener una buena hidratación. Se administran conjuntamente con las principales comidas, preferentemente en mitad de ellas.

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Los fármacos que son útiles en los trastornos del sistema gastrointestinal pueden ser esenciales para el mantenimiento de una nutrición adecuada, y en la mayoría de estas enfermedades, son piezas esenciales de su tratamiento. Pero no hay que olvidar que alteran la funcionalidad del tracto gastrointestinal, por lo que utilizados de manera inadecuada a menudo impiden la correcta absorción de nutrientes. Conviene detectar la automedicación de laxantes, antidiarreicos y antiácidos, pues pueden ser el origen de trastornos que pueden cronificarse. Además, pueden impedir la absorción de algunos nutrientes esenciales.

Algunos fármacos pueden alterar la funcionalidad o integridad del sistema gastrointestinal (anti-neoplásicos, inmunosupresores, AINE, fármacos antimuscarínicos, etc.) y es por ello que en ocasiones se deberá modificar la dieta para minimizar el impacto de estos agentes.

CASO PRÁCTICO

Una mujer de 72 años de edad acude a nuestro centro de dietética interesándose por un laxante. Se queja de que hay días que no puede ir al baño, de que sufre estreñimiento y que suele consumir laxantes "a base de sen, que es un producto natural que va muy bien", según comenta textualmente.

Orientación: Debe informarse de qué es lo que se considera estreñimiento, y que muy probablemente, éste no sea el caso. Se preguntará por la frecuencia de las deposiciones, por su consistencia y el tipo de dieta habitual, además de si toma medicamentos que puedan afectar la motilidad intestinal. Si se percibe que puede mejorarse la alimentación para disminuir el esfuerzo defecatorio, se harán las recomendaciones pertinentes. Se desaconsejará la utilización de laxantes a base de sen, y si se cree pertinente, se puede aprovechar para desvincular "lo natural" de "lo sano". Igualmente, puede comentarse que los laxantes irritantes no son una buena opción de tratamiento.

Si se cree necesario aconsejar algún laxante, se optará por uno que sea "formador de volumen" como los formulados con semillas o cutículas de *Plantago ovata*. Debe hacerse hincapié en que sus efectos no son inmediatos y en que deben tomarse con abundante agua. Igualmente, si hay ocasión para un próximo encuentro, nos interesaremos por su evolución.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

- El omeprazol desarrolla su efecto farmacológico a través de:
 - ☐ Receptores muscarínicos.
 - ☐ Receptores H_2 .
 - ☐ El transportador de protones.
 - ☐ Receptores D_2 .
- ¿Qué efecto sobre el tracto intestinal ejercen los antiácidos a base de aluminio?
 - ☐ Incremento de la motilidad.
 - ☐ Disminución de la motilidad.
 - ☐ Incremento de la secreción biliar.
 - ☐ Disminución de la absorción de grasas.
- ¿Cuál de los siguientes fármacos NO es antiemético?
 - ☐ Ondansetrón.
 - ☐ Metoclopramida.
 - ☐ Sucralfato.
 - ☐ Aprepitant.
- ¿Qué precaución se debe considerar en el caso de que se opte por la administración de *Plantago ovata* como laxante?
 - ☐ Se debe administrar con abundante agua (150-250 mL).
 - ☐ Se debe administrar en ayunas.
 - ☐ Debe administrarse con omeprazol u otros antiulcerosos.

- ☐ d Puede inducir el metabolismo de otros fármacos.

5. El racecadotril es preferible a la loperamida especialmente en:

- ☐ a Personas mayores.
☐ b La gastroenteritis por virus.
☐ c Diabéticos.
☐ d Niños menores de 2 años.

6. En caso de infección bucofaringea por *Candida albicans* está indicado administrar:

- ☐ a Un corticoide.
☐ b Tetracaína.
☐ c Mesalazina.
☐ d Nistatina.

7. ¿Qué tipo de fármacos suele ocasionar sequedad de boca (xerostomía)?

- ☐ a Los antimuscarínicos.
☐ b Los antidiarreicos.
☐ c Los laxantes de tipo osmótico.
☐ d Los inhibidores del transportador de protones.

BIBLIOGRAFÍA

- Catálogo de medicamentos 2010. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010.
- Cummings JR, Keshav S, Travis SP. Medical management of Crohn's disease. *BMJ* 2008; 336: 1062-6.
- Guía de Prescripción Terapéutica. Barcelona: Pharma Editores; 2006.
- Gumaste V, Baum J. Treatment of gastroparesis: an update. *Digestion* 2008; 78: 173-9.
- Kolodzie K, Apfel CC. Nausea and vomiting after office-based anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 532-8.
- Malfertheiner P, Fass R, Quigley EM, Modlin IM, Malagelada JR, Moss SF, et al. Review article: from gastrin to gastro-oesophageal reflux disease—a century of acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 683-90.

- Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374(9699):1449-61.
- Rao MC. Oral rehydration therapy: new explanations for an old remedy. *Annu Rev Physiol* 2004; 66: 385-417.
- Robinson M. Proton pump inhibitors: update on their role in acid-related gastrointestinal diseases. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 709-15.
- Schmulson Wasserman M, Francisconi C, Olden K, Aguilar Paiz L, Bustos-Fernández L, Cohen H, Passos MC, González-Martínez MA, et al. Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 59-74.
- Schwartz JC. Racecadotril: a new approach to the treatment of diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 75-9.

EL SISTEMA GASTROINTESTINAL

El sistema gastrointestinal (GI) incluye el tracto digestivo y el tracto biliar. El tracto digestivo se divide en el tracto superior y el tracto inferior. El tracto superior incluye la boca, la faringe, el esófago, el estómago y el duodeno. El tracto inferior incluye el íleon terminal, el ciego, el colon, el recto y el ano. El tracto biliar incluye el hígado, la vesícula biliar y el conducto biliar. El sistema GI es responsable de la ingestión, la digestión, la absorción y la eliminación de los nutrientes y el agua. También es responsable de la regulación del equilibrio hídrico y electrolítico. El sistema GI es un órgano muy sensible y puede ser afectado por una variedad de enfermedades. Las enfermedades del sistema GI pueden ser causadas por una variedad de factores, incluyendo la dieta, el estrés, la infección y la genética. Las enfermedades del sistema GI pueden ser tratadas con una variedad de medicamentos, incluyendo los antiácidos, los inhibidores de la bomba de protones, los laxantes y los antidiarreicos.

El sistema GI es un órgano muy sensible y puede ser afectado por una variedad de enfermedades. Las enfermedades del sistema GI pueden ser causadas por una variedad de factores, incluyendo la dieta, el estrés, la infección y la genética. Las enfermedades del sistema GI pueden ser tratadas con una variedad de medicamentos, incluyendo los antiácidos, los inhibidores de la bomba de protones, los laxantes y los antidiarreicos.

El sistema GI es un órgano muy sensible y puede ser afectado por una variedad de enfermedades. Las enfermedades del sistema GI pueden ser causadas por una variedad de factores, incluyendo la dieta, el estrés, la infección y la genética. Las enfermedades del sistema GI pueden ser tratadas con una variedad de medicamentos, incluyendo los antiácidos, los inhibidores de la bomba de protones, los laxantes y los antidiarreicos.

Farmacología del sistema cardiovascular y de la sangre

F. X. Sureda Batlle
A. Camins Espuny

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las principales propiedades farmacológicas de los agentes antihipertensivos y otros fármacos utilizados en trastornos cardiovasculares.
- Identificar las situaciones en las que los fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular pueden alterar el estado nutricional.
- Revisar las propiedades farmacológicas más relevantes de los fármacos que actúan sobre la homeostasis de la sangre.
- Comprender las bases de la interacción entre nutrientes y anticoagulantes orales.
- Conocer las principales características farmacológicas de los fármacos antianémicos.

■ FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Las enfermedades que afectan al sistema cardiovascular son la principal causa de muerte y morbilidad en los países occidentales. A pesar de los avances realizados en el conocimiento de los factores de riesgo y su prevención y la aplicación de nuevas técnicas quirúrgicas, a menudo se requiere del apoyo de los fármacos para tratar estas enfermedades. Aun así, es conveniente recordar que los trastornos cardiovasculares suelen estar relacionados con hábitos de estilo de vida sedentarios, dietas poco equilibradas o excesivamente ricas en grasas, tabaquis-

mo, etc., por lo que el éxito del tratamiento no sólo depende del tratamiento farmacológico. Además, hay que tener en cuenta que las alteraciones metabólicas como la diabetes, las dislipemias o la obesidad tienen un efecto directo sobre las enfermedades cardiovasculares; las medidas terapéuticas que se establezcan para tratar estos trastornos también tendrán una influencia directa en la salud cardiovascular.

Los mecanismos que controlan la fisiología cardiovascular, y que son susceptibles de ser modificados con fármacos, son numerosos y variados. Involucran a procesos intrínsecos, como los que controlan la tensión de la pared vascular, y al sistema nervioso autónomo, tanto a través de vías simpáticas como parasimpáticas, pero también intervienen mecanismos de control neurohumorales, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y relacionado con él, la función renal, que controla la volemia. Además, la homeostasis de la sangre (véase más adelante) también influye en las enfermedades vasculares, puesto que su alteración contribuye a las manifestaciones clínicas de determinadas afecciones, como los accidentes cerebrovasculares o la enfermedad coronaria.

El estudio de la fisiología cardiovascular nos ofrece un amplio abanico de posibilidades de intervención farmacológica. Pero hay que tener en cuenta que, debido a la interrelación entre diferentes sistemas (cardiovascular, sanguíneo, renal), no es extraño que los fármacos cardiovasculares conlleven efectos compensatorios que pueden exigir otras medidas terapéuticas, sean o no farmacológicas. Así, algunos antihipertensivos pueden ocasionar edema de las extremidades, mientras que otros fármacos de ac-

ción sobre el miocardio, pueden tener efectos perjudiciales sobre la conducción del impulso nervioso en el corazón.

Fármacos antihipertensivos

Los fármacos que se utilizan para el control de la presión arterial son muy utilizados debido a la elevada incidencia y prevalencia de la hipertensión arterial, si bien la aplicación de otras medidas (control del peso, ejercicio físico) son igualmente importantes. La importancia del control de la hipertensión arterial se basa en su influencia directa sobre la morbilidad y mortalidad que se deriva del mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares, como el aneurisma de aorta, las hemorragias cerebrales o el infarto de miocardio.

Los fármacos antihipertensivos actúan a través de mecanismos de acción muy variados, lo que les otorga un perfil diferente de efectos adversos y utilidad terapéutica a cada uno de ellos. En muchas ocasiones se utilizan de forma combinada, con la finalidad de minimizar las reacciones adversas que puedan aparecer. De todas maneras, la decisión de iniciar tratamiento farmacológico siempre dependerá de la respuesta a las modificaciones dietéticas y a los cambios en el estilo de vida, así como de los propios valores de presión arterial y de la presencia de otras enfermedades.

Diuréticos

Actúan incrementando la diuresis, y por tanto, reduciendo la volemia. Se suelen adscribir a tres grupos, con efectos en diferentes regiones del túbulo renal: diuréticos tiazídicos, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio.

- **Diuréticos tiazídicos y afines.** Su efecto diurético es debido a la inhibición del transportador de sodio/cloruro en el túbulo renal distal, lo que incrementa la presencia de iones en la orina y facilita la excreción de agua. Pero su efecto hipotensor no sólo es debido a la diuresis, ya que al parecer hay otros mecanismos implicados que todavía son poco conocidos. Su efecto anti-

hipertensivo es máximo transcurridas unas tres semanas, cuando disminuye el contenido iónico del músculo liso vascular, lo que produce una disminución en las resistencias periféricas, es decir, en la oposición que ejercen los pequeños vasos al paso de la sangre impulsada por el corazón. El diurético más empleado de este grupo es la hidroclorotiazida, si bien posee ciertos efectos adversos que deben evaluarse durante el tratamiento: hiperuricemia, hiperglucemia, hipercalcemia, hipopotasemia (que puede requerir la administración de suplementos de potasio), e incremento en los lípidos plasmáticos, entre otros. La clortalidona presenta efectos similares, pero mayor duración de acción. Así pues, estos fármacos están contraindicados o deben administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de gota, dislipemias o diabetes. Los diuréticos de este grupo más recientes (indapamida, xipamida) parecen presentar menos efectos adversos de este tipo, y no parecen alterar los lípidos plasmáticos. Los diuréticos de este grupo están contraindicados en la insuficiencia renal.

- **Diuréticos del asa (o de techo alto).** Inhiben el transporte de sodio y potasio en el asa de Henle, con lo que se facilita la diuresis. Pertenecen a este grupo furosemida, torasemida y piretanida. Son fármacos potentes, pero no se consideran los más adecuados para la hipertensión arterial, ya que la diuresis que provocan es de duración relativamente breve. Sí pueden utilizarse como antihipertensivos si existe insuficiencia renal. Suelen incrementar las concentraciones plasmáticas de ácido úrico y provocar desequilibrios electrolíticos con excesiva pérdida de potasio, magnesio, calcio y cloruro. Aunque pueden aparecer incrementos en la glucemia y la colesterolemia, son leves y, en general, no requieren suspender el tratamiento. La piretanida no parece tener efectos sobre los lípidos plasmáticos. Igualmente, estos diuréticos pueden requerir la administración de suplementos de potasio.

- **Diuréticos ahorradores del potasio.** La espironolactona actúa por antagonismo del receptor de la aldosterona, una hormona cuya función es antidiurética. En cambio, triamtereno y amilorida parecen actuar bloqueando los canales de sodio sobre los que, indirectamente, actúa la aldosterona. Son menos potentes que los diuréticos de otros grupos, pero a diferencia de ellos, ocasionan una mayor retención de potasio (de ahí su denominación). Si bien no se utilizan de forma aislada para el tratamiento de la hipertensión, sí se asocian a los diuréticos que facilitan la pérdida de potasio, para minimizar tal efecto. Están especialmente indicados en hipertensos con alteraciones cardíacas que requieren la administración de cardiotónicos (ver más adelante), donde la hipopotasemia puede potenciar la toxicidad de estos fármacos. Conviene remarcar que si se usan estos diuréticos no conviene suplementar potasio, y que se debe controlar la ingesta de alimentos excesivamente ricos en potasio o sustitutos de la sal sódica, ya que igualmente, la hiperpotasemia puede tener efectos arritmogénicos.

Antagonistas adrenérgicos beta

También denominados betabloqueantes, estos fármacos son antagonistas competitivos de los receptores adrenérgicos beta. Tales receptores poseen efectos sobre la frecuencia y la fuerza de contracción cardíaca, por lo que al disminuir el acceso de la adrenalina y la noradrenalina a sus receptores, disminuye el gasto cardíaco. Pero existen otros efectos adrenérgicos beta, vinculados a la secreción de renina. Por ello, el bloqueo betaadrenérgico provoca también una disminución de la producción de angiotensina II, que posee una influencia clara sobre la hipertensión arterial. Aparte, también existen mecanismos que dependen de la inhibición de la activación simpática en el sistema nervioso central. Todos los betabloqueantes son antihipertensivos, si bien su perfil receptorial tiene influencia en los efectos adversos

que puedan presentar. Existen dos tipos de receptores adrenérgicos beta: beta-1 y beta-2. En el sistema cardiovascular, los receptores beta-1 se hallan en mayor proporción en el corazón, mientras que los beta-2 se encuentran preferentemente en los vasos. La activación de los receptores beta-1 es la responsable del incremento en la actividad cardíaca, mientras que la activación de receptores beta-2 se traduce en vasodilatación. En todo caso, hay que tener en cuenta que estos receptores se encuentran en otros tejidos, lo que explicará algunos de sus efectos adversos. A grandes trazos, es posible diferenciar entre los distintos tipos de antagonistas de receptores adrenérgicos beta según su selectividad para los dos subtipos de receptores beta y su capacidad para actuar también sobre otros receptores adrenérgicos.

- **Antagonistas adrenérgicos beta no selectivos.** En este grupo se inscriben aquellos fármacos de los que se posee mayor experiencia, por ser los primeros en aparecer al mercado: propranolol, oxprenolol, nadolol y carteolol. Como denominador común, estos fármacos también bloquean receptores beta-2, y como consecuencia, pueden comprometer la broncodilatación en pacientes con enfermedades bronquiales (p. ej., asma). Además, el propranolol, por ser más liposoluble que los otros, presenta más efectos adversos centrales, como alteraciones del sueño y pesadillas.
- **Antagonistas adrenérgicos beta-1 selectivos.** Presentan menos afinidad para los receptores beta-2 que para los beta-1, lo que les hace preferibles por su menor afectación del sistema respiratorio. Los más utilizados son atenolol, bisoprolol y nebivolol.
- **Antagonistas adrenérgicos con otras acciones.** Carvedilol y labetalol poseen cierta actividad como antagonistas adrenérgicos alfa-1, aparte de la antagonista beta no selectiva. Con ello, poseen un efecto hipotensor adicional; si bien no está claro que a largo plazo ofrezcan ventajas sobre otros betabloqueantes.

Hay que destacar que todos los antagonistas adrenérgicos beta pueden producir cierta intolerancia a la glucosa, lo que debe tenerse en cuenta en hipertensos con diabetes. Además, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que los pacientes tratados con betabloqueantes pueden sufrir incremento de peso. Algunos estudios parecen señalar al carvedilol como el que menos afecta el peso corporal, pero se desconoce el mecanismo de acción por el que evitaría el incremento de peso.

Antagonistas adrenérgicos alfa

Los receptores adrenérgicos alfa se hallan en elevada densidad en la musculatura lisa vascular, de forma que ejercen un efecto vasoconstrictor que provoca el incremento de la presión arterial simpática. Por tanto, el antagonismo de estos receptores parece una buena estrategia antihipertensiva. No obstante, poseen efectos adversos importantes, como hipotensión postural y mareos. La prazosina fue el prototipo del grupo, pero hoy en día son más utilizadas la doxazosina y la terazosina. Si bien no se consideran la primera opción de tratamiento en monoterapia, si suelen utilizarse conjuntamente con otros antihipertensivos.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) constituyen una de las primeras opciones de tratamiento debido a su buena tolerabilidad y eficacia en la hipertensión, especialmente si existe insuficiencia cardíaca u otros trastornos cardiovasculares. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina, también denominada convertasa o conversora de la angiotensina, que transforma la angiotensina I a angiotensina II (Figura 7-1). De este modo, se impide su síntesis y, por tanto, su acción hipertensiva directa y sobre la secreción de aldosterona. Los fármacos que componen este grupo son numerosos. Los más representativos son enalapril, captopril, lisinopril, quinapril y perindopril. Su efecto adverso más relevante es la tos, que suele ser molesta y resistente al tratamiento farmacológico habitual. Puesto que inhiben la secreción de aldosterona también suelen presentar incremento en la concentración plasmática de potasio. Pero en general, son muy bien tolerados. Suelen asociarse a diuréticos tiazídicos o a antagonistas de los canales del calcio (ver más adelante).

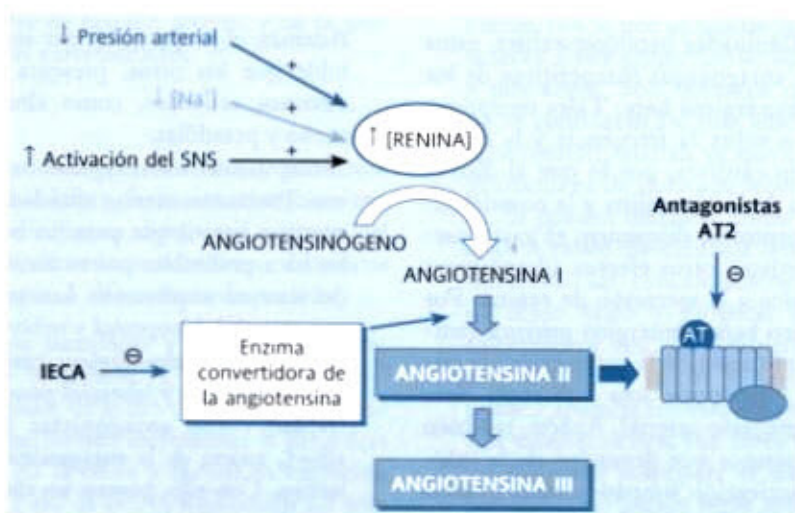


FIGURA 7-1. Mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Antagonistas del receptor de angiotensina II

Sus efectos son similares a los de los IECA, puesto que inhiben los efectos de la angiotensina II, pero especialmente sobre su receptor. De él dependen los efectos de la angiotensina en vasos, corazón, sistema renal y sistema nervioso central, por lo que se produce un franco efecto antihipertensivo. Presentan algunas mejoras respecto al grupo anterior, como la ausencia de tos y otras acciones sobre dianas que pueden contribuir a sus efectos beneficiosos. Por ejemplo, el losartán es uricosúrico, lo que puede ser útil en hipertensos con hiperuricemia. Otros fármacos de este grupo son valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán, telmisartán, olmesartán y eprosartán. También se suelen asociar a diuréticos u otros antihipertensivos.

Antagonistas de los canales de calcio

Son fármacos más utilizados como antianginosos que como antihipertensivos, pero también son útiles en determinados casos de hipertensión arterial esencial. Actúan por bloqueo de los canales del calcio dependientes de voltaje ubicados en la musculatura lisa arterial. Esto produce una relajación de la pared arterial, y por tanto, un efecto claramente hipotensor. Suelen usarse como antihipertensivos si existe además cardiopatía isquémica. Se distinguen dos tipos de antagonistas de los canales de calcio (ACC): los que poseen sobre todo efectos vasculares y los que ejercen efectos fundamentalmente sobre el corazón.

- **ACC de efecto fundamentalmente vascular.** También se les denomina dihidropiridinas. Son vasodilatadores potentes, pero pueden provocar taquicardia, retención hidrosalina, edema y cefaleas. A diferencia de los ACC de efecto cardíaco, pueden asociarse a antagonistas adrenérgicos beta. Los ACC más representativos de este grupo son amlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino, nimodipino y nitrendipino.
- **ACC de efecto fundamentalmente cardíaco.** Verapamilo y diltiazem son los únicos integrantes de este grupo. Producen bradi-

cardia y disminución del gasto cardíaco, y de hecho, son una alternativa a los antagonistas adrenérgicos beta. Poseen menor potencia que las dihidropiridinas, pero son mejor tolerados en monoterapia. No deben asociarse a betabloqueantes, puesto que ambos tipos de fármacos son cardiodepresores. Pueden provocar estreñimiento.

Otros antihipertensivos

Recientemente se ha comercializado el aliskireno, un inhibidor de la renina, de forma que disminuyen los niveles circulantes de angiotensina II. El efecto es similar a los IECA, pero no provoca tos. Se debe tener en cuenta que interacciona con el zumo de pomelo. Por otro lado, existen numerosos fármacos que ejercen efectos antihipertensivos pero cuyo uso es bastante reducido hoy en día. Entre ellos se hallan los denominados antihipertensivos centrales (clonidina, moxonidina) que al parecer actúan a través de la estimulación de receptores alfa-2 en el sistema nervioso central. Ocasionan retención hidrosalina e incremento de peso, lo que limita su uso.

Existe un gran abanico de fármacos antihipertensivos. La elección de los fármacos a utilizar depende de la presencia de otras afecciones y de los efectos adversos que se presenten y que sean intolerables para el paciente. Conviene tener en cuenta que algunos fármacos (antagonistas beta) pueden afectar al control de la glucemia, y que otros pueden incrementar los lípidos plasmáticos (antagonistas beta, diuréticos) o provocar hiperuricemia o desequilibrios electrolíticos (diuréticos). Por otra parte, los betabloqueantes suelen incrementar el peso corporal.



Cardiotónicos

Los cardiotónicos son fármacos que incrementan la capacidad de contracción del corazón. Es decir, el corazón es capaz de eyectar más sangre por unidad de tiempo. Ello mejora la perfusión tisular y la tolerancia al ejercicio. Los fármacos más representativos de este grupo son los glucósidos cardiotónicos, que son utilizados fundamentalmente en la insuficiencia cardíaca

congestiva, un trastorno cardíaco que se caracteriza por la incapacidad del corazón para cumplir con los requerimientos de perfusión sanguínea de todos los tejidos. Para compensar esta incapacidad, el organismo pone en marcha toda una serie de mecanismos hemodinámicos que aumentarán la presión ventricular y mitigarán la sintomatología, pero la evolución de la enfermedad causará fatiga, intolerancia al ejercicio, disnea y retención de sodio y agua.

Los glucósidos cardiotónicos como la digoxina y la metildigoxina incrementan la capacidad de contracción del miocardio a través de la inhibición de la $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$ (Figura 7-2). Como consecuencia, se activa el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, y al mismo tiempo se produce un incremento en la disponibilidad de Ca^{2+} por el miocardio, que es fundamental para su contracción. Por tanto, la mayor disponibilidad de calcio se traduce en un aumento de la

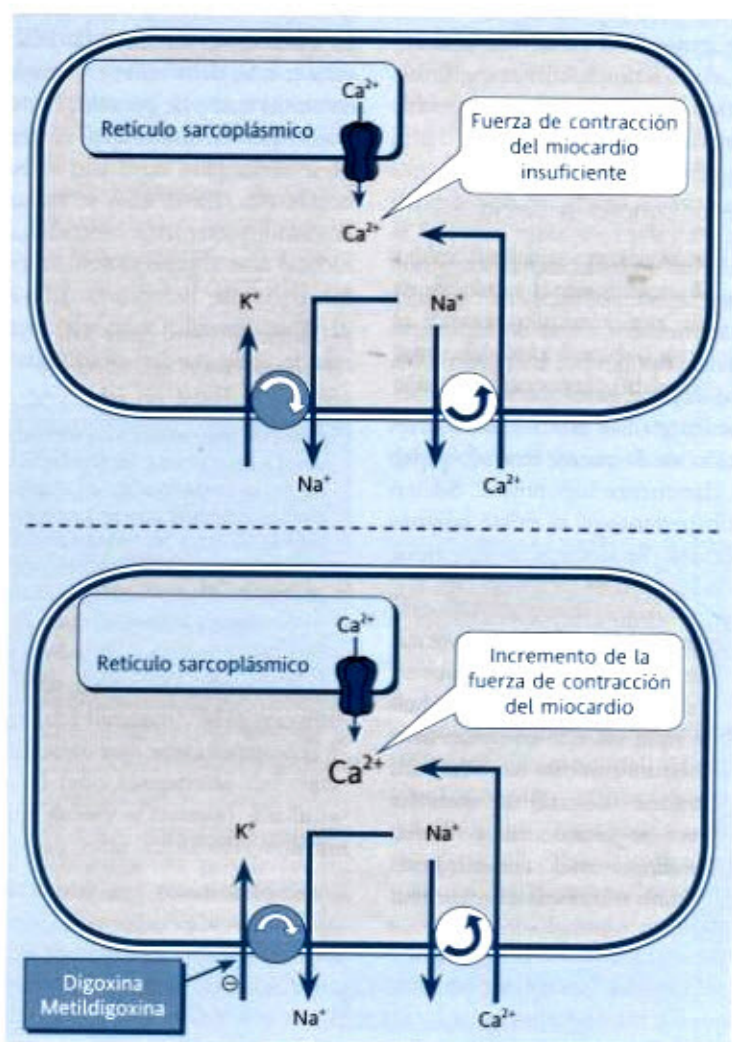


FIGURA 7-2. Mecanismo de acción de los cardiotónicos digitálicos. La mayor disponibilidad de calcio intracelular posibilita un aumento de la fuerza de contracción del miocardio.

fuerza de contracción. Los glucósidos cardiotónicos (también denominados digitálicos) se utilizan, conjuntamente con un IECA y diuréticos, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. También se utilizan como antiarrítmicos por su capacidad de retrasar la conducción aurículo-ventricular. La metildigoxina tiene efectos más rápidos y prolongados que la digoxina, pero aun así, suele utilizarse esta última ya que presenta menos problemas de acumulación en el organismo. Conviene extremar las precauciones frente a posibles interacciones, ya que poseen un margen terapéutico estrecho. La toxicidad de los digitálicos depende en gran medida de las concentraciones plasmáticas de potasio. Los diuréticos que provocan pérdida de potasio también pueden presentar interacciones con los digitálicos.

La hipopotasemia incrementa la toxicidad de los cardiotónicos, pero al mismo tiempo, no conviene incrementar demasiado la ingesta de potasio, ya que una dieta excesivamente rica en este ión puede disminuir la actividad de estos fármacos. Se debe tener en cuenta que los sustitutos de la sal sódica suelen contener potasio, y por tanto, conviene controlar su uso. Igualmente, la hipercalcemia potencia la toxicidad de estos cardiotónicos y la hipocalcemia disminuye su efecto.



Antianginosos

Estos fármacos son útiles en aquellas situaciones en las que existe falta de riego sanguíneo en el miocardio, lo que origina carencia de oxígeno en el mismo y la aparición de dolores característicos en el tórax y en el brazo izquierdo (angor). Suele empeorar con el ejercicio, pero existen formas de angina que aparecen en reposo. Es un proceso que está ligado íntimamente a la arteriosclerosis de las arterias coronarias. Si bien suelen utilizarse fármacos que reducen la frecuencia y contractilidad cardíacas (antagonistas adrenérgicos beta, antagonistas de los canales de calcio), también pueden administrarse vasodilatadores. Los anticoagulantes y los antiagregantes plaquetarios también son de utilidad (ver más adelante) para disminuir la posibilidad de

formación de trombos sanguíneos que puedan dar lugar a un agravamiento de los síntomas o a un infarto de miocardio. La nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) y el mononitrato o dinitrato de isosorbida son vasodilatadores que se emplean en la angina de pecho. Liberan óxido nítrico (NO), que estimula la guanilatociclasa soluble y a su vez relaja la musculatura vascular. Este efecto vasodilatador reduce el esfuerzo que debe desempeñar el corazón para bombear la sangre. Además, la vasodilatación también evita el vasoespasmo coronario. Suelen administrarse como parches transdérmicos, o en caso de crisis de angor, por vía sublingual, que posibilita un alivio muy rápido del dolor. La molsidomina parece poseer actividad selectiva sobre arterias coronarias, pero ha caído en desuso.

Antiarrítmicos

Constituyen un grupo de fármacos con diferentes mecanismos de acción, cuya utilidad se basa en la corrección de los trastornos del ritmo cardíaco (arritmias). Los antiarrítmicos se clasifican según sus efectos sobre el potencial de acción (ya sean sobre la despolarización o la repolarización celular), y dependiendo del tipo de arritmia se emplean unos u otros. Poseen propiedades antiarrítmicas algunos antagonistas adrenérgicos beta, antagonistas de los canales del calcio y cardiotónicos digitálicos, pero también determinados antagonistas de los canales de sodio (lidocaína, fenitoina, flecainida, hidroquinidina, procainamida, disopiramida, propafenona) o de calcio (amiodarona, con cierta actividad bloqueante adrenérgica alfa y beta a altas dosis). En general, son fármacos de utilización compleja, con márgenes terapéuticos estrechos y con efectos adversos que pueden ser graves.

Otros fármacos de acción sobre el sistema cardiovascular

En el ámbito hospitalario se utilizan numerosos fármacos de administración intravenosa para casos de shock cardiogénico, hipovolémico o en infartos de miocardio y que actúan como agonistas de receptores adrenérgicos. Entre ellos se

encuentran isoprenalina, norepinefrina (noradrenalina), dopamina, dobutamina y epinefrina (adrenalina). La epinefrina también posee utilidad para tratar el shock anafiláctico, ya que su administración permite contrarrestar la caída de presión arterial característica de estas situaciones. La etilefrina y la midodrina son agonistas adrenérgicos que, por vía oral, pueden administrarse para tratar la hipotensión leve.

En caso de alergia a algún componente alimentario, puede desarrollarse un shock anafiláctico. En este caso, la administración de epinefrina permite aliviar los síntomas del shock durante unos 10-20 minutos, tras los cuales se puede readministrar si persiste el cuadro clínico. Existen preparaciones para su autoadministración, incluso a través de la ropa, en la cara externa del muslo.



FARMACOLOGÍA

DE LA HOMEOSTASIS DE LA SANGRE

La sangre posee la importante función de transportar nutrientes y oxígeno a todos los órganos y tejidos del organismo, así como retirar los productos de su metabolismo para que sean excretados, pero por su ubicuidad también es el vehículo a través del cual el sistema inmunitario y hormonal es capaz de llegar a la casi totalidad de células del organismo. Para llevar a cabo su función es necesario que mantenga una reología adecuada, es decir, que la sangre posea la fluidez precisa que le permita un flujo suficiente para perfundir todos los tejidos. Al mismo tiempo, el sistema vascular está expuesto a posibles lesiones que permitirían la extravasación de su contenido, por lo que deben existir sistemas de contención que permitan la coagulación de la sangre en las zonas lesionadas pero no en otras partes del sistema circulatorio (hemostasia).

Para controlar estrictamente la hemostasia, existen diferentes sistemas que actúan de manera coordinada, de los cuales los más importantes son la agregación plaquetaria y la coagulación de la sangre. La desregulación de cualquiera de estos sistemas de control puede propiciar la formación de trombos intravascu-

res que, al taponar los vasos que acceden a una determinada región pueden dar lugar a trastornos extremadamente graves, puesto que la falta de aporte de oxígeno y nutrientes en los tejidos a menudo provoca la muerte de las células que los forman. Esto es de especial relevancia cuando se afecta el miocardio (infarto de miocardio) o el sistema nervioso cerebral (ictus o accidente vascular cerebral). No obstante, los fármacos que modulan la formación de trombos no son los únicos que pueden utilizarse en la prevención de tromboembolismos. La formación de placas de ateroma en los vasos es un factor más que relevante, que puede prevenirse y tratarse con fármacos hipolipemiantes (ver Capítulo 8).

Por otro lado, la falta de capacidad de coagulación de la sangre puede provocar la aparición de hemorragias que, de ser internas, son de difícil detección y pueden poner en peligro la vida del paciente. En esta parte del capítulo se revisarán las propiedades más relevantes de los fármacos que ejercen su función sobre la hemostasis, ya sea dificultando la formación de trombos (anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios), o facilitando su disolución (fibrinolíticos). Pero también se tratarán aquellos que facilitan la coagulación (antihemorrágicos y antifibrinolíticos). Finalmente, en esta parte del capítulo también se revisarán los fármacos que tienen acción sobre la formación de las células de la sangre, como los antianémicos.

Anticoagulantes

Son fármacos que evitan la excesiva formación de coágulos mediante la inhibición del proceso de formación del trombo, a través de su acción sobre los denominados factores de coagulación. Así, se evita la formación de trombina, que es la enzima que posibilita el paso de fibrinógeno a fibrina, la proteína que conjuntamente con las plaquetas, formará el coágulo. Se debe tener en cuenta que mediante la administración de fármacos anticoagulantes lo que se pretende es la prevención de la formación de coágulos intravasculares, pero sin dificultar en exceso la coagulación de la sangre cuando ésta es necesaria en caso de lesión vascular.

Los anticoagulantes se diferencian según el tipo de administración. Se distinguen entre aquellos cuya administración es oral (anticoagulantes orales) y los que requieren de administración parenteral (heparinas). Los primeros se prefieren en tratamientos ambulatorios, mientras que los segundos suelen utilizarse en pacientes hospitalizados, si bien su facilidad de administración por vía subcutánea también permite su uso por el propio paciente.

Anticoagulantes orales

Se utilizan ampliamente, ya que son de elección en tratamientos de larga duración para prevenir los tromboembolismos en diferentes situaciones. Su acción se basa en la capacidad para contrarrestar las acciones de la vitamina K, que es un cofactor esencial para el mantenimiento de la coagulación. En concreto, la vitamina K es necesaria para que se produzca la carboxilación de la protrombina (factor II) y de los factores de coagulación VII, IX y X en el hígado. En este proceso, la vitamina K se epoxida, para ser reducida (y por tanto, reciclada) posteriormente. Los anticoagulantes orales impiden esta reducción, y por tanto, la vitamina K no puede ejercer su efecto con la misma eficacia. No obstante, hay que tener en cuenta que se requieren un par de días antes de que empiecen a manifestar sus efectos.

Para comprender las posibles interacciones de los anticoagulantes orales con los suplementos o alimentos ricos en vitamina K hay que considerar que se produce un delicado equilibrio entre las concentraciones de vitamina K y las de anticoagulantes, y que la acción terapéutica que predomine será resultante del equilibrio conseguido. Es decir, que si un paciente en tratamiento con anticoagulantes orales ingiere cantidades significativas de vitamina K, predominará el efecto procoagulante, y el anticoagulante perderá eficacia. Y viceversa, si el paciente disminuye su ingesta de vitamina K, es posible que predomine el efecto anticoagulante y puedan aparecer hemorragias, en ocasiones graves. Por tanto, se puede considerar que estos fármacos poseen un margen terapéutico estrecho, lo que

obliga a determinar periódicamente su efecto farmacológico (monitorización). En este caso, no se controlan sus concentraciones plasmáticas, sino la rapidez de la coagulación, mediante el tiempo de protrombina y su valor normalizado, el INR (*international normalized ratio*).

En la actualidad, sólo existen en el mercado dos anticoagulantes orales, el acenocumarol y la warfarina. Sus características farmacocinéticas son similares, si bien la warfarina posee una duración de acción mayor, lo que puede ser un inconveniente si es necesario suspender el tratamiento (p. ej., caso de intervención quirúrgica). Merece destacarse que estos fármacos están sujetos a numerosas interacciones farmacológicas. Aparte de la ya mencionada con la vitamina K, su unión a las proteínas plasmáticas es elevada, lo que ocasiona interacciones con antiinflamatorios y analgésicos. Pero además, por su efecto sobre la coagulación, pueden agravar los efectos adversos de los fármacos que puedan lesionar la mucosa gástrica (como los AINE). Con todo, aun siendo fármacos muy útiles, conviene prestar atención a las posibles interacciones que puedan presentar ante fármacos y nutrientes. La aparición de hemorragias nasales, gingivales y hematomas suele indicar un exceso de efecto anticoagulante. En casos extremos, deberá administrarse vitamina K por vía parenteral. Por otra parte, el paciente debe advertir en todo momento que se halla en tratamiento con anticoagulantes orales ante cualquier intervención odontológica, diagnóstica o quirúrgica, así como evitar cambios súbitos en el estilo de vida y en su dieta.

Heparinas

Son polisacáridos sulfatados de origen porcino o bovino. Forman un complejo con la anti-protrombina III, lo que potencia su capacidad para inactivar la trombina (factor IIa) y el factor Xa. A raíz de ello, ejercen un efecto anticoagulante rápido tras su administración intravenosa. Pueden utilizarse también por vía subcutánea (la más habitual). Su utilidad radica en el tratamiento y prevención de accidentes tromboembólicos. Se clasifican según su peso molecular,

en heparinas convencionales y en heparinas de bajo peso molecular (HBPM, más modernas). Estas últimas se obtienen por fraccionamiento de las anteriores, y si bien existen ciertas diferencias farmacodinámicas (las HBPM parecen ser más selectivas sobre la inhibición del factor Xa), su principal ventaja es su mayor duración y menor variación interindividual de los efectos anticoagulantes. Son representantes de este grupo bemiparina, enoxaparina, dalteparina, nadroparina y tinzaparina. Como ya se ha comentado, cada vez es más común su utilización fuera del hospital debido a la facilidad de su administración por vía subcutánea.

Otros antitrombóticos

El fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor Xa, de administración subcutánea. Presenta ligeras ventajas frente a las HBPM, pero su coste es bastante mayor. El rivaroxabán es un fármaco similar, de reciente aparición y administración oral. Finalmente, las denominadas hirudinas (desirudina, lepirudina y bivalirudina) y el dabigatrán actúan como inhibidores de la trombina. Las hirudinas son péptidos, y deben administrarse por vía intravenosa o subcutánea. En cambio, el dabigatrán puede administrarse por vía oral. Su utilización, como el resto de fármacos anticoagulantes, radica en la prevención y tratamiento de tromboembolismos.

Antiagregantes plaquetarios

Ya se ha comentado que el coágulo está formado por fibrina y plaquetas. Los coágulos venosos están formados fundamentalmente por fibrina, mientras que en los arteriales predominan las plaquetas. En el proceso de agregación plaquetaria tienen especial importancia la liberación de sustancias como tromboxanos, ADP y trombina, y por otra parte, la activación de receptores de membrana específicos en las plaquetas (el denominado complejo IIb/IIIa), que permiten la formación de complejos plaqueta-fibrinógeno-plaqueta. Los antiagregantes plaquetarios de los que se dispone actúan en estas dianas, de forma que se dificulta la formación del trombo.

El antiagregante más utilizado es el ácido acetilsalicílico (AAS), a concentraciones menores a las utilizadas como analgésico, y de este modo, se disminuyen sus efectos adversos. Impide la acción de la ciclooxigenasa, que en las plaquetas se traduce en una disminución de la formación de tromboxano A₂, un mediador que provoca la agregación plaquetaria. Su administración es oral, y si bien sus efectos adversos son modestos, puede provocar erosiones gástricas, lo que le contraindica en enfermos con antecedentes de úlcus gástrico o exige su administración con omeprazol o similares. El triflusal es un fármaco similar. Otros antiagregantes orales, como el dipiridamol o el clopidogrel impiden la acción del ADP en la plaqueta. El clopidogrel puede ser una alternativa al AAS cuando éste no se tolera. Todos ellos pueden utilizarse en la prevención de tromboembolismos arteriales, pero también en la tromboembolia venosa profunda.

Otros fármacos antiagregantes son de uso hospitalario. Por ejemplo, el abciximab o el tirofiban impiden la unión del fibrinógeno y otros factores de coagulación a las plaquetas, a través de un receptor denominado glucoproteína IIb/IIIa. Se emplean para reducir el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con angina inestable. Finalmente, existen antiagregantes que desarrollan su efecto mimetizando la acción de antiagregantes naturales, como determinadas prostaglandinas. Se usan en situaciones muy concretas, como en diálisis (epoprostenol) o en la tromboangitis obliterante (iloprost).

Fibrinolíticos

En aquellas situaciones en las que el trombo ya se ha formado, conviene facilitar su disolución con el fin de restablecer la perfusión tisular lo antes posible. Para ello se utilizan enzimas que facilitan la transformación de plasminógeno a plasmina. La plasmina es una enzima que, a su vez, degrada la fibrina que forma el trombo y lo disuelve. Estos fármacos, de uso hospitalario, se emplean en situaciones como en la embolia pulmonar o el infarto de miocardio. En general, son análogos del activador tisular de plasminó-

geno, que es la sustancia endógena que posibilita la formación de plasmina. Los fármacos más utilizados de este grupo son estreptoquinasa, alteplasa y reteplasa.

Fármacos facilitadores de la coagulación

La incapacidad para iniciar o mantener la hemostasis puede producir hemorragias y en consecuencia, puede poner en peligro la vida del paciente. Existen trastornos de tipo hereditario (las hemofilias), que aunque poco frecuentes, condicionan la vida del enfermo en gran medida. Se deben al déficit congénito de determinados factores de la coagulación (factores VIII o IX) y se tratan con transfusiones de sangre o bien con la administración intravenosa de factores de coagulación obtenidos por ingeniería genética. En cambio, los trastornos hemorrágicos adquiridos pueden ser debidos a carencia de vitamina K (que como medicamento, es de administración parenteral), a enfermedad hepática o a un exceso del efecto de fármacos anticoagulantes. La aprotinina y el ácido tranexámico inhiben la fibrinólisis, y son útiles en hemorragias quirúrgicas o en aquellas producidas por tratamiento trombolítico.

■ FÁRMACOS ANTIANÉMICOS

Como se ha citado anteriormente, la función primordial de la sangre es el transporte de oxígeno y nutrientes a todos los tejidos del organismo. El oxígeno requiere de la intervención de la hemoglobina de los eritrocitos para ser transportado. Ya se ha visto que en ocasiones, determinados trastornos cardiovasculares o hemáticos pueden provocar la falta de aporte de oxígeno a los tejidos, pero aun así, es relativamente frecuente que se produzcan alteraciones en el propio eritrocito que sean la causa de la falta de oxigenación en los órganos. La anemia se define como el estado patológico que se produce por la disminución del número de eritrocitos en la sangre o debido a su contenido de hemoglobina. Puede ser causada por diferentes factores, pero si la causa es nutricional conviene

corregir la dieta, y si ello es insuficiente, pueden tomarse medidas farmacoterapéuticas, como la administración de hierro, vitamina B₁₂, folatos o incluso regulando de manera específica la eritropoyesis.

Hierro

Aparte de las modificaciones dietéticas que se puedan realizar, existen numerosos preparados que permiten la administración de hierro por vía oral o parenteral para el tratamiento o prevención de la anemia ferropénica. Siempre es preferible la vía oral, pero si existen problemas de absorción o intolerancia gastrointestinal puede optarse por la intramuscular o la intravenosa. Las sales ferrosas se absorben mejor que las férricas. La dosis a administrar suele ser un compromiso entre la dosis necesaria y la que tolere el paciente, puesto que las sales de hierro ocasionan molestias gastrointestinales como dolor epigástrico, acidez o náuseas. Hay que advertir al paciente que las heces adquieren una coloración oscura. Químicamente, se administran como sales o complejos con diferentes proteínas. Existen pocos estudios comparativos entre los diferentes preparados de hierro, pero parecen tener tolerabilidad y eficacia similares. Administrados por vía parenteral, algunos preparados pueden presentar reacciones anafilácticas, y es necesario extremar las precauciones en este sentido. La vía parenteral se reservará, pues, a las situaciones en las que no sea aconsejable la vía oral. Se suele realizar un seguimiento de la eficacia del tratamiento según los valores de hemoglobina del paciente, una vez transcurridos unos días.

La absorción del hierro puede ser menor en casos de aclorhidria gástrica, sea o no inducida por fármacos (p. ej., omeprazol). Aparte, los taninos presentes en té o vino también pueden disminuir su absorción. Finalmente, si bien la absorción del hierro es mayor en ayunas, la ingesta de alimentos puede mitigar los efectos adversos gastrointestinales; en ocasiones será preferible optar por su administración junto con las comidas.



Vitamina B₁₂ y ácido fólico

La cianocobalamina, o vitamina B₁₂, se encuentra en presentaciones orales o parenterales. Se usa para la anemia perniciosa (un tipo de anemia megaloblástica), en general por vía intramuscular. También se utiliza en otros cuadros no relacionados con las anemias, como las polineuritis. El ácido fólico se usa en la anemia megaloblástica por déficit de folatos, por vía oral. También se usa en la prevención de los defectos del tubo neural y otros trastornos del feto.

Eritropoyetinas

Son factores estimulantes de la eritropoyesis de origen recombinante. Pueden ser útiles en insuficientes renales o en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, cuando la anemia no es debida a déficit nutricional.

La epoetina alfa fue el primer fármaco de este grupo en ser comercializado, pero existen derivados como la darbepoetina con mayor duración de acción.



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Los trastornos cardiovasculares son las enfermedades que más afectan a nuestra sociedad, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad. La mayoría de fármacos que se utilizan en estas situaciones no sólo son eficaces para mejorar la sintomatología, sino que además han demostrado su eficacia en términos de supervivencia. Por tanto, constituyen una aportación terapéutica esencial. Pero también es cierto que la aplicación de cambios en el estilo de vida, en la dieta y en el peso corporal tienen una influencia franca en la prevención y tratamiento de trastornos como la hipertensión, los accidentes cerebrovasculares o el infarto de miocardio, por lo que ambas herramientas terapéuticas deben utilizarse conjuntamente para minimizar el riesgo cardiovascular.

Por lo que se refiere a interacciones entre nutrientes y fármacos, existen ejemplos notables y con relevancia clínica demostrada. En ocasiones, el dietista-nutricionista deberá ajustar adecuadamente la dieta del paciente para minimizar los efectos indeseables de algunos de los fármacos utilizados. Tal es el caso de los antagonistas de receptores adrenérgicos beta, que incrementan el peso corporal, o de los cardiotónicos, que requieren controlar adecuadamente las concentraciones plasmáticas de potasio y calcio. Se debe también recordar que la vitamina K puede interaccionar con los anticoagulantes orales, y que en determinadas circunstancias, algunos alimentos y fármacos pueden dificultar la absorción del hierro.



CASO PRÁCTICO

M.C.V. es un paciente varón, de 67 años de edad, con hipertensión arterial. Aunque presenta sobrepeso (IMC = 29), las pruebas de laboratorio no indican diabetes ni dislipemias. No obstante, debido a la implantación de una válvula cardíaca, sigue tratamiento con acenocumarol. Para la hipertensión, ahora bien controlada, se le administra nebivolol e hidroclorotiazida. ¿Qué recomendaciones nutricionales se deben hacer al paciente para el tratamiento de la hipertensión y el control del peso? ¿Qué debemos tener en cuenta en su tratamiento dietoterápico y en su seguimiento?

Respuesta: Es obvio que debe implantarse una dieta cardiosaludable, baja en sodio, rica en frutas y verduras y bajo contenido en grasas saturadas y colesterol. Pero además, deben considerarse otros factores:

1. El sobrepeso del paciente aconseja una reducción del peso corporal, lo que deberá tenerse en cuenta. No obstante, el nebivolol es un antagonista adrenérgico beta. Está bien establecido que estos fármacos pueden dificultar la pérdida de peso y, por tanto, conviene marcarse objetivos realistas por lo que se refiere a la reducción del peso. Plantearse objetivos demasiado ambiciosos puede provocar frustración en el paciente y poca adherencia al tratamiento. También hay que tener en cuenta que los efectos cardíacos del betabloqueante pueden dis-

minuir la capacidad para realizar ejercicio, lo que puede dificultar la implantación de cambios en el estilo de vida. Asimismo, conviene prestar atención ante cualquier signo de dislipemia o hiperglucemia. En ese caso, o ante un incremento de peso preocupante, convendría comentar la situación con el prescriptor.

2. La hidroclorotiazida es un diurético, y puede ocasionar excesiva pérdida de electrolitos. Aunque no se perciban otros factores que sean motivo de preocupación, conviene estar alerta ante procesos de deshidratación o cambios en la medicación que puedan alterar los electrolitos plasmáticos.
3. El acenocumarol se administra en este caso para dificultar la aparición de trombos intravasculares. Conviene mantener la ingesta de vitamina K lo más estable posible, y evitar cambios bruscos en este sentido. Por tanto, hay que hacer una valoración de la ingesta habitual de alimentos ricos en vitamina K (espinacas, repollo, brócoli, coles de bruselas, ...) e instruir al paciente de las consecuencias que los cambios en su ingesta pueden provocar en el estado de coagulación de la sangre.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. De los siguientes grupos de fármacos, ¿cuáles no se emplean en la hipertensión arterial?

- ☐ a Los antagonistas de los canales de calcio.
- ☐ b Los agonistas de receptores adrenérgicos alfa.
- ☐ c Los diuréticos.
- ☐ d Los antagonistas de receptores de la angiotensina II.

2. Los cardiotónicos pueden ocasionar mayor toxicidad en caso de:

- ☐ a Hipopotasemia.
- ☐ b Hiperpotasemia.
- ☐ c Hipercalcemia.
- ☐ d a) y c) son correctas.

3. En caso de shock anafiláctico, se puede administrar por vía intramuscular:

- ☐ a Propranolol.
- ☐ b Epinefrina.
- ☐ c Verapamilo.
- ☐ d Warfarina.

4. El acenocumarol es un fármaco:

- ☐ a Anticoagulante.
- ☐ b Antianginoso.
- ☐ c Antihipertensivo.
- ☐ d Antiagregante plaquetario.

5. En caso de anemia microcítica en un paciente en el que existen problemas de absorción por resección del duodeno, estaría indicado administrar:

- ☐ a Sales de hierro por vía parenteral.
- ☐ b Sales ferrosas de hierro por vía oral.
- ☐ c Cianocobalamina por vía parenteral.
- ☐ d Ácido fólico por vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica (11.ª ed.). México D. F., 2007.
- de Assis MC, Rabelo ER, Avila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation* 2009; 120: 1115-22.
- Guía de Prescripción Terapéutica. Barcelona: Pharma Editores, 2006.

- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Menon V, Harrington RA, Hochman JS, Cannon CP, Goodman SD, Wilcox RG, Schünemann HJ, Ohman EM. Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: the Seventh ACCP Conferen-

- ce on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl 3): 549S-75S.
- Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. Obes Rev 2001; 2: 275-80.
- Rozman C, Cardellach F. Farreras-Rozman Medicina Interna (16.ª ed.). Barcelona: Elsevier-España, 2009.
- Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. South Med J 2004; 97: 887-9.
- Verhamme P, Verhaeghe R. A new era for oral anticoagulation? Old and new anticoagulant drugs. Acta Cardiol 2007; 62 (2): 189-98.
- Williams B. The changing face of hypertension treatment: treatment strategies from the 2007 ESH/ESC hypertension Guidelines. J Hypertens 2009; 27 (Suppl 3): S19-26.

Tratamiento farmacológico de las dislipemias

M. Alegret Jordà
J. C. Laguna Egea

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los mecanismos de acción de los principales grupos de fármacos hipolipemiantes.
- Comprender las bases para las asociaciones de fármacos hipolipemiantes
- Identificar los posibles efectos adversos de dichos fármacos y sus asociaciones.

■ INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una patología de carácter inflamatorio que se caracteriza por el engrosamiento y pérdida de elasticidad de las paredes de los vasos por acumulación en el espacio subendotelial de material lipídico y tejido fibroso. La evolución de estas lesiones puede conducir a la oclusión de la luz del vaso, dando lugar a la aparición de manifestaciones clínicas, principalmente enfermedad isquémica del corazón y enfermedad cerebrovascular o ictus. Estas complicaciones representan la mayor causa de mortalidad en los países industrializados, y un tercio de las muertes totales en el mundo. Concretamente en España, según datos de 2004, las enfermedades del sistema circulatorio constituyen un 33% del total de muertes en ambos sexos.

Entre los numerosos factores de riesgo cardiovascular destaca la hiperlipemia, que se define como la elevación plasmática de la concentración de colesterol, triglicéridos o ambos. Aunque existen diversas clasificaciones de las hiperlipemias (según la clase de lipoproteína incrementada, según la etiopatogenia, etc.),

desde el punto de vista práctico para el enfoque diagnóstico y terapéutico se dividen en tres grupos principales: hipercolesterolemias aisladas, hipertrigliceridemias aisladas e hiperlipemias mixtas o combinadas. Desde hace más de cuarenta años se conoce la relación directa entre los niveles elevados de colesterol y la enfermedad cardiovascular, y diversos estudios clínicos han confirmado que la reducción de la concentración plasmática de colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) disminuye significativamente la mortalidad asociada a la enfermedad coronaria. También la hipertrigliceridemia, normalmente asociada a valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), se considera en la actualidad uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de aterosclerosis. Teniendo en cuenta estas asociaciones, resulta evidente la necesidad de reducir las concentraciones de lípidos plasmáticos cuando éstas se hallen elevadas. Para ello, la primera aproximación es la intervención dietética, pero si con ella no se consiguen las reducciones deseables, o bien el riesgo cardiovascular global del paciente es elevado, es necesario recurrir a la utilización de fármacos hipolipemiantes. A pesar de que un mismo grupo farmacológico puede modificar las concentraciones plasmáticas de distintos lípidos, en general podemos clasificar los fármacos hipolipemiantes en dos grupos: aquellos que principalmente reducen las concentraciones de c-LDL (estatinas, secuestradores de ácidos biliares, inhibidores de la absorción de colesterol y niacina) y los que mayoritariamente actúan reduciendo los niveles de triglicéridos plasmáticos (fibratos y ácidos grasos omega-3).

■ ESTATINAS

Las estatinas (lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina) son los fármacos hipocolesterolemiantes más eficaces: reducen la concentración de c-LDL entre un 20 y un 60%, dependiendo de la dosis y de la estatina utilizada. De forma más modesta reducen los niveles de triglicéridos (7-30%) e incrementan los de c-HDL (5-15%).

Las estatinas actúan inhibiendo la enzima hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, bloqueando así un paso crítico en la ruta de biosíntesis del colesterol, la reducción del HMG-CoA a mevalonato. La inhibición es de tipo competitivo reversible, y se debe a la similitud estructural con el HMG-CoA, lo que permite al fármaco ocupar el lugar activo de la enzima, bloqueando el acceso del sustrato natural. La inhibición de la HMG-CoA reductasa da lugar a una reducción de la síntesis de mevalonato y del contenido hepático de colesterol. Ello provoca un incremento en la expresión del receptor de LDL hepático, mayor captación de estas lipoproteínas, y reducción de la concentración plasmática de c-LDL. El hecho de que los receptores de LDL sean también capaces de captar lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de la circulación puede explicar, al menos en parte, los efectos hipotriglicéremiantes de las estatinas. Por otra parte, las estatinas también presentan efectos independientes de la reducción de lípidos plasmáticos (efectos pleiotrópicos) que pueden contribuir a su acción terapéutica.

A pesar de su similitud estructural, las estatinas presentan importantes diferencias en los parámetros farmacocinéticos: simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, lovastatina y pitavastatina son relativamente lipófilas, mientras que rosuvastatina y pravastatina son de carácter hidrófilo. Sin embargo, todas ellas presentan un elevado grado de extracción hepática (entre un 60 y un 90%), y de unión a proteínas plasmáticas (más del 90%, a excepción de la pravastatina, que no alcanza el 60%). Estos factores condicionan que, en general, la biodisponibilidad

sistémica sea baja; sin embargo, todas las estatinas son eficaces reduciendo los niveles de colesterol plasmático, ya que este efecto depende de su concentración en el hígado y de su capacidad de reducir el colesterol hepático.

En cuanto al metabolismo, todas las estatinas son metabolizadas en el hígado por el sistema P450, a excepción de la pravastatina, que es biotransformada en el citosol hepático por sulfatación. La principal ruta de excreción es la fecal, siendo muy variable la excreción urinaria, entre el 2% de la atorvastatina y el 60% de la pravastatina, debido a su mayor hidrofiliia. La mayoría de las estatinas son eliminadas rápidamente, siendo su semivida de unas 2-3 horas; sin embargo, atorvastatina y rosuvastatina presentan semividas más largas (18 y 15-30 horas, respectivamente).

Debido a que la mayoría de las estatinas son metabolizadas por isoenzimas del sistema P-450, se pueden producir interacciones con fármacos que puedan actuar o bien sean sustrato de estas enzimas. Por ejemplo, los sustratos de CYP3A4 (antifúngicos azólicos, algunas benzodiazepinas, corticosteroides, inmunodepresores, macrólidos, inhibidores de proteasas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e incluso productos naturales como el zumo de pomelo (ver Capítulo 19)) pueden aumentar la concentración plasmática de todas las estatinas lipofílicas por inhibición de su metabolismo. De especial interés resulta la interacción entre las estatinas y otro grupo de fármacos hipolipemiantes, los fibratos. El mecanismo es de tipo farmacocinético, aunque no parece estar relacionado con la inhibición de CYP3A4 sino más bien con la inhibición de otras rutas metabólicas de las estatinas.

En cuanto a los efectos adversos, los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales (estreñimiento, flatulencia, dolor abdominal, etc.). Mucho menos frecuentes (incidencia inferior al 1%) son los incrementos de transaminasas y la miotoxicidad. La toxicidad muscular es el efecto adverso más grave de las estatinas, ya que puede dar lugar a una rabdomiólisis potencialmente letal. Existen varias teorías sobre el origen de la miotoxicidad por estatinas, como

la reducción del contenido en colesterol de las membranas del músculo esquelético, que conduciría a su inestabilidad. También se ha propuesto que la causa puede ser la depleción de coenzima Q10 (cuyo precursor es el mevalonato) en las mitocondrias de las células musculares. Por este motivo, algunos autores han propuesto que los suplementos de coenzima Q10 podrían prevenir la aparición de miotoxicidad, aunque los resultados de los últimos estudios realizados no son concluyentes. El riesgo de miopatía es mayor si se asocian estatinas con fibratos, por lo que esta combinación debe usarse con cautela y reservarse a casos de hiperlipemia severa o resistente al tratamiento con un solo agente. La asociación con fenofibrato no parece incrementar el riesgo de miopatía significativamente.

Las estatinas, inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, y por tanto, de la síntesis endógena de colesterol, son los fármacos más eficaces para la reducción del colesterol-LDL.



■ SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES

La colestiramina, el colestipol y el detaxtrán son polímeros cargados positivamente, no absorbibles tras la administración oral, que actúan localmente en la luz intestinal uniéndose a los ácidos biliares; posteriormente son excretados por vía fecal junto con los ácidos biliares que han secuestrado. Se utilizan en forma sólida, típicamente polvos para administración oral.

TABLA 8-1. Fármacos disponibles para el tratamiento de las dislipemias

CLASE DE FÁRMACO	EFICACIA	MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	EJEMPLOS
Estatinas	↓ c-LDL 20-60% ↓ TG 7-30% ↑ c-HDL 5-15%	Inhibición de la síntesis endógena de colesterol	Trastornos gastrointestinales, miopatías	lovastatina pravastatina simvastatina fluvastatina atorvastatina pitavastatina rosuvastatina
Secuestrantes de ácidos biliares	↓ c-LDL 10-25% ↑ c-HDL 4-8% ↑ TG	Interrupción del ciclo enterohepático de los ácidos biliares	Trastornos gastrointestinales	colestiramina colestipol detaxtrán
Ezetimiba	↓ c-LDL 15-25%	Inhibición de la absorción intestinal de colesterol exógeno	No destacables	
Niacina	↑ c-HDL 15-35% ↓ TG 20-50% ↓ c-LDL 5-25%	Inhibición de la síntesis hepática de triglicéridos	Sofocos, prurito, alteraciones hepáticas, hiperglucemia, hiperuricemia	
Fibratos	↓ TG 20-50% ↑ c-HDL 15-35%	Activación PPAR-α: aumento del catabolismo y reducción síntesis de VLDL	Litiasis biliar, miopatías	clofibrato bezafibrato gemfibrozilo fenofibrato
Ácidos grasos omega-3	↓ TG 10-30%	Inhibición de la síntesis hepática de triglicéridos y aumento del catabolismo de ácidos grasos	Alteraciones gastrointestinales	ácidos eicosapentanoico y docosahexanoico

c-LDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; TG, triglicéridos.

como suspensión en 150 mL de líquido como mínimo (nunca deben administrarse sin líquidos debido al riesgo de espasmo esofágico). Aunque pueden prepararse en agua, por su sabor desagradable se recomienda administrarlos con zumo de fruta o leche. También pueden mezclarse con sopas o natillas siempre que se ingiera suficiente cantidad de agua durante la comida. El detaxtrán se administra en forma de cápsulas.

Reducen el c-LDL entre un 10 y un 25% a la dosis máxima aprobada, y pueden producir ligeros aumentos en la concentración plasmática de c-HDL (4-8%) y de triglicéridos (0-30%). Además, estos fármacos reducen la glucemia y los niveles de hemoglobina A1c en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

La acción hipocolesterolemizante se debe a que la formación del complejo insoluble con las resinas impide la reabsorción intestinal de los ácidos biliares, interrumpiendo su ciclo entero-hepático y aumentando su excreción fecal. El organismo intenta compensar esta pérdida aumentando la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol. Como consecuencia, se reduce el contenido de colesterol hepático, lo cual da lugar al aumento en expresión de los receptores hepáticos para las LDL y a la reducción de las concentraciones plasmáticas de c-LDL.

Debido a que no se absorben en el tubo digestivo, pueden modificar la absorción intestinal de muchos fármacos de carácter ácido (ácido fólico, anticoagulantes orales, digoxina, diuréticos tiazídicos) por su capacidad de unirse a ellos. Para evitar estas interacciones, si se usan junto a otros fármacos se recomienda administrar las resinas una hora antes o 4-6 horas después. Por otra parte, la disminución de la cantidad de ácidos biliares dificulta la absorción de compuestos liposolubles, en particular vitaminas A, D, E y K. Con el uso prolongado puede producirse déficit de estas vitaminas, por lo que puede ser necesario administrar suplementos. La utilización de secuestrantes de ácidos biliares resulta complicada debido a su mal sabor y a la elevada frecuencia de efectos adversos de tipo gastrointestinal (náuseas, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento o

diarrea), lo que dificulta el cumplimiento terapéutico.

Los secuestrantes de ácidos biliares reducen el colesterol-LDL pero pueden incrementar los triglicéridos plasmáticos y el cumplimiento terapéutico es bajo debido a su mal sabor y frecuencia de efectos adversos gastrointestinales.



■ INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL

La absorción intestinal de colesterol, tanto dietético como biliar, se inicia con su solubilización en forma de micelas mixtas de sales biliares en el lumen intestinal, seguida por su transferencia hacia las microvellosidades de los enterocitos. Cuando se inhibe la absorción de colesterol se reduce el aporte de colesterol al hígado y aumenta la expresión de receptores de LDL hepáticos, aumentando el aclaramiento de estas lipoproteínas y reduciendo las concentraciones plasmáticas de c-LDL. Con este mecanismo de acción actúan los esteroides y estanoles vegetales y un fármaco de síntesis, la ezetimiba.

Esteroides y estanoles de origen vegetal

Son componentes de las células vegetales que presentan analogías estructurales con la molécula de colesterol pero se diferencian por la naturaleza de su cadena lateral. El campesterol y el sitosterol, los análogos 24-metil y 24-etil del colesterol son los más abundantes, principalmente en las semillas de leguminosas, aceites de maíz y soja y frutos secos. A pesar de que la ingesta de estos productos en la dieta occidental normal es comparable a la de colesterol (150-350 mg/día), las concentraciones plasmáticas son muy bajas, debido a su escasa absorción intestinal y alta excreción biliar.

Los esteroides vegetales no inhiben directamente la captación de colesterol por el enterocito, pero debido a su similitud estructural compiten con él para la incorporación en las micelas mixtas de sales biliares. Debido a que son más hidrófobos, los esteroides vegetales tie-

nen mayor afinidad por las micelas, inhibiendo así la absorción de colesterol. Con el aporte de fitosteroles en una dieta normal no se producen reducciones apreciables de colesterol ya que se precisa entre 1,5 y 3 g/día para conseguir una reducción del 10-14% del c-LDL. Las concentraciones de c-HDL y de triglicéridos no resultan modificadas. Los fitosteroles son insolubles en agua y poco solubles en las grasas, por lo que se utilizan en forma esterificada con aceites vegetales. Inicialmente se administraron en margarinas hechas con aceites de semillas, pero posteriormente se han estudiado otros vehículos alimentarios como productos lácteos de tipo yogur, leches, aceites, etcétera.

Se consideran seguros y bien tolerados, aunque reducen la concentración de β -caroteno de modo dependiente de la dosis. En cambio, diversos estudios han demostrado que no reducen la absorción de vitaminas liposolubles.

Ezetimiba

La ezetimiba es el primero de una nueva clase de fármacos (2-azetidionas) que inhiben la absorción de colesterol exógeno, reduciendo las concentraciones plasmáticas de c-LDL entre un 15 y un 25%. Tras su administración por vía oral, el fármaco se metaboliza por conjugación con ácido glucurónico en el intestino, dando lugar a un metabolito activo que se absorbe y es re-secretado en la bilis. De esta forma, el fármaco sufre un proceso de circulación enterohepática, lo que implica una semivida larga. Actúa desde el interior del enterocito, inhibiendo un receptor de membrana denominado NPC1L1; el efecto es específico para el colesterol, y no resulta afectada la absorción de vitaminas liposolubles, ácidos biliares o triglicéridos. Suele utilizarse en combinación con estatinas, ya que sus mecanismos de acción se complementan y se consigue una mayor reducción del c-LDL.

Su rápida concentración en el intestino hace que la exposición sistémica al fármaco sea baja, lo que reduce el potencial de efectos adversos e interacciones. Aunque puede producir diarrea y dolor abdominal, la incidencia de estos efectos adversos es mínima. Por ello, el

cumplimiento terapéutico suele ser muy bueno, a diferencia de lo que sucede con los secuestrantes de ácidos biliares, a los que en cierta manera ha desplazado.

Los inhibidores de la absorción intestinal de colesterol, como la ezetimiba, suelen utilizarse en combinación con estatinas ya que sus mecanismos de acción se complementan.



■ NIACINA

La niacina (ácido nicotínico) es uno de los agentes hipolipemiantes más antiguos, utilizado desde hace más de 50 años. Es una vitamina hidrosoluble que a dosis suprafisiológicas produce efectos beneficiosos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, reduciendo tanto la concentración de triglicéridos plasmáticos como la de c-LDL. Además, es el fármaco más eficaz incrementando la concentración de c-HDL (15-35%). El efecto hipolipemiante se debe principalmente a su capacidad de inhibir la síntesis hepática de triglicéridos, reduciendo así la producción y secreción de VLDL y LDL. Por otra parte, inhibe el catabolismo hepático de las HDL, incrementando su vida media y su concentración plasmática.

Se absorbe bien por vía oral, pero presenta una semivida muy corta. La acción hipolipemiante es breve, produciéndose luego un efecto rebote con incremento de los ácidos grasos libres. A pesar de ser un fármaco con un perfil idóneo por sus efectos sobre las distintas lipoproteínas, presenta el inconveniente de requerir dosis altas y mantenidas, lo que propicia la aparición de efectos adversos. Principalmente, produce vasodilatación cutánea con sensación de oleada de calor y prurito, efectos que son debidos a la liberación de prostaglandinas. Otros efectos adversos son náuseas, dolor gástrico, alteraciones hepáticas, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa e hiperuricemia. La brevedad de la acción farmacológica y la aparición de efectos adversos limita enormemente la aplicación terapéutica de este fármaco. Para reducir la incidencia de sofocaciones se han diseñado

comprimidos de liberación modificada, que contienen niacina junto con un antagonista de los receptores de prostaglandina D₂.

La niacina reduce tanto la concentración de triglicéridos plasmáticos como el c-LDL, y es el fármaco más eficaz incrementando la concentración de c-HDL, pero presenta numerosos efectos adversos, entre ellos sofocaciones.



FIBRATOS

Los derivados del ácido fibrico (clofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo) son fármacos eficaces reduciendo la concentración de triglicéridos plasmáticos (20-50%) e incrementando la de c-HDL (15-20%). El efecto se debe a su capacidad de activar un factor de transcripción denominado receptor activado por proliferadores peroxisómicos α (PPAR- α), lo que da lugar a la inducción de la lipoproteína lipasa, enzima que hidroliza los triglicéridos de VLDL y quilomicrones, aumentando así su catabolismo. Al mismo tiempo, se reduce la síntesis de ácidos grasos y se incrementa su oxidación, con lo que se reduce su disponibilidad para la síntesis de triglicéridos y por tanto la síntesis de VLDL. La activación de PPAR- α también induce la transcripción de los genes que codifican las apolipoproteínas AI y AII, principales componentes de las HDL. Los fibratos también reducen la cantidad de LDL pequeñas y densas, que son las más aterogénicas, aumentan el tamaño de las HDL, lo que facilita su función y reduce su degradación, y presentan efectos pleiotrópicos beneficiosos sobre la pared arterial.

Se administran por vía oral, presentan buena absorción y biodisponibilidad alta. El porcentaje de unión a proteínas plasmáticas es elevado, lo que da lugar a interacciones con otros fármacos, en especial anticoagulantes orales, que pueden ser desplazados de dichas proteínas, lo que puede ocasionar un mayor riesgo de hemorragia. Se metabolizan en el hígado y son eliminados principalmente por vía urinaria, en parte en forma activa.

Al igual que las estatinas pueden producir miopatías, por lo que no se recomienda su asociación excepto en casos necesarios. La posibilidad de que aparezca este efecto adverso también es mayor en pacientes con nefropatías y en alcohólicos, de forma que es mejor evitar el uso de fibratos en estos grupos. Al favorecer la eliminación de colesterol en la bilis, aumentan el riesgo de litiasis biliar, en especial en el caso del clofibrato.

Los fibratos principalmente reducen la concentración plasmática de triglicéridos e incrementan de forma modesta la de c-HDL.



ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 son compuestos naturales que se encuentran en el aceite de pescado, especialmente el pescado azul (sardina, anchoa, arenque, caballa, salmón, trucha, etc.). En la actualidad, existen preparados comerciales que contienen una combinación de los ésteres etílicos de los ácidos eicosapentanoico y docosahexanoico. Su principal efecto es la reducción de los triglicéridos plasmáticos (10-30%), especialmente en pacientes con niveles más elevados al inicio del tratamiento. El efecto hipotrigliceridemiante parece deberse a dos mecanismos: inhibición de la síntesis hepática de triglicéridos y activación de PPAR- α , lo que da lugar a un aumento en el catabolismo de ácidos grasos. Además, ejercen otros efectos cardiovasculares beneficiosos, como la prevención de arritmias. No presentan interacciones farmacológicas relevantes y son bien tolerados. Las alteraciones gastrointestinales y las náuseas son los principales efectos adversos notificados, aunque la tasa de abandono por estos efectos es muy baja. A pesar de su efecto antitrombótico, no parecen incrementar el riesgo de sangrado, aunque se recomienda monitorizar a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Por otra parte, cabe considerar que la ingesta de alimentos ricos en este tipo de aceites conlleva un incremento en el balance calórico de la dieta.

Los ácidos grasos omega-3 reducen los triglicéridos plasmáticos y ejercen otros efectos cardiovasculares beneficiosos, como la prevención de arritmias.



■ TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

Los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, en especial de tipo central, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión y dislipemia) frecuentemente coexisten, y su influencia negativa se incrementa si se añade la inactividad física y el tabaquismo. Por ello, no suelen considerarse estos factores de forma aislada, sino que se determina el riesgo cardiovascular global de cada individuo, y de acuerdo con él se establece la conducta terapéutica a seguir. A pesar de esta concepción global, las estrategias de reducción del riesgo cardiovascular se basan en el tratamiento individual de cada factor de riesgo. Inicialmente, la intervención se realiza sobre el estilo de vida, incidiendo sobre todo en tres factores de importancia capital: dieta, ejercicio y abandono del hábito tabáquico; si estas medidas son insuficientes o el paciente presenta un elevado riesgo cardiovascular, se utilizarán también medidas farmacológicas.

En la mayoría de las dislipemias, los fármacos de primera elección son las estatinas: son útiles en pacientes con enfermedad aterosclerótica manifiesta, con diabetes y en prevención primaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular global. Diversos estudios clínicos, tanto de prevención primaria como secundaria, con un elevado número de pacientes, han demostrado los efectos beneficiosos de esta clase de fármacos en cuanto a la reducción de la mortalidad cardiovascular y total. La eficacia de las estatinas se ha atribuido principalmente a la reducción del c-LDL, aunque otros mecanismos (efectos sobre las HDL, efectos pleiotrópicos) pueden contribuir en cierto grado. En pacientes que no toleren una estatina, o en aquellos en los que no se llega al objetivo terapéutico deseado con la dosis máxima de ésta, pueden utilizarse otros fármacos reductores de c-LDL, como

ezetimiba, secuestrantes de ácidos biliares o niacina. Estos fármacos son menos eficaces que las estatinas en monoterapia, pero pueden administrarse en combinación con ellas, ya que aumentan su efecto hipocolesterolemizante. Se considera que cada vez que se duplica la dosis de estatinas sólo se consigue reducir un 5-6% adicional el c-LDL, con un máximo de un 18% tras tres escalados; con la combinación de bajas dosis de estatinas con ezetimiba o con secuestrantes de ácidos biliares se consigue la misma reducción de c-LDL que con dosis muy altas de estatinas, que se asocian a una mayor probabilidad de efectos adversos.

La combinación de estatinas con ezetimiba es particularmente interesante, ya que sus mecanismos de acción se complementan: el bloqueo de la HMG-CoA reductasa hepática incrementa de forma compensatoria la absorción intestinal de colesterol, efecto que se reduciría con la administración de ezetimiba; y a la inversa, cuando se inhibe la absorción de colesterol, se produce un incremento de la HMG-CoA reductasa, que se compensaría con la adición de una estatina. Sin embargo, en un estudio clínico en el que se combinó ezetimiba con simvastatina, no se apreció mayor reducción del grosor íntima-media carotídeo (marcador de la carga aterosclerótica y potente predictor de futuros episodios vasculares) en comparación con simvastatina sola. Los resultados de estudios clínicos en curso ayudarán a definir el papel de la ezetimiba en el tratamiento de las hipercolesterolemias; hasta ese momento, la actitud más prudente en pacientes cuyo c-LDL se mantiene elevado a pesar de utilizar una dosis óptima de estatinas es reforzar el control dietético y la práctica regular de ejercicio, y en caso necesario combinar con niacina, secuestrantes de ácidos biliares o fibratos, reservando el uso de la ezetimiba a pacientes que no toleren estos fármacos.

En los trastornos asociados a concentraciones muy elevadas de triglicéridos circulantes, ya sea hipertrigliceridemias puras o dislipemias mixtas, los fibratos están indicados. Asimismo, los fibratos son útiles en pacientes con bajos niveles de HDL y riesgo cardiovascular eleva-

do, situación que suele producirse en la diabetes tipo 2. Los fibratos también pueden utilizarse en combinación con otros fármacos, aunque debe tenerse en cuenta el potencial riesgo de rabdomiólisis, especialmente en la combinación gemfibrozilo-estatinas. Los ácidos grasos omega-3 se utilizan en el tratamiento de hipertrigliceridemias o dislipemias mixtas, ya sea en combinación con estatinas o en monoterapia. En cambio, los secuestrantes de ácidos biliares pueden producir un incremento de los niveles

de triglicéridos, por lo que no son adecuados en las dislipemias mixtas.

En la mayoría de las dislipemias el fármaco de primera elección es una estatina; en pacientes que no las toleren o que no lleguen al objetivo terapéutico deseado pueden combinarse con ezetimiba, secuestrantes de ácidos biliares o niacina. En hipertrigliceridemias puras, dislipemias mixtas y en pacientes con bajos niveles de HDL y riesgo cardiovascular elevado, los fibratos están indicados.



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

- La dieta es un componente básico en la prevención y tratamiento de la dislipemia. Tomar medicación no significa que se puede abandonar la dieta.
- La dieta consumida tradicionalmente en España (dieta mediterránea) se aproxima a la que podría considerarse ideal para la protección cardiovascular.
- Una alta ingesta de fibra dietética soluble (6 g/día) en forma de alimentos naturales o derivados (cutícula de semillas de *Plantago ovata* o *psyllium*), reduce la concentración de c-LDL aproximadamente un 5%, reduciendo así el riesgo de enfermedad coronaria.
- El consumo diario de unos 50 g de frutos secos reduce las cifras de colesterol.
- Es recomendable moderar el consumo de refrescos y zumos azucarados, ya que son muy ricos en fructosa. Dietas con alto contenido de fructosa, en especial en forma líquida, se han relacionado con la aparición de obesidad e hipertrigliceridemia.
- El consumo habitual de pescado es aconsejable. Los suplementos de ácidos grasos omega-3, obtenidos de aceites de pescado, reducen el riesgo cardiovascular y de muerte súbita cardíaca en pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio, pero pueden ser perjudiciales en personas sanas.
- Los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales reducen la absorción intestinal de colesterol, pero deben combinarse con una dieta rica en frutas y verduras ya que reducen la concentración de β -caroteno.
- Los secuestrantes de ácidos biliares pueden reducir la absorción de vitaminas liposolubles, por lo que puede ser necesario administrar suplementos vitamínicos (preferiblemente por vía parenteral).
- Los pacientes en tratamiento con estatinas, no deben abusar del zumo de pomelo, que puede incrementar los niveles plasmáticos del fármaco aumentando el riesgo de efectos adversos.
- Aunque se ha demostrado que las estatinas reducen los niveles plasmáticos de coenzima Q10, no existen evidencias suficientes para recomendar suplementos de esta coenzima en la miopatía inducida por estatinas.



CASO PRÁCTICO

En una analítica realizada en una revisión médica rutinaria, un varón de 43 años, fumador y con sobrepeso, presenta niveles de colesterol muy elevados (9 mmol/L), una ligera elevación de los triglicéridos plasmáticos (1.8 mmol/L) y valores normales de glucemia y presión arterial. Le prescriben tratamiento con atorvastatina (40 mg/día), junto con las medidas higiénico-dietéticas habituales. La valoración en la segunda visita indica que la concentración de colesterol no se había reducido al

nivel deseado. El paciente admite que aunque realiza correctamente el tratamiento farmacológico, no sigue la dieta ya que no come en casa por temas laborales y no dispone de tiempo para realizar actividad física. ¿Qué recomendaciones dietéticas podrían darse? Tras una tercera visita, se constata que el paciente ha seguido estas recomendaciones, pero aún así el objetivo terapéutico de reducción de colesterol no se ha alcanzado. Se le aumenta la dosis de atorvastatina a 80 mg/día. ¿Qué recomendaciones dietéticas podrían darse para el caso que se decida combinar la estatina con a) colestipol, b) esteroides vegetales?

Respuesta: Es necesario recordar al paciente que tomar medicación en ningún caso significa que se puede abandonar la dieta. Además, debería insistirse en la necesidad de dejar de fumar y realizar ejercicio físico (por ejemplo, caminar 30-45 minutos al día) ya que el tabaquismo y el sedentarismo tienen una clara influencia sobre el colesterol en particular y la salud en general. En cuanto a la dieta, se recordará que no es de difícil cumplimiento, ya que simplemente se requiere seguir una dieta de tipo mediterráneo, rica en verduras, frutas, cereales, legumbres y frutos secos, utilizando aceite de oliva virgen como principal grasa culinaria. Es preferible la carne de aves de corral y/o conejo a las carnes rojas, embutidos o cárnicos procesados (hamburguesas, salchichas, albóndigas), y se aconseja tomar pescado azul al menos dos veces por semana. En general, es recomendable aumentar el consumo de fibra y moderar el consumo de refrescos y zumos azucarados, pudiendo tomarse zumos naturales (precaución con el zumo de pomelo, en especial si la dosis de atorvastatina es muy alta, ya que las concentraciones plasmáticas del fármaco pueden aumentar y por tanto el riesgo de efectos adversos). En el caso que la atorvastatina se combine con colestipol, debe considerarse la posibilidad de administrar suplementos de vitaminas A, D, E y K. Si se combina con esteroides vegetales, debe insistirse especialmente en la recomendación de seguir una dieta rica en frutas y verduras.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. Los fármacos hipocolesterolemiantes más eficaces son:

- ☐ a) Las estatinas.
- ☐ b) Los fibratos.
- ☐ c) La niacina.
- ☐ d) La ezetimiba.

2. En las dislipemias mixtas no se aconseja el uso de:

- ☐ a) Bezafibrato.
- ☐ b) Atorvastatina.
- ☐ c) Colestiramina.
- ☐ d) Ácidos grasos omega-3.

3. ¿Cuál de estas combinaciones de fármacos sería desaconsejable por el riesgo de miositis?

- ☐ a) Estatinas + ácidos grasos omega-3.
- ☐ b) Estatinas + niacina.
- ☐ c) Estatinas + gemfibrozilo.
- ☐ d) Estatinas + ezetimiba.

4. ¿Qué clase de fármacos puede requerir suplementos de vitaminas A, D y K?

- ☐ a) Fibratos.
- ☐ b) Estatinas.
- ☐ c) Inhibidores de la absorción de colesterol.
- ☐ d) Secuestrantes de ácidos biliares.

5. ¿Qué afirmación es correcta?

- ☐ a) Los pacientes en tratamiento con estatinas deberían incrementar la ingesta de zumos de fruta, en especial de pomelo.
- ☐ b) La toma de yogur enriquecido con sitosterol obliga a reducir el consumo de fruta fresca para no interferir con la absorción de β -caroteno.
- ☐ c) Cuando se administra una estatina, es imprescindible el suplemento con coenzima Q10.
- ☐ d) La ingesta de fibra puede ayudar a reducir el colesterol plasmático.



BIBLIOGRAFÍA

- Alegret M, Silvestre JS. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28: 627-656.
- Bays HE, Goldberg RB. The "forgotten bile acid sequestrants: is now a good time to remember? *Am J Ther* 2007; 14: 567-580.
- Drexel H. Statins, fibrates, nicotinic acid, cholesterol absorption inhibitors, anion-exchange resins, omega-3 fatty acids: which drugs for which patients? *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 687-692.
- Gotto AM Jr, Farmer JA. Drug insight: the role of statins in combination with ezetimibe to lower LDL cholesterol. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 664-672.
- Hoy SM, Keating GM. Omega-3 ethylester concentrate: A review of its use in secondary prevention, post myocardial infarction and the treatment of hypertriglyceridemia. *Drugs* 2009; 69: 1077-1105.
- Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 835-845.
- Jacobson TA. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: clinical considerations. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 507-518.
- Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008; 101 [Suppl]: 20B-26B.
- Laguna JC. Farmacología clínica de las resinas de intercambio iónico. *Rev Clin Esp* 2006; 206: 2-6.
- Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol* 2005; 96: 15D-22D.
- Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol* 2006; 52D-61D.
- Ros E, Solà R, Mostaza J, Pintó X. Consejos para ayudar a controlar el colesterol con una dieta saludable. <http://www.searteriosclerosis.org/arxiu/upload/nivel-3-dietas-sea-2005.pdf> (último acceso, 11 de enero de 2010).
- Schaars EF, Stalenhoef AFH. Effects of ubiquinone (coenzyme Q10) on myopathy in statin users. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 553-557.
- Wierzbicki AS. Fibrates in the treatment of cardiovascular risk and atherogenic dyslipidaemia. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 372-379.

Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus

A. Lloveras Rubio

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las bases fisiopatológicas de la diabetes mellitus.
- Diferenciar las tipologías de diabetes mellitas.
- Conocer los tratamientos farmacológicos más habituales de las tipologías de diabetes mellitus.
- Comprender las posibles interacciones asociadas a la diabetes mellitus para planificar adecuadamente las dietas.

INTRODUCCIÓN

Una de las situaciones fisiopatológicas que abordan con frecuencia los nutricionistas en su práctica profesional es la diabetes mellitus (DM). Es conocida la relación de esta patología con el metabolismo de los hidratos de carbono.

Los criterios para el diagnóstico de DM se pueden observar en la tabla 9-1, tienen en cuenta por una parte la sintomatología (poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso, sin causa atribuible), y por otra parte la concentración de glucosa plasmática, que puede ser:

- casual (cualquier momento del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida), superior o igual a 200 mg/dL (11,1 mmol/L), en ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación estos criterios deben confirmarse por repetición de la determinación,
- en ayunas (Tabla 9-1), y

- a las 2 horas de una prueba de sobrecarga oral de 75 g de glucosa.

DIABETES MELLITUS

La DM actualmente es uno de los principales problemas de salud mundial. Su prevalencia está aumentando en todo el mundo y, según los datos existentes, esta tendencia seguirá hasta 2025. La importancia de la DM a escala mundial no sólo se debe a su alta prevalencia, sino también a las devastadoras complicaciones crónicas que ocasiona mortalidad y un coste muy elevado.

Los criterios de definición y diagnóstico han y siguen evolucionando en los últimos años hacia la valoración de la hemoglobina glucosilada como elemento de referencia, la normalidad funcional se halla por debajo del 7% HbA1c.

La DM engloba un grupo de patologías metabólicas que se caracterizan por un aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia).

TABLA 9-1. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

Glucosa plasmática	Normal	Diabetes mellitus
En ayunas*	< 100 mg/dL (5,5 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7 mmol/L)
A las 2 h de la SOG** (75 g)	< 140 mg/dL (7,8 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
* Se define en ayunas como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas. ** SOG (75 g): sobrecarga oral de glucosa (curva de glucemia con 75 g de glucosa). No recomendado para uso rutinario.		

mia) pudiendo ser el resultado de anomalías en la secreción de insulina, de su acción, o ambas. Existen distintos tipos de DM con diferentes mecanismos fisiopatológicos causantes de la hiperglucemia. Las dos formas más comunes son:

- **Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)**, debida a la destrucción de las células beta del páncreas, habitualmente de forma autoinmune, que comporta un déficit absoluto de insulina.
- **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**, debida a la resistencia a la acción de la insulina, con una cierta deficiencia de la misma, o a una anomalía fundamentalmente secretoria.

Existen, sin embargo, otros tipos de diabetes mellitus, que tienen una frecuencia menor, son:

- **Diabetes gestacional:** también presenta una creciente prevalencia (afecta aproximadamente al 7% de los embarazos). La diabetes gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa de inicio durante la gestación, con independencia de que se emplee insulina o no en su tratamiento, o si persiste o no tras el parto. Tiene unos criterios diagnósticos específicos para ella.
- **Diabetes tipo MODY:** Debida a defectos genéticos en la función de la célula beta.

Existen otro conjunto de situaciones que generan un cuadro diabético, como por ejemplo: enfermedades pancreáticas, endocrinopatías, fármacos diabéticos (glucocorticoides, diazóxido, tiazidas, α -interferón, agonistas beta-adrenérgicos, pentamidina, tacrolimus, ciclosporina), e infecciones.

Descompensaciones agudas

- **Hipoglucemia:** es una complicación que puede ocurrir tanto en la DM tratada con insulina como con antidiabéticos orales, especialmente fármacos secretagogos. Se considera hipoglucemia cuando la glucemia es inferior a 50 mg/dL o si existen signos evidentes de hipoglucemia con glucemias algo superiores a 60 mg/dL. La sintomatología consiste en: taquicardia, palpitaciones, temblores, palidez, ansiedad, su-

doración, náuseas, hambre, vértigo, cefalea, debilidad, visión borrosa, disminución de la capacidad de concentración, confusión, disminución del nivel de conciencia, diplopía, convulsiones, alteración del comportamiento, agresividad, conversación incoherente e incluso coma. Podría llegar a confundirse con una intoxicación etílica. Las causas pueden ser múltiples aunque las más frecuentes son: pauta insulínica o de antidiabéticos orales inapropiada (fármacos secretagogos), errores de dosificación de la medicación, variabilidad de absorción de insulina (por ejemplo, ejercicio físico, lipodistrofia), aumento de la sensibilidad a la insulina (por ejemplo, por pérdida de peso), disminución de la insulinoresistencia (por ejemplo, resolución de un proceso infeccioso, cese de tratamiento con corticoides, etc.), insuficiencia renal, insuficiencia hepática, desnutrición, omisión o retraso en las comidas, reducción de la ingesta de hidratos de carbono, vaciamiento gástrico acelerado (por ejemplo, cirugía gástrica), ingesta de alcohol (inhibe la producción hepática de glucosa), aumento del ejercicio físico (aumento de la sensibilidad a la insulina, aumento de la velocidad de absorción de la insulina según la zona de inyección), hipoglucemia nocturna por disminución de las necesidades de insulina en el período previo al alba (los síntomas en la hipoglucemia nocturna a menudo pasan inadvertidos), déficits hormonales asociados (hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, etc.).

En cuanto al **tratamiento**, se debe tratar siempre al paciente con sospecha de hipoglucemia aunque ésta no pueda confirmarse analíticamente: a) Si el paciente está consciente hay que aportar 10-15 g de hidratos de carbono de absorción rápida por vía oral (p. ej., 150 mL zumo de fruta, refresco azucarado tipo cola, 15 g azúcar, etc.). Si persisten los síntomas o la glucemia es inferior a 60 mg/dL a los 15 minutos, se debe repetir el aporte de carbohidratos. Si la hipoglucemia se debe a ejercicio físico o a la omisión de una comida, el aporte de hidratos de

carbón debe ser el doble. b) Si el paciente está inconsciente, se administra glucosa endovenosa (se requiere personal sanitario capacitado) hasta que el paciente recupere la conciencia y sea capaz de comer por sí solo. Otra opción es la administración de glucagón por vía subcutánea (esta vía de administración no requiere personal sanitario pero sí instruido al respecto), intramuscular o intravenosa (existen kits comerciales preparados para una fácil administración).

- **Cetosis, cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar:** la cetoacidosis diabética es una complicación tanto de la DM1 como de la DM2. La cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar son los extremos de un amplio espectro. En muchas ocasiones, el paciente presenta un cuadro mixto de cetoacidosis-hiperosmolaridad, de cuya clínica son responsables la hiperglucemia, con la consiguiente hiperosmolaridad, la diuresis osmótica y la cetoacidosis.

Los síntomas y signos más frecuentes son: poliuria, polidipsia, nicturia, debilidad, malestar general, dolor abdominal, somnolencia, calambres, pérdida de peso, deshidratación, hipotensión arterial, respiración de Kussmaul, cierto grado de disfunción cerebral, anormalidades en el ECG, coma e incluso la muerte.

Las causas precipitantes más frecuentes son: infección (urinarias y respiratorias son las más comunes, pero también pueden ser apendicitis, colecistitis, diverticulitis, etc.), suspensión de la insulina, debut de la diabetes, infarto agudo de miocardio, pancreatitis, ictus, shock, hipovolemia, etc. En algunos casos no se llega a detectar ninguna causa aparente.

En casos de cetosis leve e incipiente, detectada por el propio paciente, la resolución del cuadro puede llevarse a cabo de forma ambulatoria o incluso por el propio paciente o su entorno si disponen de los conocimientos básicos para actuar. Debe valorar cuál ha sido el desencadenante de la cetosis, y corregirlo, si es posible, ingerir abundantes líquidos y evitar el ejercicio físico hasta

que la cetonuria se haya corregido. Los pacientes con buena instrucción diabetológica, a menudo son capaces de modificar y adecuar la pauta de insulina a estas situaciones de cetosis simple, sin necesidad de recurrir al médico.

Complicaciones crónicas

La diabetes es una patología que puede evolucionar a diferentes complicaciones:

- **Nefropatía diabética:** es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal y de entrada en programa de diálisis. El marcador más precoz es la microalbuminuria. Cuando existe, incipiente o establecida, se aconseja añadir fármacos antihipertensivos, tipo IECA o ARAII, incluso en pacientes normotensos. Hay que optimizar el control glucémico y tensional. Las cifras tensionales no deben superar 130/80, y la mayoría de pacientes diabéticos con hipertensión necesitan la combinación de dos o más fármacos para conseguir un buen control tensional. El tabaco es un factor de riesgo de progresión de la nefropatía diabética.
- **Retinopatía diabética:** en los países desarrollados, la diabetes es la principal causa de pérdida de agudeza visual. Es fundamental el *screening* en todos los pacientes diabéticos, puesto que su tratamiento precoz es parcialmente efectivo. Se recomienda la realización de una exploración de fondo de ojo anual. En el tratamiento de la retinopatía diabética es prioritario el óptimo control glucémico.
- **Neuropatía diabética:** la alteración del sistema nervioso periférico y autónomo es la complicación más frecuente de la diabetes, llegando a afectar a más de un 50% de los pacientes.

Las formas más frecuentes de neuropatía diabética son:

- *Polineuropatía sensitivo-motora simétrica distal.* El diagnóstico es el estudio electrofisiológico (electromiograma y electro-neurograma).

- *Mononeuropatías* (craneales y periféricas).
- *Amiotrofia diabética*.
- *Neuropatía autónoma*: hipotensión ortostática o postural, taquicardia, gastroparesia, diarrea, estreñimiento, disfunción esofágica, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, sequedad cutánea, anhidrosis distal, hipoglucemias inadvertidas.

El diagnóstico de la neuropatía diabética suele ser clínico. Debe realizarse una exploración con inspección completa del pie para identificar eritemas, callos, deformidades óseas, erosiones, etc., comprobando la sensibilidad táctil, vibratoria, dolorosa, térmica y posicional y los reflejos del pie.

- **Complicaciones crónicas macrovasculares**: incluye la enfermedad cardiovascular, la enfermedad vascular periférica y la enfermedad cerebrovascular.

Dietoterapia y cambios en el estilo de vida

La dieta y el aumento de la actividad física son fundamentales en la prevención y el tratamiento de la DM2. La mayoría de pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad y presentan resistencia a la insulina. Por ello, los cambios en el estilo de vida deben contribuir a la reducción de la ingesta calórica y al aumento del consumo energético mediante el incremento de la actividad física.



Los objetivos de la dieta en el tratamiento de la diabetes son:

- Proporcionar un buen estado nutricional. Hay que tener en cuenta si se trata de un DM1, un DM2 con exceso de peso o de un DM2 con normopeso. También hay que tener en cuenta la edad, la actividad laboral, la práctica de deporte, etc.
- Procurar mantener un equilibrio metabólico normal, evitando hipoglucemias e hiperglucemias extremas y cetosis.
- Evitar, a largo plazo, posibles complicaciones crónicas, que limitarán, sin duda, su calidad de vida.

- Debe ser una dieta suficientemente flexible y adaptada a distintas circunstancias, y compatible en lo posible con los hábitos familiares y sociales, gustos, preferencias, horarios, nivel económico, religión, etcétera.

Así pues, la dieta de cada diabético debe diseñarse de forma individualizada.

■ DIABETES MELLITUS TIPO 1

La incidencia varía según los países, la etnia, la edad y el sexo. Se estima que la prevalencia es del 0,2% de la población (y del 5-10% de las personas afectas de diabetes).

La DM1 consiste en un cuadro metabólico caracterizado por hiperglucemia mantenida debido a un déficit absoluto de insulina producido por la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos. Aunque afecta fundamentalmente a niños y jóvenes, puede aparecer en cualquier edad. La destrucción de las células beta del islote pancreático se produce, en la gran mayoría de casos, por mecanismos autoinmunitarios selectivos. El déficit de insulina puede instaurarse de una forma rápida junto con manifestaciones clínicas (poliuria, polidipsia, pérdida de peso injustificada) con o sin cetosis (generalmente niños y adolescentes) o lenta y oligosintomática (generalmente adultos) y, aunque los pacientes rara vez presentan obesidad, su presencia no es incompatible con el diagnóstico.

El tratamiento de la DM1 es farmacológico, consiste en la insulino terapia lo antes posible. Si la situación clínica al diagnóstico requiere ingreso hospitalario, generalmente por presencia de cetosis o incluso cetoacidosis, se inicia la insulino terapia por vía endovenosa junto con suero terapia. Una vez resuelta la situación crítica o en los casos en que no se requiere ingreso hospitalario se inicia la insulino terapia por vía subcutánea. Existen distintas pautas de insulinización, en función de las características del paciente (edad, entorno social, etc.) pero la pauta insulínica más aconsejable en la DM1 es la terapia intensiva con insulina (TII). La TII consiste en la administración de múltiples dosis

de insulina de acción rápida (antes de las comidas, generalmente desayuno, comida y cena) y una dosis diaria de insulina de acción lenta (generalmente antes de acostarse) (Tabla 9-2).

Los objetivos generales del tratamiento de la DM1 consisten en eliminar o reducir su sintomatología, prevenir las complicaciones agudas y crónicas y conseguir una expectativa y calidad de vida iguales a la población no diabética. Múltiples estudios han evidenciado la disminución de complicaciones tardías con la TII.

Resumiendo, el tratamiento de la DM1 consiste en:

- Insulina según pauta y dosis adaptada a cada persona, a ser posible TII.
- Dieta personalizada. Debe consistir en una dieta saludable y aportar una cantidad calórica para mantener un peso razonable, un crecimiento y desarrollo normales.
- Ejercicio físico: éste es beneficioso para mejorar la sensibilidad a la acción de la insulina, las cifras de tensión arterial y de los lípidos. Debe instruirse sobre las situaciones en que el ejercicio físico está contraindicado, como sería en situación de cetosis, hiperglucemia grave o hipoglucemia no resuelta.
- Educación diabetológica: su objetivo es facilitar a las personas y a sus familiares los conocimientos y las habilidades necesarias para tomar parte activa en el tratamiento integrándolo en su vida cotidiana mejorando así su control. Así, pueden ser capaces de modificar las dosis de insulina, la dieta, la actividad física en distintas situaciones. También deben aprender a prevenir y/o resolver descompensaciones agudas como hipoglucemias, hiperglucemias o cetosis simples.

Insulinoterapia

El tratamiento con insulina se aplica de forma única en el caso de la DM1. Aunque más adelante en este capítulo veremos que puede ser un recurso farmacológico adicional en otras situaciones.

Existen múltiples pautas de administración de insulina. Cada paciente, por peculiaridades orgánicas y personales, necesita "su propia pauta".

- En la DM1, la pauta más utilizada es la TII que consiste en una dosis de insulina basal y tres o más dosis de insulina rápida preprandiales como se puede ver en la tabla 9-2. También se utilizan cada vez más las CSII o bombas de infusión subcutánea continua de insulina sobre todo en DM1 adolescentes, adultos jóvenes y DM1 gestantes. En niños DM1 menores de 10 años se suelen utilizar pautas más sencillas.
- Los niveles de insulina en el organismo, pueden verse modificados por diversos factores como: el tipo de insulina y dosis administrada, la zona anatómica de inyección, el ejercicio, la profundidad de la inyección y la presencia de anticuerpos anti-insulina.

No podemos finalizar este apartado sin dejar de citar la insulina inhalada. Su comercialización fue aprobada en España para el tratamiento de la DM2 con unas condiciones especiales de uso; sin embargo, el laboratorio comercializador decidió de forma unilateral retirarla del mercado a finales del año 2007 por

TABLA 9-2. Pautas de insulinización más frecuentes en la diabetes mellitus tipo 1

Desayuno	Comida	Cena	Antes de dormir
R	R	I, R	
I, R	R	I, R	
R	R	R	I
I, R	—	I, R	
I, R	I, R	I, R	
U, R	R	R	

R: Insulina de acción rápida o ultracorta (insulina lispro).

I: Insulina de acción intermedia (generalmente NPH).

U: Insulina de acción lenta.

motivos comerciales. Su importancia e innovación radica en que es la primera forma de insulina no inyectada, desde que se introdujo por primera vez en el mercado este principio activo hace ya más de 80 años.

Dietoterapia

La característica principal de esta dieta es una buena coordinación del plan insulínico y la ingesta de alimentos hidrocarbonatos, haciendo coincidir las máximas concentraciones glucémicas con la máxima acción de la insulina. La dieta debe:

- Adecuar el aporte calórico a las características del individuo (sexo, edad, peso, altura, actividad física, tipo de medicación, etc.) para mantener su normopeso.
- Restringir los azúcares "de absorción rápida" (aunque, con un buen aprendizaje dietético, en determinadas ocasiones podrán incluirse estos azúcares en la dieta) y ser controlada en el resto de hidratos de carbono.
- Estar adaptada a una regularidad horaria. Según la pauta y tipo de insulina utilizada, los horarios de ingesta serán más o menos estrictos.
- Tener un buen reparto de los alimentos hidrocarbonados, en las distintas ingestas. El número de ingestas se pautan en función de la pauta y tipo de insulina, actividad física, etc. Generalmente, se pautarán tres comidas principales (desayuno, comida y cena) y tres colaciones o suplementos (media mañana, merienda y resopón). Con las nuevas insulinas (análogos) de acción rápida, a veces alguno de los suplementos se suprime y el reparto de la dieta se realiza en menos tomas.
- En caso de actividad física, adaptar el tipo de actividad, intensidad, tiempo de duración y momento en que se realiza.
- Ser rica en fibra y restringida en grasas de origen animal, variada, no monótona ni aburrida. Esto se consigue con una buena educación dietética en el contexto de una buena educación diabetológica. De esta forma, el propio paciente o su entorno respon-

sable podrán elaborar distintos menús a través de sustituciones y equivalencias de alimentos glucídicos.

■ DIABETES MELLITUS TIPO 2

La prevalencia de la DM2 varía ampliamente en el mundo. Se estima que un 50% de los casos permanecen sin diagnosticar. La prevalencia total de DM2 se estima en un 6% de la población (90-95% de las personas con diabetes), aumentando la prevalencia de forma significativa en relación a la edad (alcanza cifras entre el 10-15% en la población mayor de 65 años y el 20% en mayores de 80 años).

Un alto porcentaje de DM2 desconocen que lo sean, el objetivo del diagnóstico es identificar a los individuos con riesgo de desarrollar complicaciones de la diabetes mellitus, tanto macrovasculares como microvasculares, así como cualquier sintomatología atribuible.

El tratamiento farmacológico de la DM2 suele ser multifactorial y debe de contemplar:

- Otras enfermedades o factores de riesgo cardiovasculares, como hipertensión arterial o dislipemia. Consultar los fármacos indicados en el capítulo de farmacología del sistema cardiovascular y de la sangre.
- La mejora del control glucémico que en algunos pacientes puede ser difícil debido a la obesidad y a la resistencia a la insulina. El objetivo de la HbA1c para la mayoría de los pacientes debe ser del 7% o inferior. En pacientes con edad avanzada, con una expectativa de vida limitada o con un elevado riesgo de hipoglucemia, este objetivo debe ser menos estricto.

Tratamiento farmacológico

En caso de que no se alcancen los objetivos de control metabólico con la dietoterapia y los cambios en el estilo de vida, el tratamiento farmacológico se inicia de 3-6 meses después. Los fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2 van dirigidos a corregir una o más de las alteraciones metabólicas subyacentes. En la ac-

tualidad, contamos con cinco tipos de fármacos hipoglucemiantes orales (biguanidas, sulfonilureas (SU), secretagogos de acción rápida glinidas), tiazolidindionas e inhibidores de las α -glucosidasas y con las insulinas (Tabla 9-3). En Estados Unidos ya han sido aprobados fármacos de la familia de los incretina miméticos (exenatida y liraglutida) que son de uso parenteral, previsiblemente serán también autorizados próximamente en España y las gliptinas (sitagliptina y vidagliptina) que son fármacos de administración oral, estos dos últimos ya autorizados en España.

Generalmente, el tratamiento se inicia con un solo fármaco. La respuesta debe evaluarse a los 3-6 meses, y en caso necesario se debe incrementar la dosis o asociar otro fármaco con un mecanismo de acción complementario. La mayoría de pacientes necesitan una terapia combinada para conseguir y mantener el control glucémico a corto-medio plazo. En algunos pacientes con un importante deterioro del control metabólico, pérdida de peso o cetosis, es necesario iniciar tratamiento con insulina.

Vamos a ver a continuación los diferentes grupos farmacológicos para el tratamiento de la DM2, la mayoría de ellos por vía oral:

- **Biguanidas:** la metformina es el fármaco oral de primera elección, especialmente indicado en pacientes con sobrepeso u obesi-

dad. Actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa y mejorando la sensibilidad a la insulina. Está contraindicado si existe evidencia o riesgo de insuficiencia renal, hepatopatía grave o situaciones con riesgo de hipoxia como insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria grave. En monoterapia no produce hipoglucemia. En pacientes obesos produce un descenso moderado de peso. Puede producir trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea 30%), el efecto secundario más grave es la acidosis láctica (incidencia 0,01-0,067 por 1.000 pacientes año y una mortalidad del 50%).

- **Secretagogos:** pueden ser de primera elección en pacientes sin sobrepeso ni obesidad:
 - Las SU actúan estimulando la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas, siempre que el paciente mantenga un páncreas mínimamente funcional. Se han descrito otros beneficios a nivel extra-pancreático como la reducción de la producción hepática de glucosa o la mejora de la resistencia insulínica en tejidos periféricos, aunque la relevancia clínica no es evidente. Se administran por vía oral y sufren metabolismo hepático, algunos metabolitos son parcialmente activos y se eliminan por excreción renal. Los alimentos interfieren en su absorción (excepto en

TABLA 9-3. Tipos de insulina

Acción	Monofásicas				Bifásicas	
	Rápida		Intermedia	Lenta	Mezcla	
Tipo	Análogo	Humana	Humana/análogo	Análogo	Humana	Análogo
	Aspart Lispro Glulisina	Regular	NPH/Lispro protamina	Glargina Detemir	Regular: NPH (30:70)	Aspart: Aspart protamina (30:70) Lispro:NPL (25:75) Lispro: NPL (50:50)
Inicio de la acción	De 10 a 20 min	30 min	De 60 a 120 min	De 60 a 180 min	30 min	De 10 a 20 min
Máximo	De 0.5 a 3 h	1-3 h	De 1 a 12 h	De 2 a 20 h	2-8 h	De 1 a 8 h
Duración	De 2 a 5 h	6-8 h	16-24 h	De 18 a 24 h	24 h	24 h

el caso de glimepirida y gliclazida), por lo que el fármaco se administrará al menos 30 minutos antes de la ingesta. Las SU más utilizadas en nuestro país son: glibenclamida, gliclazida y glimepirida. La glibenclamida es la más potente y, por tanto, la que presenta mayor riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemia. La gliclazida de liberación prolongada y la glimepirida podrían ser preferibles en pacientes obesos, ya que comportan un menor incremento de peso. Actualmente, han quedado prácticamente en desuso la clorpropamida y tolbutamida por su mayor frecuencia de interacciones y efectos adversos. Como conclusión, las SU son, actualmente, el fármaco de primera elección cuando está contraindicada la metformina, no quedando claro su uso como fármaco de primera elección en pacientes sin sobrepeso.

- Las glinidas pertenecen al grupo de secretagogos de acción rápida, actúan estimulando la secreción de insulina por las células β -pancreáticas, través de una zona de unión específica y distinta a la de las SU. Por su rápido inicio de acción (30 minutos), corta duración (4 horas) y metabolismo hepático, tienen menos riesgo de hipoglucemia que las SU. Farmacocinéticamente permiten un horario más flexible de comidas, por lo que están indicadas en pacientes que no siguen patrones de alimentación regulares. Se recomienda administrar 15 minutos antes de las comidas (entre 0 y 30 minutos) y si el paciente omite o añade una comida debe omitir o añadir de la misma forma la dosis asociada del fármaco, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. Como alternativa al tratamiento con sulfonilureas, podrían estar indicadas en los pacientes con mayor sensibilidad a la insulina, con flexibilidad en su estilo de vida, con edad avanzada o con insuficiencia renal (dado que se excretan por vía biliar). La hipoglucemia es el principal efecto secundario descrito, aunque en comparación con las SU parece

ser menos frecuente y grave. El efecto hipoglucemiante de las glinidas se puede potenciar con: IMAO, betabloqueantes no selectivos, IECA, salicilatos, AINE, alcohol y esteroides anabolizantes. Pueden reducir su efecto: anticonceptivos orales, tiazidas, corticoides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. Como conclusión, las glinidas constituyen una alternativa cuando las SU están contraindicadas o no se toleran aunque serían especialmente útiles cuando predominan las hiperglucemias posprandiales y con la ventaja de su seguridad en ancianos y en casos de insuficiencia renal, así como en pacientes que no siguen patrones de alimentación regulares.

- **Tiazolidinedionas (glitazonas):** las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona) son agonistas de los receptores PPAR- γ . Reducen la hiperglucemia y aumentan la sensibilidad a la insulina. No producen hipoglucemias. Estos fármacos se utilizan en combinación con la metformina, las sulfonilureas o ambas. Pueden utilizarse en:
 - Monoterapia en caso de intolerancia o contraindicación del tratamiento con metformina.
 - Doble terapia oral en combinación con metformina o SU.
 - Triple terapia con metformina y SU.
 Pueden inducir retención hidrosalina y un leve incremento de peso. Debe vigilarse la aparición de edemas maleolares. Están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca. La hepatotoxicidad es rara pero debe vigilarse la función hepática antes y durante el tratamiento. La rosiglitazona y la pioglitazona se han asociado a pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas, lo que aumenta el riesgo de fractura. Últimamente se han publicado diversos artículos relacionando a la rosiglitazona con aumento de mortalidad por cardiopatía isquémica, lo que ha comportado su retirada de la comercialización en Europa en 2010. Como conclusión, la ausencia de estudios a largo plazo con pioglitazona y rosiglitazona que de-

muestren reducciones de las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes, junto con el perfil de efectos adversos característico de estos fármacos, posicionan a pioglitazona y rosiglitazona como alternativas de segunda o tercera línea cuando no es posible utilizar metformina y/o SU por intolerancia o presencia de contraindicaciones.

- **Inhibidores de las α -glucosidasas:** la acarbosa y el miglitol son fármacos que actúan inhibiendo la absorción intestinal de la glucosa por inhibición de las α -glucosidasas presentes en las microvellosidades intestinales, responsables de la degradación de los oligosacáridos de la dieta (sacarosa, maltosa, etc.), en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa), retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial. Son los menos potentes de los fármacos orales. En monoterapia no producen hipoglucemia pero en caso de asociación a secretagogos, se puede producir hipoglucemia, en este caso se debe tratar con glucosa oral (en lugar de sacarosa u otro polisacárido). Son poco utilizadas debido a sus frecuentes efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia 30% y diarrea).
- **Fármacos reguladores de las incretinas: análogos del GLP-1 e inhibidores de la DPP4:** las incretinas son un grupo de hormonas endógenas secretadas tras la ingesta por las células L del intestino delgado y que actúan sobre las células beta del páncreas estimulando la secreción de la insulina. Son responsables de entre el 50 y el 70% de la secreción posprandial de insulina. Las incretinas más representativas son el *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) y el *glucose dependent inhibitory peptide* (GIP) que son degradadas rápidamente (en 1-2 minutos) por la enzima DPP-4. Actualmente hay dos tipos de fármacos de reciente aparición: los *incretin miméticos* o *GLP-1 agonistas* y los *potenciadores de las incretinas* o *inhibidores de la DPP-4*. Constituyen una nueva generación de fármacos para el tratamiento de la DM2. Existen dos tipos:

- Los *incretin miméticos* son análogos de GLP-1, pero tienen una vida más larga. Actúan mediante la estimulación de la secreción de insulina y la inhibición del glucagón, en función de la glucemia. Como características favorables podemos señalar: ausencia de hipoglucemias, retraso del vaciado gástrico, regulación del apetito y disminución del peso corporal, acción preferente sobre la glucemia posprandial y acciones positivas sobre la morfología y la función de las células beta. La vía de administración es con inyección subcutánea (exenatida dos veces al día). Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales (náuseas) y cefaleas pero suelen ser transitorios y ceden a las pocas semanas de tratamiento. En España ya están disponibles la exenatida y la liraglutida.
- **Potenciadores de las incretinas.** Los inhibidores de la DPP4 actúan inhibiendo la degradación del GLP-1, hormona que en la DM2 se encuentra disminuida. Así pues, también actúan estimulando la secreción de insulina e inhibiendo la producción de glucagón en función de la glucemia. Preservan la célula beta. En España, están comercializadas la sitagliptina y la vildagliptina. *Per se* no producen hipoglucemias y pueden asociarse a cualquiera de los otros fármacos. Los efectos adversos más frecuentes son cefaleas, irritación de garganta, rinorrea, molestias abdominales y diarrea. Tienen efecto nulo sobre el peso corporal. Se administran por vía oral.

Dentro de otra línea de investigación se ha desarrollado otro nuevo fármaco, el **acetato de pramlintida** análogo sintético de la hormona amilina secretada por las células beta pancreáticas cuya función es regular el tiempo de liberación de glucosa a sangre por disminución del vaciado gástrico después de las comidas (inhibe la producción de glucagón). Actualmente está aprobado su uso en Estados Unidos como tratamiento de apoyo en los pacientes con DM2 tratados con insulina y mal control metabólico.

Se administra en inyección subcutánea antes de las comidas. Como **efectos adversos** hay que destacar el riesgo elevado de hipoglucemia en las primeras tres horas de su administración y las náuseas.

En la tabla 9-4 se puede ver una relación de los efectos adversos y de las contraindicaciones más significativos de los distintos fármacos.

Tratamiento con insulina

En la DM2 que presente mal control metabólico (generalmente, $HbA1c > 7\%$) a pesar de un correcto cumplimiento dietético y de tratamiento con dosis máxima de los otros fármacos disponibles se pueden instaurar pautas con insulina. Revisar todos los aspectos comentados en relación a la insulina en este mismo capítulo. Una pauta habitual de inicio es una dosis diaria

de insulina lenta o basal nocturna manteniendo alguno de los fármacos orales. A medida que evoluciona la enfermedad y la producción de insulina se va deteriorando, se va intensificando la pauta de insulina. Se suele pasar a dos dosis de insulina en mezcla prefijada y si precisa a pautas más complejas, incluso a TII también llamada bolus-basal.

Dietoterapia

Todo paciente con diabetes debe seguir una alimentación equilibrada y cardiosaludable, que incluya una moderada ingesta de alimentos glucídicos que permita conseguir un perfil glucémico normal. El 80% de las personas con DM2 presentan obesidad en el momento del diagnóstico, por lo que se impone una dieta hipocalórica.

TABLA 9-4. Resumen de los fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Grupo terapéutico	Principio activo	Efectos secundarios	Contraindicaciones
Biguanidas	Metformina	Intolerancia gastrointestinal (flatulencia, dolor abdominal, diarrea)	Insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, anemia intensa y situaciones agudas (riesgo de acidosis láctica)
Sulfonilureas	Glibenclamida	Hipoglucemias	Insuficiencia hepática, insuficiencia renal. Alergia a sulfamidas
	Glipizida, glicazida, glimepirida, gliquidna	Hipoglucemias	
Meglinidas	Repaglinida y nateglinida	Menor riesgo de hipoglucemias	
Inhibidores de las alfa-glucosidasas	Acarbosa	Intolerancia gastrointestinal (flatulencia, dolor abdominal, diarrea)	Enfermedades intestinales crónicas
	Miglitol	Intolerancia gastrointestinal	Enfermedades intestinales crónicas
Glitazonas	Rosiglitazona	Aumento de peso. Retención hídrica	Insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, osteopenia
	Pioglitazona	Aumento de peso. Retención hídrica	Insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática
Inhibidores de la DPP4	Sitagliptina	Náuseas	
Análogos de GLP-1	Exenatida, liraglutida	Se administra por vía subcutánea	

La dieta del DM2 no insulinotratado dependerá de si se trata de un normopeso o de una persona con sobrepeso/obesidad.

Diabetes mellitus tipo 2 con peso normal

El objetivo de la dieta es "ahorrar insulina", ya que el trastorno básico suele ser un déficit relativo de insulina. Debe tener:

- Un aporte calórico adecuado, para mantener el normopeso.
- Restricción de azúcares "de absorción rápida". La ingesta del resto de hidratos de carbono debe ser moderada y bien calculada (50% del aporte calórico) y con un reparto de 3-4 comidas al día.
- Reducción del consumo de grasas de origen animal, como prevención de posibles complicaciones cardiovasculares.
- En caso de hipertensión arterial, reducir el aporte de sal.
- Contenido en fibra (hidratos de carbono no absorbibles)

Diabetes mellitus tipo 2 con exceso de peso

Es la situación más frecuente y la dieta tiene un papel esencial en el control de la enfermedad. El objetivo principal es combatir la obesidad, de manera que se recomienda una dieta hipocalórica, muy similar a la dieta que se acostumbra a prescribir a los pacientes obesos para adelgazar, aunque no sean diabéticos. Cuando un paciente diabético obeso adelgaza por seguir bien la dieta hipocalórica, lo que está haciendo es recuperar sensibilidad a la insulina.

Se reducirán las calorías necesarias para disminuir el peso actual del paciente en función del sobrepeso estimado (30-40% de reducción) sobre una valoración de su ingesta habitual.

Los objetivos de la dieta son:

- Mantener los valores de glucemia, tanto en ayunas como posprandiales, lo más cercanos posible a la normalidad, para prevenir las complicaciones tardías asociadas a la diabetes.
- Adaptar sus características a la presencia de valores elevados de colesterol, triglicéridos y tensión arterial.

- Considerar, dentro de lo posible, los gustos y posibles demandas del paciente.
- Educación sanitaria: promover el ejercicio físico y el abandono del hábito tabáquico

La dieta debe:

- Evitar azúcares "de absorción rápida".
- Tener aporte adecuado de alimentos con hidratos de carbono complejos (verduras, productos integrales, etc.). No se aconsejan dietas hipocalóricas con aporte inferior al 40% de hidratos de carbono o inferiores a 1.000 kcal. Estas dietas pueden prescribirse en situaciones puntuales y sólo bajo un estricto control médico.
- Restricción del consumo de grasas, especialmente de origen animal.

■ DIABETES GESTACIONAL

El tratamiento de una paciente con diabetes gestacional se basa siempre en la alimentación, en la realización de ejercicio físico leve-moderado y en la monitorización ambulatoria de la glucosa capilar. Si no se alcanzan los objetivos de control deseados, puede ser necesaria la utilización de insulina. La terapia nutricional de la mujer con diabetes gestacional constituye un aspecto fundamental para el correcto control de la diabetes y para el normal desarrollo de la gestación.

Los objetivos de control que se pretenden conseguir son:

- Aportar la energía y nutrientes necesarios para cubrir los requerimientos nutricionales del feto y de la mujer gestante.
- Conseguir y mantener el peso adecuado para cada momento de la gestación, semejante al de la mujer embarazada no diabética.
- Alcanzar y mantener el control glucémico considerado óptimo en el embarazo para evitar complicaciones fetales (macrosomía, peso bajo para edad gestacional, hipoglucemia en el recién nacido) y/o complicaciones maternas (eclampsia, obesidad, etc.).

- Evitar situaciones de hiperglucemia posprandial o de hipoglucemia aislada y la producción de cuerpos cetónicos.
- Conseguir que el embarazo se desarrolle con normalidad, semejante al de la mujer sin diabetes gestacional.
- Elaborar un plan de alimentación atractivo, variado y equilibrado, adaptado a las características de cada paciente.
- Ampliar los conocimientos sobre nutrición y educación para la salud de la paciente y su familia.

■ DIABETES MODY

Existe un subgrupo específico de pacientes con diabetes no insulino dependiente que se adscriben a la denominada "diabetes tipo MODY" o "diabetes de la madurez" de comienzo juvenil. Se define como una diabetes diagnosticada antes de los 25 años de edad y tratada durante más de 5 años sin insulina, en pacientes sin ca-

racterísticas inmunológicas de diabetes tipo 1 ni enfermedades genéticas asociadas a diabetes no insulino dependiente. Se transmite de forma autonómica dominante y la secreción de insulina es, generalmente, subnormal pero responde marcadamente al estímulo con sulfonilureas. Como no existe ningún test que identifique de forma inequívoca a la diabetes tipo MODY, excepto el diagnóstico genético, la decisión terapéutica es difícil cuando se trata de un diabético joven, de diagnóstico reciente, con normopeso y sin las indicaciones convencionales para el tratamiento inmediato con insulina.

Como estadísticamente la mayoría serán diabetes tipo 1, se comenzará con insulino terapia excepto en el caso de que presente una importante historia familiar de MODY (tres generaciones). Si los pacientes con MODY son tratados con insulina se controlan fácilmente con pequeñas dosis que pueden suspenderse precozmente. El tratamiento definitivo se basa en la dieta y, si es necesario, antidiabéticos orales del tipo de las sulfonilureas.

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Como se ha podido observar a lo largo del capítulo el tratamiento nutricional es clave en el control de la diabetes por su cotidianeidad y complejidad. En este sentido, el nutricionista debe conocer qué tipo de tratamiento farmacológico (¿qué toma?, ¿cuándo?) y sus interacciones sigue el paciente, para ayudar a planificar una dieta de acuerdo con los objetivos generales de una dieta para una persona con diabetes:

1. Ser nutricionalmente correcta (equilibrada), lo que comporta:
 - a. Aportar la energía suficiente para mantener el peso y la estructura corporal adecuada, permitir el crecimiento y el desarrollo óptimos en los diferentes grupos etarios.
 - b. Contener los macronutrientes y los micronutrientes indispensables para el funcionamiento celular.
2. Contribuir a normalizar el control metabólico, lo que incluye:
 - a. Unas concentraciones de glucemia a lo largo del día y una concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c) con arreglo a los criterios de control bueno u óptimo
 - b. Un perfil lipídico lo más cercano a las recomendaciones para la prevención de enfermedad cardiovascular.
 - c. Una presión arterial a lo largo del día dentro de valores óptimos (< 130/80).
3. Contribuir a mejorar el curso de las complicaciones diabéticas y otras enfermedades coexistentes, si existieran, como hepatopatía, insuficiencia pancreática, enfermedad celíaca, etcétera.
4. Adaptarse a las posibilidades económicas de los pacientes y sus gustos, así como a sus preferencias culturales para mantener la función placentera de comer.
5. Adaptarse al tratamiento farmacológico: antidiabéticos orales, insulina u otros, tipo y esquema de administración.

CASOS PRÁCTICOS



Caso 1

Paciente varón de 53 años de edad, talla 172 cm, peso 86 kg, afecto de DM2 diagnosticado hace un año, dislipémico y exfumador. Sigue tratamiento con dieta de 1.500 kcal, metformina 850 0-0-1 y glibenclamida 5 1-1-1, y simvastatina 20 0-0-1. Desde el diagnóstico de DM2 sigue la dieta correctamente y en un año ha perdido 8 kg. Hace un mes ha iniciado deporte (bicicleta durante 1 hora, 3 veces por semana). Refiere que algunas veces, al terminar de hacer deporte, presenta sudoración, debilidad y temblor en manos.

1. Ante estos síntomas, hay que sospechar:
 - a) Descompensación hiperglucémica.
 - b) Cetosis.
 - c) Agotamiento físico.
 - d) Hipoglucemia.
 - e) Todo lo anterior.
2. Ante estos síntomas, ¿qué le aconsejaría al paciente?
 - a) Beber abundante agua.
 - b) Descansar y esperar que los síntomas cedan por sí solos.
 - c) Tomar una bebida azucarada.
 - d) Determinar la TA.
 - e) Nada de lo anterior.
3. Para evitar que se vuelvan a repetir estos síntomas, ¿qué le aconsejaría al paciente previa consulta con su médico?
 - a) Disminuir la actividad física.
 - b) Aumentar la medicación de la DM.
 - c) Disminuir la medicación de la DM.
 - d) Aumentar el aporte calórico de la dieta.
 - e) Disminuir el aporte calórico de la dieta.
4. En caso de que el médico aconseje modificar la medicación de la DM, ¿cuál de los fármacos cree más indicado modificar?
 - a) Disminuir la glibenclamida.
 - b) Disminuir la metformina.
 - c) Disminuir la glibenclamida y la metformina.
 - d) Aumentar la metformina.
 - e) Aumentar la glibenclamida.

Respuestas correctas: 1.d), 2.c), 3.c), 4.a).

Caso 2

Paciente de 19 años, afecto de DM1 de 5 años de evolución, en tratamiento con insulina con pauta intensiva (Lantus Solostar 0-0-0-22 y Novorapid Flexpen 4/10-6/12-4/10). No presenta otras patologías ni hábitos tóxicos.

En el control de glucemia antes de la comida presenta una glucemia de 390 con cetonuria ++. Presenta buen estado general excepto discreta molestia abdominal.

1. ¿Cuál puede ser el motivo de la descompensación cetósica?
 - a) Transgresión dietética en el desayuno.
 - b) Olvido de la administración de la insulina en el desayuno.
 - c) Proceso infeccioso intercurrente.

- d) Ninguna de las anteriores.
- e) Todas las anteriores.
- 2. ¿Qué pautas aconseja seguir?
 - a) Administrarse insulina rápida según su pauta, con suplementos, hasta negativizar la cetonuria.
 - b) Incrementar el ejercicio físico.
 - c) Limitar la ingesta de líquidos para evitar la poliuria.
 - d) Suspender la insulina rápida y mantener la insulina lenta.
 - e) Acudir urgentemente al hospital.
- 3. Si tolera bien la ingesta oral, las glucemias van mejorando, presentando ahora glucemia 180 pero persiste cetonuria leve +/-, ¿qué pautas dietéticas le aconsejaría en este momento? Señalar la respuesta falsa:
 - a) Dieta absoluta.
 - b) Dieta con aporte de hidratos de carbono pero evitando grasas.
 - c) Preferentemente alimentos líquidos.
 - d) Ingesta en pequeñas cantidades.
 - e) Evitar ingesta de alcohol.

Respuestas correctas: 1.e), 2.a), 3.a).

Caso 3

Paciente de 69 años afecto de DM2 en tratamiento con metformina 850 mg 0-0-1, glibenclamida 5 mg 1-1-1 y sitagliptina 100 mg 1-0-0. Hoy por la mañana ha acudido al hospital para realizarse una exploración que requiere estar en ayunas. El paciente no ha desayunado pero se ha tomado la medicación habitual.

- 1. Estando en la sala de espera para realizarse la exploración presenta síntomas de hipoglucemia y la enfermera le determina la glucemia capilar, que es de 50 mg/dL. Ante esta situación, ¿qué cree aconsejable hacer?
 - a) Controlar la cetonuria o la cetonemia.
 - b) Administrar insulina rápida y realizar controles cada hora.
 - c) Dar una bebida azucarada y repetir la glucemia en 5-10 minutos.
 - d) Administrar suero glucosado por vía ev.
 - e) Esperar evolución espontánea.
- 2. ¿A qué cree que puede deberse la hipoglucemia?
 - a) A la situación de estrés por la exploración que deben realizarle.
 - b) A la toma de la metformina la noche anterior.
 - c) A la toma de la glibenclamida sin haber desayunado.
 - d) A la toma de la sitagliptina sin haber desayunado.
 - e) A todas las anteriores.
- 3. Llega a su casa antes de la comida y presenta una glucemia de 212 mg/dL. ¿Qué le aconsejaría?
 - a) Que no coma porque está hiperglucémico.
 - b) Que coma y se tome el doble de la medicación habitual.
 - c) Que coma y se tome su medicación habitual.
 - d) Que se determine la cetonuria.
 - e) Nada de lo anterior.

Respuestas correctas: 1.d), 2.c), 3.c).

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. Referente a la DM2, señalar la respuesta falsa:
- ☐ a Su prevalencia va en aumento.
 - ☐ b Es más frecuente en obesos.
 - ☐ c Nunca debe tratarse con insulina.
 - ☐ d Se suele asociar a otros factores de riesgo cardiovasculares.
2. En relación a la DM1, señalar la respuesta correcta:
- ☐ a Siempre requiere tratamiento con insulina.
 - ☐ b Tiene una gran carga hereditaria.
 - ☐ c Nunca aparece en personas mayores de 40 años.
 - ☐ d Todas las anteriores.
3. De los siguientes fármacos para la DM2, ¿cuál tiene más riesgo de producir hipoglucemias?
- ☐ a La metformina.
 - ☐ b La rosiglitazona.
 - ☐ c La vildagliptina.
 - ☐ d La glibenclamida.
4. Cuando un DM1, con normopeso, debe realizar una actividad física intensa, ¿qué opciones son válidas para evitar una hipoglucemia?
- ☐ a Incrementar el aporte de hidratos de carbono de la dieta.
 - ☐ b Disminuir la dosis de insulina.
 - ☐ c Evitar pincharse la insulina en la zona de mayor actividad muscular.
 - ☐ d Todas las anteriores.
5. Referente a la DM2, señalar la respuesta falsa:
- ☐ a A veces se diagnostica cuando ya existen complicaciones tardías.
 - ☐ b Cuando se trata con insulina ya no se llama DM2.
 - ☐ c A veces requiere tratamiento con múltiples fármacos.
 - ☐ d Suele existir resistencia a la insulina y deficiencia de secreción de insulina en grado variable.
6. Referente a la DM1, señalar la respuesta falsa:
- ☐ a Nunca aparece en personas obesas.
 - ☐ b Suele ser de causa autoinmune.
 - ☐ c Puede asociarse a enfermedad celíaca u otras enfermedades autoinmunes.
 - ☐ d La dieta no suele ser hipocalórica.
7. De los siguientes fármacos o enfermedades, ¿cuál puede ser motivo de descompensación hiperglucémica?
- ☐ a Hipertiroidismo.
 - ☐ b Infecciones.
 - ☐ c Glucocorticoides.
 - ☐ d Todos los anteriores.
8. ¿Cuál de los siguientes fármacos puede facilitar la pérdida de peso?
- ☐ a Las glitazonas o tiazolidinedionas.
 - ☐ b Las sulfonilureas.
 - ☐ c Los análogos de la GLP-1.
 - ☐ d La insulina.

BIBLIOGRAFÍA

- Alfaro J, Simal Antón A, Botella F. Tratamiento de la diabetes mellitus. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; 24: 33-43.
- Avances en Diabetología, vol. 25, núm 4. Julio-agosto, 2009.
- Avances en Diabetología, vol. 22 núm 22. Abril-junio, 2006.
- Del Olmo González E, Carrillo Pérez M, Aguilera Gumpert S. Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 1-18.
- De Pablos PL, Picó A. *Endocrinología y Nutrición*, vol. 53, monográfico 2. Octubre, 2006.
- Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352 (2): 174-183.
- Lloberas G. *Diabetes, Monografías médicas*. Ed Doyma.
- Merino JF, Pallardo LF. *Endocrinología y Nutrición*, vol. 54, monográfico 3. Septiembre, 2007.
- Roura Olmeda P, Mata Cases, M, Cano Pérez JF. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Aten Primaria* 2005; 35: 229-232.

- Segovia PR, Ferrer-García JC, Merino-Torres JF, María T, Penalba MT, Raquel Albalat GR, Piñón-Selles F. *Endocrinol Nutr* 2010; 57: 140-6.
- Serrano Ríos M, Payà C, Gutiérrez-Fuentes JA. *Endocrinología y Nutrición*, vol. 56, monográfico 4. Diciembre, 2009.
- Siebenhofer A, et al. Análogos de insulina de acción

rápida versus insulina humana corriente en pacientes con diabetes mellitus (Revisión Cochrane traducida). En "La Biblioteca Cochrane Plus". 2007, Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2 Chichester: John Wiley).

Farmacología de los corticoides

M. Duran Hortolà
C. Mestres Miralles

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los diferentes grupos de corticosteroides existentes para tratamiento farmacológico.
- Comprender la fisiología, usos clínicos y efectos adversos más habituales de los glucocorticoides.
- Saber qué aspectos debe tener en cuenta el nutricionista en su actuación profesional ante un paciente que consume corticoides.

■ INTRODUCCIÓN

El control de la función endocrina se puede conseguir con la utilización de fármacos. Dada su importancia en las patologías relacionadas con la nutrición, hemos dedicado tres capítulos del libro. El correspondiente a la diabetes mellitus visto en el capítulo anterior, el de las patologías de la glándula tiroides y control de la ovulación, capítulo siguiente, y el de los corticoides que vamos a desarrollar a continuación. En estos grupos farmacológicos encontraremos fármacos que se utilicen como terapéutica:

- **Potenciadora** de efectos de los glucocorticoides endógenos, como es el caso de la administración de **glucocorticoides** para tratar la respuesta inflamatoria.
- **Sustituiva** para compensar deficiencias hormonales del organismo, como sucede con la **insulina** en la diabetes mellitus (visto en el capítulo anterior).

- **Reductora/inhibidora** de la hiperactividad endógena como sucede con los **fármacos antitiroideos** en el hipertiroidismo (próximo capítulo).
- **Reguladora** de la función endocrina normal para conseguir un efecto deseado, como sucede con los **anticonceptivos orales** en la inhibición de la ovulación (próximo capítulo).

A continuación vamos a revisar los aspectos básicos de la función endocrina y por otro lado profundizaremos en aquellos aspectos más directamente implicados con los procesos de nutrición/alimentación. Nos centraremos en el grupo de los glucocorticoides por su especial relevancia clínica en el ámbito de la Nutrición.

■ GENERALIDADES

El control del sistema endocrino viene regulado por el hipotálamo y la glándula pituitaria, dos estructuras fisiológicamente relacionadas (Figura 10-1), el control es del tipo *feedback*.

En la tabla 10-1 se puede ver la relación existente entre las hormonas, sus factores de liberación y efectos correspondientes.

■ CLASIFICACIÓN DE LOS CORTICOIDES

Los nutricionistas/dietistas tratarán a menudo con pacientes que reciban adrenocorticoides para regular el equilibrio hormonal necesario.

Las hormonas esteroides producidas por el córtex adrenal (glándulas suprarrenales), se denominan adrenocorticoesteroides y ejercen fun-

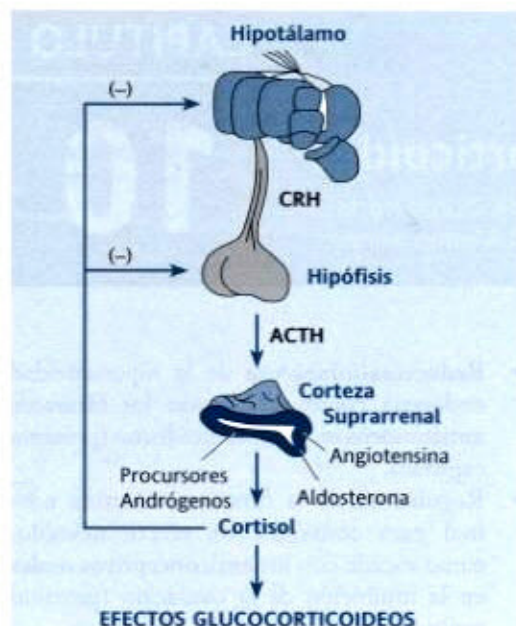


FIGURA 10-1. Representación esquemática del control hormonal. ACTH: corticotropina; CRH: hormona liberadora de corticotropina.

TABLA 10-1. Relación existente entre las hormonas del hipotálamo y la hipófisis

Hormonas hipotalámicas y factores de liberación	Efecto
CRH	↑ ACTH
Hormonas hipofisarias	Efecto principal
ACTH	↑ Síntesis adrenal de corticoides (cortisol)

ACTH: corticotropina; CRH: hormona liberadora de corticotropina.

ciones fisiológicas importantes. Los dos grupos más significativos son los mineralcorticoides y los glucocorticoides (el más importante en el organismo es el cortisol) (Figura 10-2).

Pequeñas cantidades de otros esteroides como las **hormonas sexuales** (andrógenos, estrógenos y progestágenos) también son producidas en el córtex adrenal. Todas ellas son moléculas derivadas de la estructura química del colesterol, que juega un papel importante en la estructura de la bicapa lipídica (Figura 10-3).

Los **glucocorticoides** endógenos (cortisol, corticoesterona) que están relacionados con el control del metabolismo de la glucosa y la capacidad de gestión del estrés, tienen sin embargo también otras funciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. Los **mineralcorticoides**, como la aldosterona, están implicados en el balance electrolítico del organismo. En el desarrollo que sigue a continuación hablaremos de dosis fisiológica cuando se sustituya una deficiencia endógena normal. En cambio, nos referiremos a dosis farmacológica cuando las cantidades utilizadas sean más grandes.

Los mineralcorticoides, como la aldosterona, tienen la función de regular la retención de Na^+ y H_2O a nivel de riñón y por tanto afectan a la presión sanguínea. Desde un punto de vista, este grupo está relacionado con pacientes con problemas de tensión arterial, de todas formas siempre debe de haber un diagnóstico clínico diferencial realizado por un médico para confirmar si la causa de la hipertensión/hipotensión tiene base hormonal o no.

Características farmacológicas de los glucocorticoides

Vamos a centrar el desarrollo de este capítulo en los denominados glucocorticoides, aunque se pueden utilizar también otras expresiones sinónimas, como glucocorticoesteroides, corticoides y corticoesteroides. Los corticoides sintéticos, es decir los medicamentos, tienen las mismas acciones que los glucocorticoides naturales que se encuentran en el organismo. Se han convertido en fármacos importantes para el tratamiento de

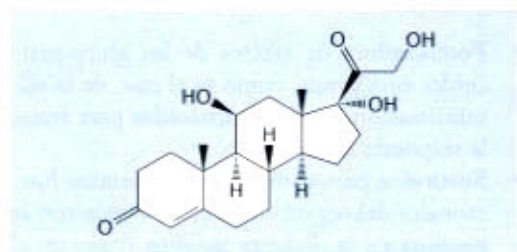


FIGURA 10-2. Estructura química del cortisol.

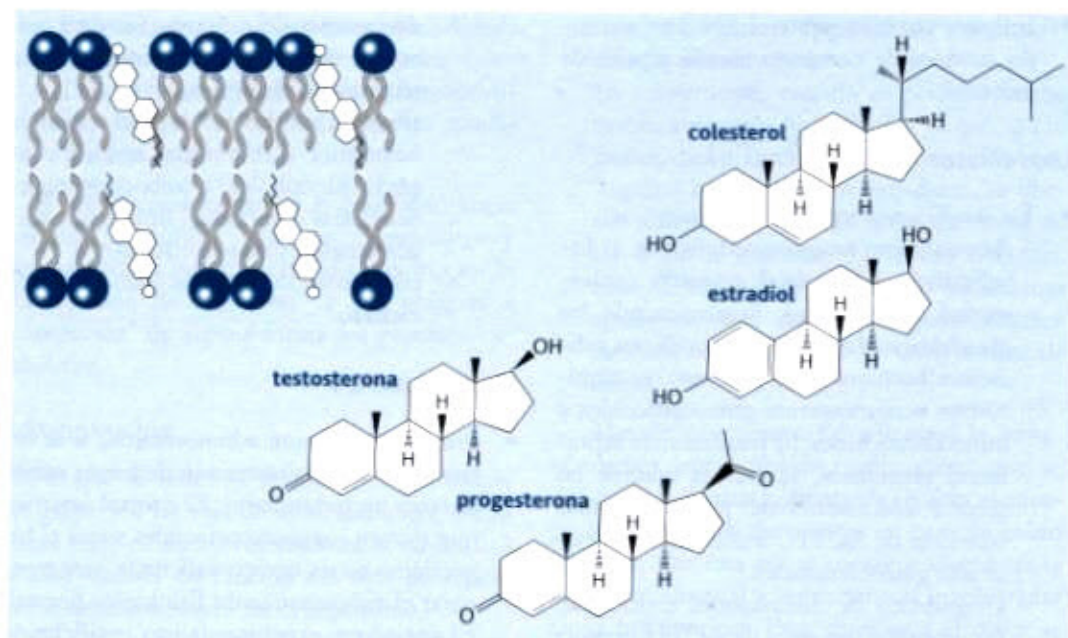


FIGURA 10-3. Estructuras químicas de diferentes hormonas relacionadas con el colesterol.

muchas enfermedades inflamatorias y alérgicas. Aunque son medicamentos muy útiles, tienen en contrapartida ciertos efectos secundarios, sobre todo cuando se utilizan a dosis altas y durante periodos de tiempo prolongados. Los corticoides se pueden obtener de las glándulas suprarrenales de los animales, pero habitualmente son sintetizados en los laboratorios. Las modificaciones posteriores de estas estructuras químicas ha dado lugar a una gran variedad de corticoides sintéticos con características farmacológicas diferentes que pueden ser administrados por diferentes vías: oral, intravenosa e intraarticular. Existen además preparados con corticoides en aerosoles y en pomadas.

Fisiología de los glucocorticoides

El principal glucocorticoide sintetizado en el ser humano es el cortisol. La síntesis del cortisol está controlada por las hormonas específicas citadas anteriormente CRH y ACTH (Tabla 10-1), es un ejemplo típico de un control de *feedback* negativo. En condiciones normales el cortisol consigue sus niveles plasmáticos más

elevados en el organismo aproximadamente cada día hacia las 8 de la mañana, tiene pues un **ciclo circadiano**. Las funciones del cortisol son:

- Regulan el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas. Provocan la síntesis de glucógeno en el hígado y regulan la salida de glucosa hacia la sangre. Estos aspectos, que pueden parecer contradictorios, se consiguen por catabolización de las grasas, proteínas, y salida de glucosa de las células hepáticas acompañada de inhibición de la captación de la glucosa circulante de las células musculares y los adipocitos. También influyen en el metabolismo del calcio.
- Poseen efectos antiinflamatorios. Son potentes antiinflamatorios, atenúan el calor, eritema, hinchazón y reblandecimiento de la zona.
- Son inmunosupresores, es decir inhiben las reacciones de hipersensibilidad, especialmente las alergias.
- Influyen sobre la función renal potenciando la reabsorción de sodio y agua impidiendo la excreción de agua del organismo.

- Influyen también sobre el SNC provocando cambios de comportamiento y psicológicos.

Usos clínicos

- En condiciones endocrinas (fisiológicas):
 - Actúan como terapia sustitutiva en a) Insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), ocurre cuando las glándulas suprarrenales no producen suficientes hormonas. En este caso, se administran conjuntamente glucocorticoides y mineralcorticoides. b) Insuficiencia suprarrenal secundaria, la corteza adrenal no secreta adecuadamente por inadecuada secreción de ACTH. Suelen administrarse sólo glucocorticoides.
 - Diagnóstico de disfunciones endocrinas. La supresión indirecta de ACTH permite discernir el desequilibrio hormonal existente.
- En condiciones no endocrinas (farmacológicas), existe patología de base a tratar. Se utilizan como:
 - Antiinflamatorios esteroideos, habitualmente se les suele denominar por el acrónimo AIE (su estructura es la de un esteroide, en contraposición a los AINE), para:
 - reacciones alérgicas (choque anafiláctico, fiebre del heno, inducidas por fármacos);
 - patologías dérmicas (dermatitis, queroides, pénfigo, soriasis, micosis fungoides);
 - alteraciones digestivas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa);
 - alteraciones articulares no reumáticas (bursitis, tenosinovitis);
 - problemas oculares (corioretinitis, conjuntivitis, queratitis);
 - problemas respiratorios (asma bronquial, EPOC);
 - problemas reumáticos (espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, osteoartritis).
 - Inmunosupresores, para:

- alteraciones del colágeno (carditis reumática aguda, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico);
- alteraciones hematológicas (anemia hemolítica autoinmune, anemia congénita hipoplásica, trombocitopenia);
- neoplasias (leucemia, linfomas, pólipos nasales, tumores císticos);
- trasplantes de órganos para evitar su rechazo.

Efectos adversos

- Provocan supresión adrenocortical, si se interrumpe su administración de forma súbita durante un tratamiento. El control negativo que ejercen los glucocorticoides sobre el hipotálamo no da tiempo suficiente para regenerar el funcionamiento fisiológico normal. El organismo experimenta una insuficiencia adrenal aguda. Por este motivo los corticoides deben retirarse de forma gradual, reduciendo las dosis poco a poco.
- Síndrome de Cushing inducido por glucocorticoides, caracterizado por facies en luna llena, depósito de grasas en la parte alta de la espalda, debilidad en la musculatura de las extremidades, hipertensión, osteoporosis, hirsutismo.
- Existe también evidencia que provocan úlcera péptica en uso prolongado por degradación de las proteínas de soporte en la pared del estómago.
- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones basado en su efecto inmunosupresor.
- Pueden provocar glaucoma en uso prolongado y también cambios de comportamiento.
- Desde la perspectiva nutricional, tienen marcados **efectos catabólicos** que se deberán tener en cuenta en el plan de actuación del nutricionista:
 - Provocan aumento de glucosa en sangre (efecto diabético), pérdida de iones K^+ y Ca^{2+} .
 - Provocan degeneración y facilidad de rotura de tendones y ligamentos al causar debilidad de los mismos. El efecto cata-

bólico sobre los músculos (debilidad) también tiene lugar en otros tejidos.

- Descalcificación de los huesos, osteoporosis, después de administraciones continuadas.

Estos últimos aspectos, la fragilidad tanto muscular como de tendones, ligamentos y huesos, tendrá una especial importancia en la planificación de las dietas ya que obligará a "compensar" de alguna forma los procesos catabólicos.

Administración

Por lo que se refiere a los diferentes fármacos del grupo y a las vías de administración, como puede verse de forma resumida en la tabla 10-2 es muy variada en función del tipo de acción que se desee conseguir en el organismo.

En su administración hay que tener en cuenta diversas consideraciones:

- Cuando se administren durante más de una semana se han de retirar de manera progresiva para evitar la aparición de una insuficiencia adrenal aguda.

Es conveniente, cuando es posible, que se tomen a primera hora del día, ya que, como hemos dicho antes, los corticosteroides endógenos tienen un ciclo circadiano, se liberan a la sangre cada 24 horas alrededor de las 8 de la mañana. De todas maneras, siempre hay que diferenciar un tratamiento agudo de uno más prolongado. Existen también combinaciones de dosis a días alternos.

Merece un comentario adicional la administración intraarticular (infiltración) que se aplica en la artritis reumatoide, si ésta es incapacitante, o a los deportistas en caso de lesión articular. Por esta vía se consigue disminuir la irrigación sinovial y las sustancias involucradas en la inflamación. Para disminuir el dolor se suelen administrar conjuntamente con un anestésico local. El efecto tarda de 1 a 2 días, con el anestésico se favorece la disminución del dolor.

TABLA 10-2. Ejemplos de glucocorticoides y sus vías de administración más frecuentes

Genérico	Tipo de preparación					
	Sistémica	Tópica	Inhalatoria	Oftálmica	Ótica	Nasal
Beclometasona		+	+			+
Betametasona	+	+		+	+	
Budesonida			+			+
Cortisona	+					
Dexametasona	+	+	+	+	+	+
Fluocinolona		+				
Hidrocortisona	+	+		+		
Prednisona	+					
Triamcinolona	+	+	+			+



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

El nutricionista deberá distinguir dos situaciones diferentes, el caso de una persona en tratamiento dietético-nutricional al que en un momento dado por cuestiones patológicas se le incorpora un tratamiento con corticoides, del de una persona que está tomando corticoides y que acude *de novo* a la consulta del dietista-nutricionista.

En ambas situaciones, el nutricionista debe conocer qué corticoide toma el paciente, por qué lo toma, a qué dosis, y cuándo lo toma. A partir de esta información y conociendo el motivo del tratamiento dietético nutricional se podrá planificar adecuadamente la dieta.

Los corticoides se utilizan tanto para tratamientos sistémicos (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso), como para localizados en lesiones musculoesqueléticas como bursitis aguda, tenosinovitis en tratamientos cortos.

El aspecto más importante que debe tener en cuenta el nutricionista son sus propiedades catabólicas sobre los tejidos, que pueden provocar la activación de las vías de degradación, como hemos visto antes, efecto diabetógeno (es decir, glucemias más elevadas de lo normal), retención de líquidos que pueden provocar hipertensión y aumento de roturas en músculos, huesos, piel y otras estructura de colágeno. Estos efectos negativos pueden verse favorecidos por otros factores como la inactividad, nutrición desequilibrada y los efectos de la edad. Por ejemplo, no debe sorprender el riesgo aumentado de rotura ósea por ejemplo en una mujer mayor, sedentaria con artritis reumatoide, tratada farmacológicamente con corticoides.

El nutricionista deberá intentar atenuar los efectos anteriores intentando contrarrestar los efectos catabólicos, por tanto reduciendo la ingesta de hidratos de carbono y favoreciendo el efecto anabólico para compensar la degradación que provocan los corticoides, dieta rica en proteínas, potasio y calcio.

- Ingerir diariamente alimentos con proteínas: huevos, leche, productos lácticos, carne, pescado, pollo, etcétera.
- Ingerir alimentos que contengan calcio: leche, productos lácteos, verdura, col, brócoli, vegetales de hoja (acelgas, espinacas, lechuga), alimentos enriquecidos en calcio. Mejor si se ingiere con alimentos ácidos o vitamina C.
- Incorporar diariamente alimentos con potasio: plátanos, albaricoques, guisantes, patatas al horno, tomates, zumos de vegetales.
- Para reducir la retención de líquidos, evitar alimentos con elevado contenido en sal como: beicon, sopas de sobre, patatas chips, comidas congeladas, jamón, ahumados de carne o pescado.

Hay que tener en cuenta también la patología de fondo del paciente, antes de planificar la dieta con él, así por ejemplo los enfermos de lupus, no es conveniente una dieta rica en proteínas dado que tienen la función renal comprometida.

En relación a los hábitos de vida en general las actividades que promuevan la movilidad y deambulación serán beneficiosas. Hay que evitar las cargas excesivas que puedan lesionar las estructuras musculoesqueléticas.



CASO PRÁCTICO

Llega a la consulta del nutricionista un paciente obeso con lupus eritematoso sistémico que sigue tratamiento con glucocorticoides.

¿Qué aspectos debe tener en cuenta el nutricionista?

La patología puede generar riesgos al paciente a nivel óseo (osteoporosis), cardíaco y renal. Un estilo de vida saludable reduce la posible complicación de estos problemas potenciales. Cuando se toman corticoides una dieta saludable es particularmente importante, esta medicación puede incrementar el apetito y el aumento de peso. En general, una buena dieta puede ser baja en grasas, baja

en sodio, baja en hidratos de carbono refinados y alta en fibra. Hay que recordar que en este caso, una dieta alta en proteínas sobrecarga los riñones y ello no es conveniente.

¿Qué debe contener una dieta equilibrada en este caso?

- Aporte de calcio. Es importante porque los corticoides interfieren en la absorción del calcio y pueden agravar la osteoporosis. Ver los efectos adversos descritos anteriormente. Hay que valorar también los problemas renales (calcificaciones, etc.).
- Aporte de hierro. Mejor si se ingiere con alimentos ácidos o vitamina C. Alimentos: carnes en general, hígado, judías, ciruelas, albaricoques, guisantes. No ingerir conjuntamente Ca y Fe dado que se interfieren y se reduce la absorción de hierro.
- Se deben ingerir alimentos ricos en vitamina C (tomates, brócoli, naranjas, cítricos, fresas, coliflor, lechuga, etc.).
- Se deben ingerir alimentos ricos en vitamina B₆ (cereales, pan, pescado, pollo, plátanos, nueces, espinacas, etc.).
- Se deben ingerir alimentos ricos en vitamina D (huevos, aceites de pescado, etc.).
- Para reducir el riesgo cardíaco se debe planificar una dieta baja en grasas saturadas y colesterol. Se deben eliminar las grasas "trans". También salsa de tomate que tiene niveles altos de licopeno.
- Alimentos y suplementos a **evitar**. Pueden agravar los síntomas del lupus: alfalfa o suplementos que contengan alfalfa, echinacea, productos de soja.

Se debe controlar al usuario con controles de peso semanales para valorar si la dieta se está realizando de forma conveniente. Se debe instruir al paciente en el cálculo de porciones.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. La acción de la cortisona en el organismo viene caracterizada por:

- ☐ a) Producir hiperglucemia.
- ☐ b) Disminuir la gluconeogénesis.
- ☐ c) Potenciar la utilización periférica de la glucosa.
- ☐ d) Efecto insulínico.

2. Cuando un paciente recibe tratamiento con corticoides:

- ☐ a) Puede presentar úlcera péptica.
- ☐ b) Tendrá mucha diuresis.
- ☐ c) Aumenta la resistencia a la fractura.
- ☐ d) Ninguna de las anteriores.

3. Los glucocorticoides NO deben de utilizarse en el tratamiento de:

- ☐ a) Inflamaciones agudas.
- ☐ b) Trasplantes de órganos.
- ☐ c) Infecciones virales.
- ☐ d) Artritis reumatoide.

4. En la terapia con glucocorticoides hay que tener en cuenta las siguientes observaciones *excepto* una:

- ☐ a) Indicarle al paciente que debe aumentar la ingesta de agua hasta 1,5 L/día.
- ☐ b) Observar la aparición de síntomas de irritación gastrointestinal.
- ☐ c) Vigilar la glucemia, especialmente en los diabéticos.
- ☐ d) Vigilar la aparición de hipertensión y edemas.

BIBLIOGRAFÍA

Grahame-Smith, DG. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford university; 2002.

Lullman. Farmacología: Texto y atlas (6.ª ed.). Madrid: Médica Panamericana; 2010.

Mosquera JM, Galdós P. Farmacología clínica para en-

fermeria (4.^a ed.). Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 2005.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. Elsevier; 2008.

Roach, SS. Pharmacology for health professionals. Lippincott-Williams and Wilkins; 2005.

Velázquez. Farmacología Básica y Clínica (17.^a ed.). Buenos Aires. Madrid: Medica Panamericana; 2005.

Otros fármacos del sistema endocrino: tiroideos y antitiroideos. Anticonceptivos

C. Mestres Miralles • M. Anguera Salvatella

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los principales tratamientos de las enfermedades del tiroides
- Conocer el mecanismo de acción y preparados anticonceptivos.
- Conocer los efectos sobre el tiroides y los tratamientos de algunos alimentos.
- Conocer los déficits nutricionales y efectos sobre el peso, producidos por los anticonceptivos.

■ TIROIDEOS Y ANTITIROIDES

Introducción

La glándula tiroidea es la responsable de la secreción de tres hormonas esenciales para la regulación del metabolismo: tiroxina (T_4), triyodotironina (T_3) y calcitonina. T_3 y T_4 se producen en el tiroides a partir de la iodación y unión al aminoácido tirosina. El yodo necesario para esta reacción se obtiene de la dieta, precisándose 1 mg de yodo semanalmente. Después de su síntesis las dos hormonas son almacenadas en forma de complejo con tiroglobulina, en los folículos de la glándula tiroidea llamado coloide. Cuando es necesario el complejo de tiroglobulina se rompe enzimáticamente liberando las dos hormonas a la circulación sanguínea. Este proceso es estimulado por la hormona estimuladora del tiroides (TSH), también llamada tirotrópica, que se libera desde la glándula pituitaria cuando los niveles de T_3 y T_4 son bajos.

Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos, son esenciales

para el crecimiento, control de la temperatura corporal y diversos efectos endocrinos, cardiovasculares y neurológicos.

Hipotiroidismo

Existen tres tipos de hipotiroidismo:

- **Hipotiroidismo primario:** debido a anomalías de la glándula tiroidea, y ésta por tanto no es capaz de liberar, almacenar o producir correctamente las hormonas tiroideas. Es el más común de los tipos de hipotiroidismo.
- **Hipotiroidismo secundario:** debido a una reducción a nivel de la glándula pituitaria de secreción de TSH.
- **Hipotiroidismo terciario:** existe una reducción en la secreción de TSH, debido a un problema a nivel hipotalámico.

Fármacos tiroideos

Los tres tipos de hipotiroidismo se pueden tratar a través de un reemplazamiento de hormona tiroidea. El tratamiento más utilizado es con levotiroxina preparado sintético de T_4 . Actúa del mismo modo que las hormonas tiroideas endógenas. Este preparado sintético ha ido sustituyendo otros preparados naturales que se obtenían de animales, debido a sus ventajas en cuanto a pureza, haciendo más predecibles sus efectos.

Dosificación

- Adultos. Vía oral: 25-300 $\mu\text{g}/\text{día}$ (las dosis más habituales son de 25-200 $\mu\text{g}/\text{día}$).

- **Pediatría.** Vía oral: niños 0-12 años: 25-200 µg/día.

Reacciones adversas

Generalmente están relacionadas con un exceso de dosis:

- **Cardiovascular:** taquicardia, arritmias, angina, paro cardíaco.
- **Sistema nervioso central:** insomnio, cefalea, temblores, ansiedad.
- **Sistema gastrointestinal:** náuseas y vómitos, diarrea.
- **Otros:** irregularidades menstruales, fiebre, sudoración.

Hipertiroidismo

Un exceso de producción de hormonas tiroideas puede estar causado por diferentes enfermedades o fármacos, siendo la enfermedad de Graves la forma más habitual de hipertiroidismo. El exceso de producción de hormonas tiroideas produce aumento en el metabolismo, con síntomas que incluyen: diarrea, incremento del apetito, fatiga, irritabilidad, nerviosismo, insomnio, alteraciones de la menstruación, debilidad muscular.

Fármacos antitiroideos

En el tratamiento del hipotiroidismo se utilizan fármacos antitiroideos, yodo e isótopos radioactivos para tratar la causa de la enfermedad y otros fármacos como los betabloqueantes para tratar los síntomas. En este capítulo nos centraremos en hablar de los fármacos antitiroideos derivados de la tioamida.

Estos fármacos actúan inhibiendo la incorporación del yodo a la tiroxina, derivándose una inhibición en la formación de T_3 y T_4 . Se utilizan en el tratamiento del hipertiroidismo y para prevenir la liberación de hormonas tiroideas después de la cirugía de tiroides o durante la administración de yodo radiactivo.

Estos fármacos deben evitarse durante el embarazo en la medida de lo posible, dado que están catalogados en la categoría D de posibles efectos teratogénos.

Dosificación

La dosificación depende del fármaco (Tabla 11-1).

Los efectos de estos fármacos empiezan a ser detectables después de 1-2 semanas de tratamiento y son completos a las 4-8 semanas. Cuando el tratamiento es eficaz, debe mantenerse al menos durante 12-24 meses, luego se debe retirar paulatinamente. Si aparecen recaídas, se puede repetir el tratamiento. En los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico o presentan reacciones adversas se prefiere utilizar el tratamiento radioactivo o la cirugía.

Los antitiroideos se toleran mejor si se toman con las comidas. También deben tomarse siempre en el mismo horario para mantener los niveles plasmáticos constantes.

Reacciones adversas

Las más graves son la toxicidad hepática y sobre la médula ósea (agranulocitosis, neutropenia, trombocitopenia).

Los efectos tanto de los fármacos tiroideos, como antitiroideos, tardan unas semanas en ser evidentes.



Asimismo, deben tenerse en cuenta los alimentos que contienen sustancias goitróge-

TABLA 11-1. Fármacos antitiroideos y su dosificación

Fármaco	Dosificación
Carbimazol	Adultos: Vía oral: 10-20 mg/día. Máximo: 30-40 mg Pediatría: Mitad o cuarto de la dosis de adultos
Metimazol Tiamazol	Adultos: Vía oral: 15-60 mg/día Pediatría: 0,2-0,4 mg/kg/día en dos dosis. Máximo: 30 mg/día
Propiltiouracilo	Adultos: Vía oral: 300-900 mg/día Pediatría: 6-10 años: Vía oral: 50-150 mg/día >10 años: Vía oral: 150-300 mg/día

nas, las cuales pueden interferir en la función tiroidea (ver Consideraciones en dietética y nutrición).

■ ANTICONCEPTIVOS

Introducción

Durante el ciclo uterino y ovárico se producen una serie de cambios a causa de los cambios hormonales dirigidos desde el hipotálamo y la hipófisis (Figura 11-1).

Las gonadotropinas, FSH (hormona estimulante de los folículos) y LH (hormona luteinizante), inducen el proceso de maduración de los folículos ováricos. Aproximadamente el día 14 del ciclo ovárico, se produce un incremento en la secreción de LH que da lugar a la expulsión de un ovocito desde el ovario, llamándose este proceso ovulación. Los restos del folículo se convierten en el cuerpo lúteo, que secreta un tipo de hormona llamada progestágeno, siendo la más importante la progesterona. A la par, a medida que ha madurado el folículo, se secretan hormonas sexuales femeninas: estrógenos (estradiol, estrona y estriol).

Los niveles altos de estrógenos y progestágenos en la etapa final del ciclo dan lugar a una inhibición de la producción de FSH y LH. Sin el efecto estimulador de estas hormonas, los niveles de estrógenos y progestágenos también

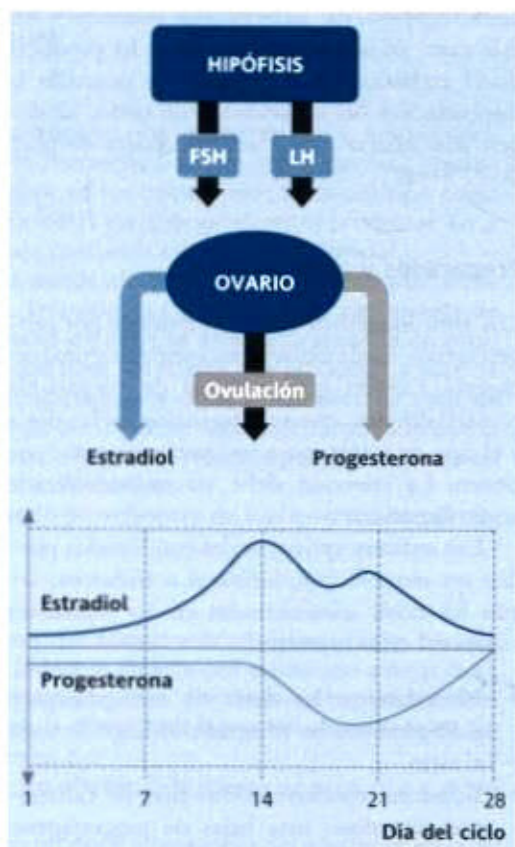


FIGURA 11-1. Ciclos uterino y ovárico.

caen provocando el desprendimiento del endometrio y la hemorragia menstrual.

TABLA 11-2. Alimentos que contienen goitrogenos

Crucíferas

Brócoli
Coles de Bruselas
Col
Coliflor
Mostaza
Nabos

Mijo

Cacahuetes

Melocotones

Rábanos

Soja, productos a base de soja incluido tofu

Espinacas

Fresas

Mecanismo de acción

Los anticonceptivos actúan evitando la ovulación, inhibiendo la liberación de las gonadotropinas y aumentando la viscosidad de la mucosidad uterina. Un efecto derivado es la mejora en la regularidad del ciclo menstrual y la disminución del sangrado menstrual.

Indicaciones

Los anticonceptivos orales se utilizan principalmente para evitar el embarazo. También se utilizan para tratar la endometriosis e hipermenorrea. Ocasionalmente, se utilizan en la

contracepción de emergencia poscoital. En este caso, no son efectivos si ya se ha producido el embarazo (por ejemplo, ha ocurrido la implantación del embrión). Por tanto, se deben administrar como máximo hasta después de 72 horas.

Preparados y administración

Los anticonceptivos están compuestos por progestágenos o combinaciones estrógeno/progestágeno. Existen gran número de preparados comercializados, que se diferencian en las dosis y el tipo de estrógeno o progestágeno que contienen. La selección debe ser individualizada según la paciente.

Los anticonceptivos orales combinados pueden ser monofásicos, bifásicos o trifásicos, según las dosis administradas en las diferentes etapas del ciclo menstrual:

- **Monofásicos:** las dosis de estrógeno/progestágeno son las mismas a lo largo de todo el ciclo.
- **Bifásicos:** contienen dosis fijas de estrógeno, pero dosis más bajas de progestágeno durante los 10 primeros días y mayor dosis hasta el día 21.
- **Trifásicos:** imitan mejor el ciclo natural, contienen tres proporciones diferentes de estrógeno/progestágeno, que se administran secuencialmente hasta el día 21.

La administración comienza el día 5 del ciclo y se prolonga 21 días. Los preparados contienen 28 unidades, de forma que la paciente toma un placebo los últimos 7 días. El uso del placebo está orientado a no perder el hábito de tomar la medicación.

Otros preparados anticonceptivos son los sólo compuestos por progestágenos, que básicamente actúan evitando el embarazo a través de la producción de moco viscoso y espeso en la entrada del útero y también inhibiendo la implantación del embrión.

Existen preparados de liberación lenta. Son igual de eficaces y evitan los fallos por olvido de dosis. Algunas son:

- Progestágenos por vía intramuscular que proporcionan tres meses de protección.
- Progestágeno/estrógeno por vía intramuscular que proporciona un mes de protección.
- Implantes de estrógenos. Se implantan bajo la piel, en la cara interna del brazo.
- Parche transdérmico de progestágeno/estrógeno.
- Anillo vaginal de progestágeno/estrógeno.

Contraindicaciones

Los anticonceptivos están contraindicados en pacientes con historia de eventos tromboembólicos. También están contraindicados en mujeres con tumores estrógeno-dependientes y en el embarazo. Contraindicaciones relativas son la diabetes, hipertensión, edad superior a 35 años, ser fumadora importante, migraña, padecer infecciones urinarias frecuentes, litiasis biliar, depresión y epilepsia.

Reacciones adversas

En la tabla 11-3 se relacionan las principales reacciones adversas.

TABLA 11-3. Reacciones adversas más comunes de los anticonceptivos orales

Cardiovascular	Hipertensión, tromboflebitis, edema, tromboembolismo, infarto de miocardio, embolismo pulmonar
Sistema nervioso central	Cefalea, migraña, depresión, embolia
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, anorexia, pancreatitis, aumento del apetito, aumento de peso, ictericia colestásica
Genitourinario	Amenorrea, erosión vaginal, dismenorrea, sangrado menstrual anormal, cambios mamarios
Osteoarticular	Pérdida de contenido mineral. Aumento del riesgo de fracturas

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Tiroideos y antitiroideos

- Algunos alimentos contienen sustancias llamadas goitrógenas que interfieren con la función tiroidea. Tienen efectos inhibitorios de la producción de hormonas tiroideas, y por tanto su elevado consumo puede dar lugar a hipotiroidismo o interferir en los tratamientos tanto del hipo como del hipertiroidismo. El cocinado parece que produce cierta inactivación de estos productos. En la tabla 11-2 se relacionan los principales alimentos que contienen este tipo de sustancias.
- La ingesta de algas, debido a su contenido de yodo, puede afectar la función tiroidea y los tratamientos farmacológicos de las patologías tiroideas. En Japón, la ingesta de yodo proveniente de esta fuente varía entre 200-20.000 µg/día. El consumo de algas se está popularizando en otros países con la globalización culinaria. También hay que tener en cuenta que productos a base de algas se utilizan como saborizantes en algunas sopas asiáticas y otros preparados. La dosis de yodo proveniente de una ingesta de algas depende de la especie de alga, pero también influye la forma de conservación, métodos de cocción, el ejercicio físico que realiza la persona, la presencia de alimentos goitrógenos en la ingesta y la frecuencia de consumo.
- También se han descrito inesperadas ingestas de yodo provenientes de suplementos de selenio.

Anticonceptivos

- La orientación dietética es importante en las mujeres que tomen anticonceptivos orales durante periodos prolongados. El uso continuado de estos fármacos implica una exposición a bajas dosis de estrógenos, que se ha relacionado con desmineralización ósea. Por tanto, es importante controlar el aporte de calcio, especialmente a través de la dieta. También se ha relacionado el uso continuado de anticonceptivos con déficits de vitamina B₆.
- Otros aspecto muy importantes para el dietista son los efectos de aumento de peso, que pueden controlarse a través de la dieta.
- Igualmente, el dietista debe conocer que se pueden producir alteraciones del efecto de los anticonceptivos orales, durante las dietas de adelgazamiento, que en ocasiones se manifiestan en sangrado durante el ciclo menstrual.

Por lo tanto, en el uso prolongado de anticonceptivos, hay que tener en cuenta los aportes de calcio y vitamina B₆.

CASO PRÁCTICO

Una mujer de 30 años toma anticonceptivos orales para evitar un embarazo. Desde que los toma nota que ha aumentado ligeramente de peso, se siente hinchada y con las piernas pesadas.

Se le recomienda realizar una dieta equilibrada con un elevado aporte de verduras y hortalizas (un gran plato en cada comida) por su efecto diurético, y su bajo aporte calórico, y un consumo de dos frutas al día, también por el efecto diurético, pero por su aporte de azúcares no son recomendables más de dos frutas, sobre todo si quiere controlar el aumento de peso. Con estas medidas se consigue una menor retención de líquidos, que junto con una actividad física regular, como caminar cada día, se produce una mejoría de la pesadez de las piernas.

Es aconsejable realizar una dieta con un elevado contenido en calcio y vitamina D para favorecer una correcta mineralización ósea, ya que los tratamientos con anticonceptivos implican una situación de bajas dosis de estrógenos.

Por este motivo, es muy recomendable consumir diariamente tres raciones de productos lácteos que contengan vitamina D, ya que la biodisponibilidad del mineral calcio en estos alimentos es muy elevada, por la relación calcio/fósforo superior a 1, por el contenido en vitamina D, en lactosa y por el aporte proteico.



Una ración de lácteo son: 200 mL de leche, 2 yogures, 80-100 g de queso fresco o 40-60 g de queso curado. Para las personas que les sea difícil realizar las tres raciones de productos lácteos, pueden optar por los alimentos funcionales enriquecidos en calcio y vitamina D, como la leche o los yogures que aportan una mayor dosis de estos nutrientes.

Para llegar a las dosis óptimas de vitamina D es aconsejable, además de una exposición solar diaria de unos 15-30 minutos, el consumo regular de pescado graso (sardina, salmón, atún, caballa, anchoas, etc.) de 2 a 3 veces a la semana, y de 3 a 4 huevos semanales. Esta vitamina favorece la mineralización del hueso.

Es importante llegar a cubrir las dosis diarias recomendables de vitamina B₆, ya que el uso prolongado de anticonceptivos orales puede producir déficit. Los alimentos con un mayor contenido en vitamina B₆ son: las legumbres, especialmente la soja, los cereales integrales, la avena, la carne, el pescado, los frutos secos y la levadura de cerveza.

Es recomendable realizar una alimentación que asegure las dosis de ácidos grasos de la serie omega-3 ya que tienen un efecto antiagregante plaquetario. Son ricos en omega-3: los pescados grasos, los frutos secos, especialmente las nueces, las semillas de lino, la soja y alimentos funcionales enriquecidos en omega-3.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. La levotiroxina es:

- ☐ a Un preparado sintético de T₄.
- ☐ b Un preparado natural.
- ☐ c Un preparado sintético de T₃.
- ☐ d Un preparado de TSH.

2. Una reacción grave de los fármacos anti-tiroideos es:

- ☐ a Hemorragia.
- ☐ b Neutropenia.
- ☐ c Hepatopatía.
- ☐ d Nefrotoxicidad.

3. Contienen productos goitrógenos, que pueden interferir con la terapia tiroidea:

- ☐ a Espárragos.
- ☐ b Coles, coles de Bruselas, nabos, brócoli.

- ☐ c Mijo.
- ☐ d b y c son correctas.

4. En un tratamiento prolongado con anticonceptivos, habrá que controlar

- ☐ a Vitamina C.
- ☐ b Vitamina B₁₂.
- ☐ c Vitamina B₆ y calcio.
- ☐ d Vitamina E.

5. El principal mecanismo de acción de los anticonceptivos orales es:

- ☐ a La supresión de los progestágenos.
- ☐ b La supresión de los estrógenos.
- ☐ c Inhibición de la liberación de gonadotropinas.
- ☐ d Inhibición de la liberación de gonadotropinas y aumento de la viscosidad de la mucosidad uterina.

BIBLIOGRAFÍA

- Arum SM, Xuemei H. Excess iodine from an Unexpected Surce. *New Engl J Med* 2009; 360: 424-6.
- Berenson A, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 329.e1-329.e8.
- Elnour A, Lieden SA, Bourdoux P, Eltom M, Khalid SA. Traditional fermentation increases goitrogenic activity in pearl millet. *Ann Nutri Metabol* 1998; 42: 341-349.
- Guilbert E, Brown J, Kaunitz AM, Wagner MS, et al. The use of depot-medroxyprogesterone acetate in contraception and its potential impact on skeletal health. *Contraception* 2009; 79: 167-177.
- Predictors of excessive weight gain with injectable birth control identified. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 279-284.
- Teas J, Pino S, Critchley A, Braverman LE. Variability of iodine content in common commercially available edible seaweeds. *Thyroid* 2004; 14: 836-41.

Tratamiento farmacológico de los trastornos del comportamiento alimentario y de la obesidad

A. Caixàs Pedragós • M. Bueno Díez • M. Duran Hortolà

CAPÍTULO

12

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los factores etiopatogénicos desencadenantes de la anorexia, bulimia y obesidad.
- Entender los tratamientos farmacológicos más habituales y su efectividad.
- Saber dar las orientaciones nutricionales adecuadas en el marco del equipo interdisciplinar.

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se tratarán patologías complejas, con base multifactorial, como son la anorexia, la bulimia y la obesidad. En todas ellas, para conseguir que el tratamiento sea eficaz, se requiere una actuación coordinada de todo un equipo sanitario multidisciplinar. La combinación del tratamiento farmacológico, junto con el apoyo psicoterapéutico adecuado y la terapia nutricional encaminada a los cambios en el estilo de vida, serán la clave para el éxito terapéutico.

Son patologías contrapuestas desde un punto de vista nutricional, o bien por déficit (anorexia) o bien por exceso (obesidad).

El arsenal farmacoterapéutico de las patologías que comentaremos a continuación incluye diversos fármacos, algunos de ellos tratados en otros capítulos de este libro, como, por ejemplo, los referidos al sistema nervioso central. Por este motivo, y para no ser repetitivos en la descripción, citaremos aquellos aspectos diferenciales más importantes no citados en los

capítulos 15 (Farmacología del sistema nervioso central) y Farmacología del Sistema Adrenérgico.

■ ANOREXIA Y BULIMIA

Los trastornos del comportamiento alimentario (TCA) se definen como una alteración conductual en relación a la ingesta de alimentos. Desde el punto de vista clínico se consideran síndromes, y por tanto, suelen definirse a partir de una sintomatología determinada. Entre ellos, figuran la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa, ambas son entidades claramente definidas que se incluyen como trastornos específicos en la clasificación internacional de enfermedades.

Criterios diagnósticos de **anorexia nerviosa**:

- Rechazo a mantener un peso corporal normal (pérdida de peso para mantenerlo por debajo del 15% respecto al fisiológico o incapacidad de mantener un peso suficiente para la aparición de la menarquía).
- Temor intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, aunque se tenga un peso inferior al normal.
- Distorsión en la manera de percibir el peso, la forma o el tamaño del cuerpo, con tendencia a la negación del peligro que comporta el bajo peso corporal.
- En las mujeres, amenorrea (ausencia de tres ciclos menstruales consecutivos).

Para la **bulimia nerviosa**:

- Episodios recurrentes de atracones de comida, producidos al menos 2 veces por semana en los últimos 3 meses.

- Sentimiento de que no se puede controlar la conducta alimentaria durante estos episodios.
- Vómitos autoinducidos, empleo de laxantes o diuréticos, o realización de ejercicio dirigido a perder peso.
- Preocupación excesiva y persistente sobre el peso y la forma del propio cuerpo.

Son cuadros diferentes, pero la realidad indica que muchas pacientes pasan de un cuadro a otro. Lo característico de la anorexia restrictiva es la delgadez extrema, en la bulimia, el peso puede ser normal, inferior o superior a la media. Así pues, las pacientes bulímicas suelen partir de un peso superior y suelen ser más impulsivas, y frecuentemente suelen asociar abuso de tóxicos y otras pérdidas en el control de los impulsos como la cleptomanía.

Las características diferenciales se reflejan en la tabla 12-1.

Son cuadros de origen biopsicosocial. Los factores que intervienen en su aparición son:

- **Factores biológicos:** predisposición genética. Comparten marcadores biológicos con otras patologías psiquiátricas (trastornos depresi-

vos, de personalidad, neurosis obsesiva, dificultad en el control de los impulsos y abuso de tóxicos, etc.). También existen factores bioquímicos: los mecanismos reguladores de la ingesta son muy complejos e incluyen diferentes hormonas o péptidos que desde los tejidos periféricos (tracto gastrointestinal, hígado, páncreas, tejido adiposo) informan al sistema nervioso central (SNC) para producir apetito o saciedad en función de las necesidades. En la regulación de la ingesta a nivel hipotalámico intervienen el hipotálamo lateral, induciendo sensación de hambre y los núcleos ventromedial y paraventricular provocando saciedad. En general, los neurotransmisores más significativos son: noradrenalina, dopamina, serotonina, opioides endógenos, hormonas gastrointestinales y también los estrógenos (anorexizantes).

- **Factores personales:** se trata de personas ambiciosas, autoexigentes, trabajadoras y sobresalientes en los estudios. Les suele ser difícil interpretar y expresar sus emociones. A nivel familiar se da mucha importancia a la apariencia y al éxito. Suelen presentar antecedentes de obesidad en mayor o menor

TABLA 12-1. Diferencias entre anorexia y bulimia

	Anorexia	Bulimia
Edad de inicio	Precoz	Tardía
Peso	Bajo	Normal, alto, bajo
Comorbilidad	Depresión, patología obsesiva	T. de personalidad, consumo de tóxicos, cleptomanía
Clínica dominante	Ayuno	Atracones, vómitos, abuso de laxantes y diuréticos
Amenorrea	Presente	Ocasional
Hiperactividad	Presente	Ocasional
Factores de riesgo psicológicos	Dependencia parental, dificultades para independizarse, aislamiento socio-sexual, déficit conceptual y de pensamiento abstracto	Baja autoestima, insatisfacción con su imagen corporal, larga historia de dietas para control del peso, sexualmente activas, familia exigente y emocionalmente fría
Tratamiento	Peor respuesta a antidepresivos	Mejor respuesta a fluoxetina
Pronóstico	Peor si se cronifica	Mejor, si no existe comorbilidad

grado. Se da en clase media o media-alta y suele aparecer en la adolescencia. También se ha diagnosticado en niñas prepuberales y en gente mayor del sexo femenino. El 10% son varones. Existen profesiones de riesgo: bailarinas, atletas, modelos, etc. Psicológicamente cuando se ha instaurado el cuadro existe: obsesión por la delgadez, la bulimia o tendencia a perder el control mediante atracones, la insatisfacción corporal, el sentimiento de ineficacia, el perfeccionismo, la desconfianza interpersonal, la dificultad para reconocer sus sentimientos y las sensaciones viscerales de hambre/saciedad, el miedo a la madurez, la autosuperación y renuncia al placer, la impulsividad y la inseguridad social.

- **Factores sociales:** durante décadas las mujeres han recibido presión social para adaptarse a modelos de delgadez poco realista. Es difícil saber la prevalencia de la utilización de métodos nocivos de adelgazamiento, pero existen referencias bibliográficas que ponen de manifiesto que hasta un 12% de las mujeres americanas se provocan el vómito. La incidencia del trastorno oscila entre el 1-4% en población femenina adolescente y el 12-15% en estudiantes de carreras superiores. El 7-15% mueren y en el 20% se cronican.

El cuerpo de las anoréxicas presenta, en consecuencia, una disminución de las almohadillas grasas, hipotensión, amenorrea, uñas y cabello frágil, resalte óseo, bradicardia, etc. A diferencia de otros cuadros de debilidad extrema, las anoréxicas pueden presentar hiperactividad.

Anorexia nerviosa

El tratamiento farmacológico de la anorexia nerviosa es ampliamente decepcionante. Existen pocos estudios controlados y la mayoría demuestran que los fármacos sólo son eficaces para tratar la posible comorbilidad psiquiátrica que pueda coexistir (depresión, trastorno obsesivo compulsivo, etc.).

Antidepresivos

La utilización de antidepresivos se justifica si coexisten trastornos afectivos, obsesivos o predominio de ansiedad, así como por su efecto sobre el apetito. Se usan a nivel ambulatorio y hospitalario.

Es importante considerar la alta incidencia de efectos secundarios, que especialmente en pacientes de bajo peso, pueden potenciar las alteraciones metabólicas, de ritmo cardíaco o tensión arterial, intolerancia digestiva, etcétera.

Entre los antidepresivos tricíclicos se han utilizado la clomipramina, la amitriptilina y la imipramina, especialmente en la anorexia restrictiva con o sin síntomas afectivos. Algunos casos, pero no tan habitualmente, con tetracíclicos (mianserina y maprotilina), con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (fenelzina, en España retirada del mercado) y con combinaciones de serotoninérgicos y tricíclicos o tetracíclicos. De todas maneras, la eficacia del tratamiento es baja por la alta tasa de abandonos, por efectos secundarios o por interacciones alimenticias o medicamentosas en el caso de los IMAO (ver Antidepresivos en el capítulo 15).

La utilización de serotoninérgicos (ISRS) como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina o citalopram se justifica por la implicación de la serotonina en la regulación de las conductas alimentarias o compulsiones a comer. También por la implicación de la neurotransmisión serotoninérgica en la patología obsesiva, depresiva, por ansiedad y por déficit en el control de los impulsos que acompañan a los trastornos de la conducta alimentaria. En la anorexia, el beneficio de los agentes serotoninérgicos redanda en la conducta alimentaria así como en la obsesividad, ansiedad y aspectos depresivos.

Benzodiazepinas

La utilización de ansiolíticos como el clorazepato, diazepam o alprazolam está justificada en la ansiedad severa sobre todo ante la comida (ver los efectos adversos propios de estos fármacos, en el apartado hipnóticos y ansiolíticos del libro).

- Sentimiento de que no se puede controlar la conducta alimentaria durante estos episodios.
- Vómitos autoinducidos, empleo de laxantes o diuréticos, o realización de ejercicio dirigido a perder peso.
- Preocupación excesiva y persistente sobre el peso y la forma del propio cuerpo.

Son cuadros diferentes, pero la realidad indica que muchas pacientes pasan de un cuadro a otro. Lo característico de la anorexia restrictiva es la delgadez extrema, en la bulimia, el peso puede ser normal, inferior o superior a la media. Así pues, las pacientes bulímicas suelen partir de un peso superior y suelen ser más impulsivas, y frecuentemente suelen asociar abuso de tóxicos y otras pérdidas en el control de los impulsos como la cleptomanía.

Las características diferenciales se reflejan en la tabla 12-1.

Son cuadros de origen biopsicosocial. Los factores que intervienen en su aparición son:

- **Factores biológicos:** predisposición genética. Comparten marcadores biológicos con otras patologías psiquiátricas (trastornos depresi-

vos, de personalidad, neurosis obsesiva, dificultad en el control de los impulsos y abuso de tóxicos, etc.). También existen factores bioquímicos: los mecanismos reguladores de la ingesta son muy complejos e incluyen diferentes hormonas o péptidos que desde los tejidos periféricos (tracto gastrointestinal, hígado, páncreas, tejido adiposo) informan al sistema nervioso central (SNC) para producir apetito o saciedad en función de las necesidades. En la regulación de la ingesta a nivel hipotalámico intervienen el hipotálamo lateral, induciendo sensación de hambre y los núcleos ventromedial y paraventricular provocando saciedad. En general, los neurotransmisores más significativos son: noradrenalina, dopamina, serotonina, opioides endógenos, hormonas gastrointestinales y también los estrógenos (anorexizantes).

- **Factores personales:** se trata de personas ambiciosas, autoexigentes, trabajadoras y sobresalientes en los estudios. Les suele ser difícil interpretar y expresar sus emociones. A nivel familiar se da mucha importancia a la apariencia y al éxito. Suelen presentar antecedentes de obesidad en mayor o menor

TABLA 12-1. Diferencias entre anorexia y bulimia

	Anorexia	Bulimia
Edad de inicio	Precoz	Tardía
Peso	Bajo	Normal, alto, bajo
Comorbilidad	Depresión, patología obsesiva	T. de personalidad, consumo de tóxicos, cleptomanía
Clinica dominante	Ayuno	Atracones, vómitos, abuso de laxantes y diuréticos
Amenorrea	Presente	Ocasional
Hiperactividad	Presente	Ocasional
Factores de riesgo psicológicos	Dependencia parental, dificultades para independizarse, aislamiento socio-sexual, déficit conceptual y de pensamiento abstracto	Baja autoestima, insatisfacción con su imagen corporal, larga historia de dietas para control del peso, sexualmente activas, familia exigente y emocionalmente fría
Tratamiento	Peor respuesta a antidepresivos	Mejor respuesta a fluoxetina
Pronóstico	Peor si se cronifica	Mejor, si no existe comorbilidad

grado. Se da en clase media o media-alta y suele aparecer en la adolescencia. También se ha diagnosticado en niñas prepuberales y en gente mayor del sexo femenino. El 10% son varones. Existen profesiones de riesgo: bailarinas, atletas, modelos, etc. Psicológicamente cuando se ha instaurado el cuadro existe: obsesión por la delgadez, la bulimia o tendencia a perder el control mediante atracones, la insatisfacción corporal, el sentimiento de ineficacia, el perfeccionismo, la desconfianza interpersonal, la dificultad para reconocer sus sentimientos y las sensaciones viscerales de hambre/saciedad, el miedo a la madurez, la autosuperación y renuncia al placer, la impulsividad y la inseguridad social.

• **Factores sociales:** durante décadas las mujeres han recibido presión social para adaptarse a modelos de delgadez poco realista. Es difícil saber la prevalencia de la utilización de métodos nocivos de adelgazamiento, pero existen referencias bibliográficas que ponen de manifiesto que hasta un 12% de las mujeres americanas se provocan el vómito. La incidencia del trastorno oscila entre el 1-4% en población femenina adolescente y el 12-15% en estudiantes de carreras superiores. El 7-15% mueren y en el 20% se cronican.

El cuerpo de las anoréxicas presenta, en consecuencia, una disminución de las almohadillas grasas, hipotensión, amenorrea, uñas y cabello frágil, resalte óseo, bradicardia, etc. A diferencia de otros cuadros de debilidad extrema, las anoréxicas pueden presentar hiperactividad.

Anorexia nerviosa

El tratamiento farmacológico de la anorexia nerviosa es ampliamente decepcionante. Existen pocos estudios controlados y la mayoría demuestran que los fármacos sólo son eficaces para tratar la posible comorbilidad psiquiátrica que pueda coexistir (depresión, trastorno obsesivo compulsivo, etc.).

Antidepresivos

La utilización de antidepresivos se justifica si coexisten trastornos afectivos, obsesivos o predominio de ansiedad, así como por su efecto sobre el apetito. Se usan a nivel ambulatorio y hospitalario.

Es importante considerar la alta incidencia de efectos secundarios, que especialmente en pacientes de bajo peso, pueden potenciar las alteraciones metabólicas, de ritmo cardíaco o tensión arterial, intolerancia digestiva, etcétera.

Entre los antidepresivos tricíclicos se han utilizado la clomipramina, la amitriptilina y la imipramina, especialmente en la anorexia restrictiva con o sin síntomas afectivos. Algunos casos, pero no tan habitualmente, con tetracíclicos (mianserina y maprotilina), con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (fenelzina, en España retirada del mercado) y con combinaciones de serotoninérgicos y tricíclicos o tetracíclicos. De todas maneras, la eficacia del tratamiento es baja por la alta tasa de abandonos, por efectos secundarios o por interacciones alimenticias o medicamentosas en el caso de los IMAO (ver Antidepresivos en el capítulo 15).

La utilización de serotoninérgicos (ISRS) como fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina o citalopram se justifica por la implicación de la serotonina en la regulación de las conductas alimentarias o compulsiones a comer. También por la implicación de la neurotransmisión serotoninérgica en la patología obsesiva, depresiva, por ansiedad y por déficit en el control de los impulsos que acompañan a los trastornos de la conducta alimentaria. En la anorexia, el beneficio de los agentes serotoninérgicos redunda en la conducta alimentaria así como en la obsesividad, ansiedad y aspectos depresivos.

Benzodiazepinas

La utilización de ansiolíticos como el clorazepato, diazepam o alprazolam está justificada en la ansiedad severa sobre todo ante la comida (ver los efectos adversos propios de estos fármacos, en el apartado hipnóticos y ansiolíticos del libro).

Neurolépticos

Existen casos clínicos publicados que refieren haberse controlado con el uso de fármacos antipsicóticos atípicos como la olanzapina. No obstante, las guías americanas no recomiendan el uso de neurolépticos como tratamiento único o primario en el tratamiento de la anorexia nerviosa. Pueden ser útiles para la prevención de la recaída, una vez restaurado el peso, o en el ámbito hospitalario cuando sea necesario sedar y dormir para reducir la hiperactividad e ideación expansiva.

Son antagonistas dopaminérgicos, favorecen el restablecimiento del equilibrio neuronal y la normalización de la ingesta. Entre los neurolépticos utilizados, cabe mencionar la periciazina, la pimozida, la clotiapina, la propericiazina y la clorpromazina. Asociados habitualmente a ISRS, son beneficiosos en los cuadros de anorexia con hiperactividad, agitación, ansiedad o con ideas delirantes.

Otros psicofármacos

La ciproheptadina en formas graves de malnutrición, los estabilizadores del ánimo como el litio (puede ser útil en trastornos bipolares, pero tiene alto riesgo de intoxicación por las alteraciones electrolíticas), los anticonvulsivantes como la carbamazepina o fenitoína y los precursores de la serotonina como el L-triptófano pueden ser útiles. Sin embargo, su eficacia es discutible.

Resumiendo: en la anorexia, una vez controladas las alteraciones electrolíticas y con un peso normalizado se puede utilizar clomipramina y fluoxetina durante más de medio año, paroxetina o fluvoxamina durante un año. Con la fluoxetina es importante controlar el efecto supresor del apetito sobre la curva ponderal.

Bulimia nerviosa

El tratamiento farmacológico de la bulimia nerviosa consigue mejores resultados que el de la anorexia nerviosa.

Antidepresivos

Son los fármacos más estudiados, sobre todo los inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina, con múltiples estudios a doble ciego y controlados con placebo. Las dosis oscilan entre 20-60 mg/día, observándose mejores resultados en el control de los atracones y de los vómitos con las dosis más altas. Este fármaco está aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la bulimia.

Este fármaco, aparte de mejorar el ánimo depresivo, el ansia por carbohidratos, el número de vómitos y de atracones, también mejora la pérdida del control de los impulsos en otras esferas (cleptomanía, consumo de tóxicos, promiscuidad, ludopatía, etc.).

Otros antidepresivos, como desipramina, amitriptilina y bupropion también se han demostrado útiles, pero con más efectos secundarios que los inhibidores de la recaptación de serotonina como la fluoxetina.

Otros fármacos

Otro fármaco que puede ser útil para el tratamiento de la bulimia pero que todavía no ha merecido la indicación es el topiramato (un anticonvulsivante) aunque presenta efectos secundarios molestos: parestesias, alteración del gusto, dificultad de concentración. También se ha utilizado un antagonista selectivo de la serotonina, el ondasetron a dosis de 24 mg/día.

Desde hace unos años y teniendo en cuenta la implicación del sistema opiáceo en la ingesta, algunos autores proponen un modelo adictivo para la anorexia nerviosa y para la bulimia. Según éste, durante la dieta se liberan opioides endógenos que pueden producir estado de bienestar psíquico y adicción a dicha liberación. Los opioides que se liberan producen tres respuestas: a) el bienestar, b) un impulso a comer, para corregir el ayuno y c) una adaptación opiácea al ayuno hasta que se corrija. Este último mecanismo implica una regulación a la baja del metabolismo para conservar la energía. Si las tres respuestas no se producen coordinadamente, puede darse adicción individual a alguna de

ellas. La adicción al bienestar y/o a la adaptación al ayuno derivaría en anorexia. La adicción al impulso a comer conduciría a la bulimia. Se ha observado una cierta eficacia con la naltrexona (antagonista opiáceo) en la bulimia durante 6 semanas, sin embargo no se puede considerar que este fármaco haya mostrado un beneficio significativo a largo plazo, además dosis altas pueden ser hepatotóxicas.

El litio tampoco ha mostrado beneficio significativo en el tratamiento de la bulimia nerviosa.

Resumiendo: en la bulimia el tratamiento de elección es la fluoxetina con una frecuente disminución de atracones y vómitos autoinducidos. Otras opciones terapéuticas incluyen imipramina o IMAO (trancilpromina, de uso muy restrictivo, por el riesgo de interacciones alimentarias) si fallan los anteriores.

■ OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial fruto de la interacción entre genotipo y ambiente. Es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados, abarcando todas las edades, sexos y condiciones sociales.

La obesidad aumenta sustancialmente no sólo el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular, sino también ciertos tipos de cáncer y otras enfermedades altamente prevalentes, de tal manera que la obesidad se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable, después del tabaco. Los pacientes con obesidad mórbida presentan también un aumento de la mortalidad total y sufren una gran estigmatización social y discriminación, ya que esta condición mórbida muchas veces no es considerada como una verdadera enfermedad.

Desgraciadamente, aunque casi todos los pacientes obesos pierden peso de forma relativamente rápida a corto plazo, es raro que esta pérdida se mantenga en el tiempo. La *International Obesity Task Force* (IOTF), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las sociedades científicas aceptan como criterio para la

definición de **obesidad** valores para el índice de **masa corporal** (IMC) (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) **iguales o superiores a 30** y para el de **sobrepeso** de **25 a 29,9**. Se considera **obesidad mórbida** cuando el IMC es superior o igual a 40 o cuando éste es superior o igual a 35 con comorbilidades mayores añadidas (diabetes mellitus, hipertensión arterial [HTA], dislipemia, síndrome de apnea del sueño o cardiopatía isquémica).

La **obesidad infantil** tiene especial trascendencia porque muchos niños obesos seguirán siéndolo al convertirse en adultos. El tratamiento ideal de la obesidad es la **prevención**. Habría que dar prioridad a las medidas de salud pública, como el desarrollo de campañas informativas en cuanto a alimentación en general, y sobre hábitos alimentarios saludables en particular, y promover y facilitar el desarrollo de ejercicio físico a distintos niveles de actividad.

La modificación de la conducta desempeña un papel importante en el tratamiento de la obesidad. Con ella se pretende ayudar al paciente obeso a cambiar su actitud frente a la comida y sus hábitos alimentarios y de actividad física, así como combatir las consecuencias que se producen después de una trasgresión dietética.

Actualmente, en los pacientes con obesidad mórbida en los que haya fracasado la dietoterapia y el ejercicio físico (con o sin tratamiento farmacológico), se les puede ofrecer cirugía bariátrica, siempre que sea en un centro con cirujanos experimentados.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe utilizarse como apoyo del tratamiento dietético y del ejercicio físico, pero no debe utilizarse **nunca como tratamiento único**. Requiere una estricta supervisión. La prescripción suele considerarse en pacientes obesos con un IMC de 30 kg/m² o más, en los que haya fallado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales, o en aquellos con un IMC de 27 o más si se asocian factores importantes de morbilidad como diabetes, hipertensión, dislipemia, etcétera.

La tabla 12-2 muestra los fármacos utilizados a lo largo de la historia para el tratamiento de la obesidad. En la actualidad, el orlistat es el único en el mercado que reúne los requisitos de fármaco con suficiente evidencia científica e indicación en ficha técnica para su uso en obesidad.

■ GRUPOS FARMACOLÓGICOS

Veamos a continuación los grupos farmacológicos más relevantes, se suelen clasificar en función de su mecanismo de actuación.

TABLA 12-2. Clasificación de los fármacos para el tratamiento de la obesidad

Anorexígenos
• Noradrenérgicos: anfetamina, metanfetamina, dietilpropión, fentermina, mazindol, fenilpropanolamina, fenproporex, clobenzorex • Serotoninérgicos: – Agonistas serotoninérgicos: fenfluramina, dexfenfluramina – Inhibidores de la recaptación de serotonina: fluoxetina, sertralina, paroxetina • Serotoninérgicos y adrenérgicos – Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina: sibutramina • Termogénicos: efedrina
Inhibidores de la absorción de grasas
• Orlistat
Productos dietéticos
• Fibra • Té verde • Naranja amarga • Chitosan • Olestra
Antagonistas de receptores endocannabinoides (CB1)
• Rimonabant
En investigación
• Leptina • Inhibidores del neuropéptido Y • Análogos de la colecistoquinina • Dopaminérgicos: bromocriptina • Oxintomodulina • Agonistas del receptor de melanocortina-4 • Agonistas beta-3 adrenérgicos • Tesofensina

Anorexígenos

Se denominan así por su capacidad para disminuir el apetito.

Noradrenérgicos

Son fármacos que actúan a nivel central sobre la recaptación de neurotransmisores produciendo una disminución o supresión del apetito. En los años cincuenta y sesenta se utilizaron las **anfetaminas** de forma indiscriminada, posteriormente con el desarrollo de los tratamientos conductuales y dietéticos se pensó que estos fármacos ofrecían escasos beneficios adicionales. Durante los 20 años siguientes su uso se redujo de manera espectacular. En la actualidad, las anfetaminas (anfetamina, metanfetamina y fenmetracina) están proscritas debido a su potencial abuso y adicción. Posteriormente se desarrollaron otros fármacos adrenérgicos a partir de modificaciones bioquímicas en la estructura de las anfetaminas que disminuyeron su acción central y su poder de adicción sin eliminarlo totalmente. Entre éstos se incluyen la fentermina, dietilpropión, fendimetracina, benzfetamina, fenilpropanolamina (α -adrenérgico), fenproporex, clobenzorex y mazindol (no estructura amfetamínica). Activan receptores β -adrenérgicos y/o dopaminérgicos excepto la fenilpropanolamina.

Otros efectos secundarios de los fármacos noradrenérgicos incluyen nerviosismo, ansiedad, insomnio, sequedad de boca, sudoración, náuseas, estreñimiento, euforia, palpitaciones e hipertensión arterial. Los estudios sobre eficacia y seguridad de todos los fármacos descritos comprenden 6 meses de tratamiento como máximo y muestran diferencias moderadas, aunque significativas, de 2 a 10 kg de pérdida de peso, en comparación con placebo. No obstante, a la vista de los efectos secundarios graves (Tabla 12-3), ha sido prohibida su comercialización en España.

Serotoninérgicos

- **Agonistas serotoninérgicos.** Estos fármacos tienen similitudes estructurales con los deri-

TABLA 12-3. Efectos secundarios cardiovasculares de los fármacos noradrenérgicos

Fármacos	Efectos adversos
Fentermina en combinación con la fenfluramina	valvulopatías e hipertensión pulmonar
Fentermina	hipertensión pulmonar
Fenilpropanolamina	infartos hemorrágicos en mujeres
Fenproporex y clobenzorex	hemorragia subaracnoidea

vados anfetamínicos pero su acción se ejerce sobre los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina), estimulando la liberación de serotonina e inhibiendo su recaptación, por lo que carecen del efecto estimulante de la noradrenalina y de su potencial abuso. Entre estos agentes se encuentran la fenfluramina y la dexfenfluramina. Sin embargo, la aparición de efectos adversos tales como el desarrollo de tolerancia, la exacerbación de manía, la pérdida de memoria (reversible) y sobre todo la hipertensión pulmonar y la valvulopatía cardíaca, más frecuentes en aquellos pacientes con IMC > 30 y con un tratamiento superior a los tres meses, motivaron su retirada del mercado en 1997 a pesar de que varios autores consideraban que este riesgo era menor que el asociado a la obesidad.

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.** Son fármacos aprobados para el tratamiento de la depresión y trastornos obsesivos compulsivos que han demostrado producir pérdida de peso a corto plazo (6 meses) aunque después de ese periodo el peso se recupera a pesar de continuar con la medicación. Al no haber demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad a largo plazo, su uso ha quedado restringido al tratamiento de la depresión y conductas bulímicas que a menudo se asocian a ésta. Los más utilizados son: la fluoxetina, paroxetina, y la sertralina. Los efectos secundarios

son más frecuentes con la fluoxetina e incluyen insomnio o somnolencia, diarrea, náuseas, astenia, temblor, sudoración y mareo. Su utilización está contraindicada junto con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), debido a las interacciones que pueden ocasionar.

Serotoninérgicos y noradrenérgicos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y adrenalina. La **sibutramina** es una amina terciaria que actúa a través de sus metabolitos activos, que se producen a partir de la desmetilación hepática. Estos metabolitos actúan a nivel central sobre receptores adrenérgicos α_1 y β_1 y serotoninérgicos 2a y 2c, inhibiendo tanto la recaptación de serotonina como de noradrenalina y con efectos también sobre la dopamina. No produce liberación de monoaminas. Su mecanismo de acción es doble: por una parte favorece la saciedad, disminuyendo la ingesta, y por otra estimula la termogénesis, aumentando el gasto energético. Puede tomarse con alimentos aunque en este caso su absorción se enlentece. Las contraindicaciones se detallan en la tabla 12-4. No debe administrarse a niños, ancianos, embarazadas ni durante la lactancia. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con sibutramina añadido a una dieta moderadamente hipocalórica produce mayores pérdidas de peso que la dieta sola.

TABLA 12-4. Contraindicaciones del tratamiento con sibutramina

Enfermedades cardiovasculares: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertensión arterial mal controlada.
Enfermedad cerebrovascular o psiquiátrica o hepática grave o renal grave.
Glaucoma de ángulo estrecho. Síndrome de Tourette. Hipertrofia de próstata con retención urinaria aguda.
Enfermedades endocrinas: hipertiroidismo, feocromocitoma.
Fármacos: IMAO, antidepresivos, antipsicóticos, triptófano, ISRS, opiáceos, triptanes.

Aunque se recupera el peso a partir de los 18 meses, esta recuperación es mucho menor que con placebo. La sibutramina ha demostrado mejorar las complicaciones asociadas a la obesidad tales como diabetes, HTA, dislipemia e hiperuricemia así como disminuir el índice cintura/cadera. Esta mejoría ha sido significativa siempre que se haya acompañado de pérdida de peso.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de la sibutramina para conseguir reducción de peso en pacientes diabéticos. Además mejora los parámetros de control glucémico de forma proporcional a la pérdida de peso (HbA1c, glucemia basal en ayunas, insulinemia).

Este fármaco ha sido retirado del mercado europeo por la Agencia Europea del Medicamento debido a los resultados del estudio SCOUT sobre episodios cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular utilizando placebo *vs* sibutramina que duró entre 5-6 años y en el cual se pudo observar un aumento de infarto miocárdico y de AVC en la rama que utilizaba sibutramina. Se consideró que el beneficio sobre la pérdida de peso en pacientes obesos en los que puede haber patología cardiovascular subyacente puede ser peor el riesgo que el beneficio y, por tanto, era preferible retirarlo igualmente que la FDA.

Termogénicos

La **efedrina** es un agente adrenérgico con propiedades termogénicas y supresora del apetito. Se solía utilizar asociada a cafeína para potenciar sus efectos y evitar dosis altas que producían efectos secundarios. Esta combinación sufre una retroalimentación negativa mediada por prostaglandinas, AMPc y adenosina, por este motivo se asocian a fármacos que interfieren con estos mediadores (ácido acetil salicílico y metilxantinas). Esta asociación ha demostrado ser eficaz en la pérdida de peso en estudios de hasta un año de evolución aunque la mayoría son a corto plazo. Se han descrito casos de complicaciones cardiovasculares o neurológicas como hipertensión, arritmias, infartos, convulsiones y muerte súbita con dosis altas. En la

actualidad, no está establecida su indicación para el tratamiento de la obesidad, la FDA y el Ministerio de Sanidad y Política Social de España tienen prohibido su uso.

Inhibidores de la absorción de grasas

El primer medicamento autorizado en España y en Europa para la inhibición de la absorción de grasa es el **orlistat** o **tetrahidrolipstatina**. Actúa inhibiendo las lipasas al unirse a éstas en la luz intestinal e impidiendo la escisión de los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos. De esta forma se impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas con las heces.

La dosis recomendada es 120 mg 3 veces al día, justo antes o durante o hasta una hora después de las tres comidas principales. Mayores dosis no aumentan la eficacia. La dosis reducida de 60 mg no es tan efectiva, en España no se necesita receta médica para su dispensación. Se debe suspender si en 12 semanas no se ha perdido el 5% del peso inicial. El tratamiento no debe exceder los 2 años de duración. No debe administrarse a niños ni ancianos hasta no disponer de datos de seguridad en estas poblaciones. En Estados Unidos, en diciembre de 2003, la FDA autorizó su uso en adolescentes a partir de los 12 años de edad, pero en Europa no está autorizado en niños. Está contraindicado en caso de malabsorción, colestasis, alergia, lactancia o embarazo.

Los beneficios del orlistat se manifiestan también en la mejoría de los valores de TA, insulinemia y LDL colesterol más allá del efecto de la pérdida de peso. En la población diabética también ha demostrado ser eficaz mejorando su control de forma proporcional a la pérdida de peso.

Los efectos adversos de orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal, se manifiestan al inicio del tratamiento, suelen ser de carácter leve-moderado y desaparecen con el uso prolongado. En orden de frecuencia son: manchas oleosas procedentes del recto (27%), flatulencia con descarga fecal (24%), urgencia fecal (22%), heces grasas (20%), evacuación

oleosa (12%), aumento de defecación (11%) e incontinencia fecal (8%). Todos ellos aumentan con el incremento de la ingesta de grasa, motivo que puede favorecer el cumplimiento dietético. Además puede disminuir la absorción de vitaminas liposolubles, fundamentalmente la vitamina D, efecto que puede subsanarse con la administración de suplementos vitamínicos 2 horas antes o después de la toma de orlistat. Orlistat no parece que afecte la absorción de la mayoría de fármacos, con excepción de ciclosporina.

Productos dietéticos

En el mercado existen muchos productos, no reconocidos como fármacos, que propugnan ser efectivos en el tratamiento de la obesidad. No hay evidencias claras de su eficacia y seguridad.

Fibra

La fibra engloba un conjunto de macromoléculas de origen vegetal no digerible por el ser humano. Es objeto de interés porque se le supone un efecto profiláctico contra un grupo de enfermedades. Este efecto estaría en relación con su capacidad de regulación del tránsito gastrointestinal y de retraso en la absorción de algunos nutrientes. Como además producen sensación de distensión, de plenitud y de saciedad, se utilizan en el tratamiento de la obesidad. Los preparados más habituales son los derivados de la pectina, del glucomanano y de gomas naturales (goma guar). Se administran 15 minutos antes de las comidas junto con cantidades pequeñas de alimentos sólidos para cerrar el píloro y dar tiempo a que gelifiquen. Sus efectos secundarios más frecuentes son flatulencia, náuseas y diarrea. En los ensayos realizados en pacientes obesos no han demostrado eficacia ni en disminución de la sensación de hambre ni en pérdida de peso.

Té verde y derivados

Los derivados del té tienen propiedades termogénicas y promotoras de pérdida de peso similares a la efedrina, de hecho se han utilizado en combinación. Siempre se ha pensado que el té

actuaba a través de su contenido en cafeína pero sus efectos no se explican únicamente por su presencia. El té actúa a través de su contenido en polifenoles y xantinas. Los polifenoles, de ellos el más potente es el epigallocatecol, son captados por el tejido adiposo donde inhiben la catecol-o-metil-transferasa (enzima que degrada la noradrenalina) e impiden la acción, de forma parcial, de enzimas digestivas (amilasa y lipasas), disminuyendo la absorción de nutrientes. Las xantinas inhiben la fosfodiesterasa (aumentando el AMPc intracelular), activando así la lipólisis de los triglicéridos. Los cuerpos cetónicos resultantes provocan saciedad. En resumen, los efectos atribuibles al té son una reducción de la absorción de nutrientes, una activación de la lipólisis con aumento de la termogénesis y una estimulación de la saciedad. Estos efectos ya se han demostrado en humanos aunque todavía no disponemos de ensayos clínicos que demuestren su eficacia en programas de pérdida de peso. No hay ningún estudio bien diseñado que demuestre su efectividad. En caso de utilizarse, estaría indicado en sujetos con IMC menor de 30. La duración máxima recomendada del tratamiento es de 3 meses. Entre los efectos secundarios destacan palpitaciones, insomnio, nerviosismo, trastornos gastrointestinales y náuseas, que suelen producirse al comienzo del tratamiento y que son de carácter leve-moderado.

Naranja amarga (*Citrus aurantium*)

Algunos laboratorios han comercializado cápsulas, preparadas a partir de la parte inferior de la piel del fruto de las naranjas amargas donde se encuentra el pericarpio, una membrana blanquecina que contiene la sinefrina componente responsable de su acción. Entre sus propiedades, destaca la de aumentar el gasto de las calorías que nuestro organismo consume diariamente, favoreciendo así el resultado de una dieta hipocalórica. No hay evidencia científica.

Chitosan

Es un biopolímero de tipo polisacárido, poli-n-acetilglucosamina, no digerible, derivado de la

desacetilación alcalina del exodermo de crustáceos, que forma agregados a nivel intestinal con ácidos grasos y colesterol, disminuyendo su absorción y favoreciendo su eliminación con las heces. Al llegar al ambiente ácido del estómago, se solubiliza y atrapa las grasas protegiéndolas de la acción enzimática. Además de disminuir el aporte calórico, disminuyendo la absorción de lípidos, actúa a modo de fibra. Para aumentar su eficacia, se le suelen añadir otras sustancias que actúan de manera sinérgica con él, como son el ácido ascórbico que, al disminuir su viscosidad y aumentar su flexibilidad, reduce la posibilidad de dejar escapar la grasa, fructooligosacáridos, oligoelementos y harina de guar.

Al igual que en los derivados del té, y teniendo en cuenta la ausencia de estudios concluyentes sobre su eficacia, su indicación no está claramente establecida. Entre los efectos secundarios del quitosán destacan estreñimiento y náuseas de forma transitoria. Ninguno ha sido grave. Está contraindicado en alérgicos a los crustáceos.

Olestra

Es un poliéster de sacarosa con ácidos grasos de cadena larga que no se absorbe y que se utiliza como sustituto de las grasas. Produce diarrea, flatulencia y heces grasas. No debe utilizarse en niños ni embarazadas por la deficiencia de lípidos que ocasiona.

Antagonistas de los receptores endocannabinoides CB1

El sistema endocannabinoide juega un papel importante en la regulación del apetito, la resistencia a la insulina y la dislipemia. El bloqueo de este sistema a través de antagonistas de los receptores CB1 produce saciedad, mejora el perfil lipídico y el glicémico. En el año 2007-2008 se comercializó en Europa Rimonabant a dosis de 20 mg al día, pero pocos meses después se retiró del mercado por aparición de efectos psiquiátricos graves como depresión y varios casos de suicidio.

Otros fármacos en investigación

El aumento en el conocimiento de la regulación del apetito, del control de la ingesta y del gasto energético, favorece el desarrollo de nuevos fármacos. Entre ellos destacan la **leptina**, hormona secretada por los adipocitos, cuyos niveles reflejan la cantidad de masa grasa del organismo. Se ha demostrado que disminuye el apetito y aumenta el gasto energético, a través de su acción sobre el hipotálamo, inhibiendo sustancias inductoras del apetito y activando otras anorexígenas. En humanos se han encontrado casos de deficiencia de leptina que han respondido a su administración con pérdidas significativas de peso, pero la mayoría de los obesos tienen niveles normales o incluso aumentados de leptina, indicando resistencia a esta hormona. En este grupo de obesos se han descrito reducciones de peso con dosis elevadas de leptina, de forma proporcional a la dosis administrada. Los estudios disponibles son todavía muy escasos y carecemos de datos de seguridad y eficacia a largo plazo, así como de información sobre otros efectos adicionales. Otros fármacos que actuarían inhibiendo el apetito son los **inhibidores del neuropéptido Y**, que es uno de los estimuladores más potentes de la ingestión de alimentos; los **análogos de colecistoquinina** e inhibidores de su degradación y la **bromocriptina**, agonista dopaminérgico que produce disminución del apetito por inhibición del hipotálamo lateral, con resultados inciertos. La administración de **PYY** intranasal o la de **oxintomodulina** antes de la comidas produjo disminución del apetito y pérdida de peso en estudios en humanos a corto plazo, no obstante muchos de los pacientes tratados con PYY abandonaron el estudio por efectos secundarios gastrointestinales (náuseas y vómitos). La administración intranasal de **agonistas del receptor de melanocortina 4** no produjo pérdida de peso en comparación con placebo.

Los **β_1 -adrenérgicos** son sustancias termogénicas, sin los efectos cardiovasculares de la efedrina, que actúan sobre los receptores del tejido adiposo marrón. De los preparados estu-

diados, algunos no han demostrado efectividad y otros han producido una alta incidencia de temblor. La **tesofensina**, inicialmente utilizada para el Parkinson, es un inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina,

similar a sibutramina. Ha mostrado efectos beneficiosos sobre la pérdida de peso, no obstante se asocia a aumento de tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, sequedad bucal, náuseas, dolor abdominal y diarrea.

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Anorexia y bulimia

En el caso de que un/una nutricionista detectase una posible situación patológica debería informar al médico de referencia para derivarlo al psiquiatra correspondiente y confirmar así el diagnóstico. En este caso se iniciará el tratamiento que dependiendo de la gravedad de la situación se realizará en régimen ambulatorio o de hospitalización. En todos los casos se trata de un trabajo interdisciplinar.

- A nivel ambulatorio, en **anorexia** la paciente deberá llevar un registro diario de la ingesta, la hiperactividad y el uso de laxantes y diuréticos. Se le prohibirá pesarse y se realizará un registro semanal del peso en la consulta (sin que la paciente pueda acceder al mismo). Habitualmente, se instaurará tratamiento farmacológico para tratar la psicopatología asociada. En caso de una paciente **bulímica**, se registrará la pérdida de control con atracones (ingesta de cantidades excesivas de comida con gran componente calórico y en muy poco tiempo seguido de grandes sentimientos de culpa) y vómitos, el consumo de tóxicos, la cleptomanía y la promiscuidad. Se instaurará tratamiento farmacológico. El nutricionista facilitará la dieta según la situación clínica de la paciente. Tanto en la anorexia como en la bulimia se procederá al apoyo psicoterapéutico. Los trastornos menstruales no se suelen tratar.
- Si el responsable médico considera que la paciente precisa ingreso, el tratamiento se realizará en internamiento hospitalario. Se pretende con el ingreso:
 - Normalización del estado nutricional y del peso. En caso de **desnutrición severa** (pérdida del 25-30% del peso) o rechazo a la alimentación normal se instaurará sonda nasogástrica con dietas de 1.000 a 1.500 calorías. El objetivo es ganar 200-400 g al día. En 10-12 días deben ingerir una dieta ya preparada vía oral de 3.000-4.000 calorías bajo estrecha vigilancia para evitar los vómitos autoinducidos. Realizarán reposo posprandial de una hora, se repondrán los electrolitos y las vitaminas. Se limitará la actividad, incluso con dosis elevadas de benzodiazepinas o bajas neurolepticos. En caso de obesidad creciente en la **bulimia**, se realizará una dieta de 1.000-1.700 calorías.
 - Alimentación racional. En ambas patologías tanto a nivel ambulatorio como hospitalario se realizarán las comidas programadas con una dieta equilibrada (evitar que se salten alguna toma), deben vigilarse los atracones y los vómitos. Si es necesario, se registrarán los armarios (suelen esconder comida, laxantes, diuréticos, otros fármacos, etc.). Existen comedores en Unidades de Trastornos de la Conducta Alimentaria dentro de los Servicios de Psiquiatría donde pueden acudir las pacientes en régimen ambulatorio para asegurar la correcta ingesta.
 - Complicaciones orgánicas: en la **anorexia** es frecuente la anemia, hipoproteinemias, hipoglucemia, leucopenia con linfocitosis y avitaminosis A. En la **bulimia** las más frecuentes son las alteraciones electrolíticas como la alcalosis hipopotasémica (por los vómitos) o acidosis (por los laxantes). En casos severos podemos encontrar hipoglucemia, arritmias, nefropatías, parestesias, disestesias, crisis comiciales, pancreatitis, dilatación aguda gástrica o rotura, erosiones o rotura esofágica, hipotensión, trastornos menstruales, alteraciones del esmalte dental, esteatorrea, lesiones en el dorso de la mano, colon irritable, megacolon, etcétera.

Como se puede observar, el papel del nutricionista es el de un miembro más del equipo en el tratamiento de estas patologías. Existen importantes desequilibrios proteicos y electrolíticos que

conllevarán la planificación de dietas compensadas que reequilibren el organismo y complementen los déficits existentes. En todo caso, la dieta es un elemento más en todo el tratamiento. De nada sirven planificaciones detalladas si no se actúa también a otros niveles como la maduración psico-sexual, la aceptación del papel adulto, la mejoría de disfunciones familiares si existen, el desarrollo de habilidades sociales y el aprendizaje de nuevas respuestas ante el estrés.

La terapia cognitivo-conductual ayudará a modificar su sistema erróneo de creencias, la distorsión de su imagen corporal, la búsqueda de asemejarse a modelos publicitarios, las expectativas de que van a ser más amadas a menor peso, el perfeccionismo extremo, etc. La terapia psicológica debe aplicarse siempre, tanto a nivel ambulatorio, como hospitalario e incluso como tratamiento preventivo de recaídas.

Obesidad

El tratamiento se basa en la consecución de un balance energético negativo, a través de una reducción de la ingesta con dietas hipocalóricas, la realización de ejercicio físico y de la modificación de la conducta. El objetivo del tratamiento es reducir la grasa corporal. La disminución de la ingesta debe diseñarse individualmente de forma que permita las actividades normales. Un déficit de 500 a 1.000 kcal diarias, que representa un aporte total de 1.000-1.500 kcal/día, puede hacer perder alrededor de 0,5 a 1 kg por semana a pacientes obesos adultos. La dieta debe ser equilibrada con un contenido en hidratos de carbono del 50-55%, 30% de grasas y 15-20% de proteínas. Esta proporción continúa siendo la más recomendable por la ausencia de efectos secundarios a largo plazo. Las dietas hiperproteicas bajas en hidratos de carbono, cetogénicas, se han puesto de moda, pero en la actualidad no existen estudios científicos que demuestren una eficacia superior o la ausencia de efectos secundarios a largo plazo, por tanto, no se recomienda su uso. Las restricciones energéticas severas, con dietas muy bajas en calorías (600-800 kcal/día), consiguen pérdidas de peso más rápidamente pero no aumentan la tasa de éxito en el mantenimiento del peso perdido a largo plazo. Suelen realizarse con fórmulas alimentarias de elaboración industrial que incluyen todos los nutrientes esenciales. Se pueden utilizar como dieta exclusiva (3-4 sobres al día) o como dieta mixta combinando con alimentos naturales. La duración máxima recomendable es de 12-16 semanas y se requiere un control estricto de función renal, hepática, ionograma, albúmina, hemograma y ECG cada 2-4 semanas. Al reiniciar la dieta convencional, se pautará una dieta de 1.200 kcal durante 4 semanas para evitar el síndrome de realimentación. Contraindicaciones de esta dieta como pauta única: edades extremas (niños y mayores de 65 años, gestación, lactancia, infarto miocárdico reciente (< 3 meses), arritmias, AVC, enfermedades que cursan con pérdida proteica: infecciones severas, neoplasias, corticoterapia, patología psiquiátrica: depresión mayor, alcoholismo, TCA, litiasis biliar, diabetes mellitus tipo 1, diuréticos perdedores de potasio, hiperuricemia y gota.

La combinación de ejercicio físico y restricción calórica es más efectiva que cualquiera de ambos por separado. Aunque la adición de ejercicio a la dieta incrementa poco la pérdida de peso en las primeras fases, parece que es el componente del tratamiento que más promueve el mantenimiento de la reducción de peso en el tiempo.

El tratamiento farmacológico sólo debe iniciarse después de un período variable (de 3 a 6 meses) de dieta hipocalórica asociada a ejercicio y a intento de modificación conductual, en el que la pérdida de peso no haya alcanzado un mínimo de 0,5 kg semanales.

Finalmente, no hay que olvidar que **en ningún caso** puede recomendarse el empleo de "píldoras adelgazantes", que han alcanzado gran popularidad y son manejadas por equipos no especializados. Estas píldoras contienen diversos tipos de fármacos (hormonas tiroideas, benzodiazepinas, anfetamínicos, diuréticos, laxantes y extractos de hipotálamo, hipófisis y páncreas) que se preparan artesanalmente, habiendo producido serias complicaciones endocrinológicas, cardiovasculares, electrolíticas y neuropsiquiátricas.

Los casos de obesidad mórbida que se sometan a cirugía bariátrica deberán seguir unas pautas concretas de alimentación en el posoperatorio que varían de un centro a otro pero que en esencia se trata de una dieta líquida a base de preparados industriales que contienen todos los nutrientes

esenciales, a partir de las 48 horas, si ya se toleran líquidos, y a los 6 días ya se introducen algunos alimentos (leche, biscotes) y antes de los 15 días alimentos triturados y al cabo de un mes, ya se inicia la dieta blanda de fácil masticación y finalmente dieta hipocalórica que contenga la mayoría de alimentos a partir del tercer mes.

CASOS PRÁCTICOS

Obesidad



M.S.S. es un paciente varón de 56 años, hipertenso, dislipémico y en las últimas analíticas aparece además una glucemia basal alterada. Desde hace quince años ha ido aumentando progresivamente de peso, siendo su peso máximo el actual. Ha hecho algún intento de dieta consiguiendo pérdidas de peso de unos 2-3 kg que posteriormente recupera al abandonar la dieta. No desayuna, come siempre en restaurantes por motivos laborales y a la hora de cenar suele prepararse algo rápido por falta de tiempo para cocinar. No realiza ningún ejercicio físico. Mide 175 cm y actualmente pesa 114 kg. Toma hidroclorotiazida 50 mg/día para la hipertensión.

1. ¿Cuál podría ser una intervención adecuada?

Empezaríamos de nuevo intentando modificar el estilo de vida. Para ello, le pediríamos que apuntara todo lo que come durante el día, incluido lo que pica entre comidas, para poder realizar las modificaciones pertinentes. Le recomendaríamos una dieta hipocalórica repartida en 3-4 comidas al día sin saltarse ninguna ingesta. Para empezar debería desayunar, intentar escoger los menús menos calóricos en los restaurantes, tomar un tentempié por la tarde (un yogur descremado, por ejemplo) para no llegar con tanta hambre a la hora de la cena y por la noche si no tiene tiempo para cocinar, recomendarle una ensalada (de las ya preparadas en bolsas) y un trozo de pescado al microondas (se cocina en 5-10 minutos). Pactaríamos la realización de ejercicio físico, empezando con caminar 30 minutos al día. Intentaríamos hablar con el equipo multidisciplinar para recomendar un cambio del antihipertensivo ya que la hidroclorotiazida a estas dosis puede tener efectos metabólicos deletéreos sobre los niveles de glucosa.

2. A los 6 meses el paciente ha intentado seguir las recomendaciones dietéticas, aunque con limitaciones, que atribuye a motivos laborales, pero sólo ha conseguido perder 3 kg de peso. Sale a caminar media hora al día. El médico le añade tratamiento con orlistat (120 mg, tres veces al día). ¿Cuáles serían las recomendaciones dietéticas en este momento?

Convendría mantener las modificaciones conseguidas en el estilo de vida y la dieta hipocalórica. El orlistat ayudará, en la reducción de peso y también en el control de TA, LDL e insulínemia. Hay que advertir al paciente de que los principales efectos adversos del orlistat son gastrointestinales y están relacionados con la cantidad de grasa ingerida en la dieta, por lo que ésta debería ser restringida en grasas a fin de evitarlos. El orlistat puede además interferir en la absorción de vitaminas liposolubles como la vitamina D, por lo que podríamos recomendar al paciente asegurar la ingesta de alimentos ricos en vitamina D y exposición solar. Si con esto no fuera suficiente habría que recomendar suplementos de esta vitamina.

Anorexia

A.R.L. es una chica de 16 años, estudiante, sin antecedentes médicos de interés. Desde hace seis meses se ha ido mostrando progresivamente más irritable, siendo frecuentes las discusiones en casa con sus padres. Hace un par de meses que prácticamente no sale con sus amigas, encontrando siempre alguna excusa, especialmente cuando se trata de ir a cenar fuera. No utiliza nunca el ascensor para subir a casa, un cuarto piso, y se encierra a menudo en su habitación para hacer ejercicio. Su rendimiento académico ha mejorado notablemente. Dice que ha perdido apetito y rechaza sistemáticamente algunos alimentos. Ha perdido peso y su ropa habitual le resulta excesivamente gran-

de, pero ella sigue empeñada en adelgazar. En los cajones de su habitación, su madre le ha encontrado laxantes.

1. ¿Cuál sería el abordaje terapéutico de esta paciente?

Esta paciente cumple los criterios de anorexia nerviosa y debería ser vista por un equipo de especialistas. Si la persona que la ve por primera vez es una nutricionista, debería remitirla con rapidez a su médico de referencia. Debería valorarse su estado de desnutrición, inicialmente mediante el cálculo del IMC y solicitar una analítica para detectar posible anemia, hipoproteïnemia o alteraciones en el ionograma.

Se remitiría a la paciente a un equipo de psicólogos-psiquiatras para empezar la psicoterapia apropiada.

De acuerdo con todo el equipo, la paciente debe llevar un registro diario de la ingesta, de la actividad física y del uso de laxantes. Se le prohibirá pesarse y se realizará un registro semanal del peso en la consulta (sin que la paciente pueda acceder al mismo). Se iniciará una dieta equilibrada progresiva hasta alcanzar los requerimientos nutricionales necesarios para aumentar de peso. Se instaurará tratamiento con fluoxetina en espera de ver los resultados.

- 2.** A los 3 meses de seguimiento la paciente no ha ganado peso, ha engañado al equipo provocándose el vómito a escondidas y muestra un gran componente de ansiedad que dificulta su relación con la familia, con el equipo sanitario y con la comida. Se ha decidido añadir ansiolíticos al tratamiento y hacerla acudir de manera regular al comedor del centro.
- 3.** A los 6 meses de seguimiento, la paciente está un poco más controlada, ha aumentado 2 kg de peso y asiste regularmente al comedor del centro sin protestar. La relación con los familiares ha mejorado, aunque todavía no es del todo correcta.

Bulimia

C.P.F. es una chica de 25 años, estudiante universitaria. Ha padecido siempre de sobrepeso, por lo que ha intentado en ocasiones ponerse a dieta. Hace dos años se trasladó de ciudad por motivos de estudios, le costó mucho adaptarse, sintiéndose triste, irritable y con dificultades para dormir. Desde entonces viene padeciendo ataques de hambre que le obligan a ingerir grandes cantidades de comida, principalmente bollería, fuera de horas. Por este motivo ha decidió intentar seguir una dieta más estricta para compensar los excesos. En los últimos meses estas ingestas excesivas se han hecho cada vez más frecuentes y debido a su creciente preocupación por el peso ha empezado a vomitar tras los excesos. Alguna vez ha llegado a robar comida en algún supermercado. Se considera una inútil y debido a la vergüenza que le supone su problema nunca se ha atrevido a pedir ayuda. Su peso ha ido aumentando en los últimos meses pese a sus intentos por evitarlo.

1. ¿Cuál sería la intervención dietética inicial?

Convendría establecer una dieta equilibrada pero hipocalórica debido a que nos encontramos ante una paciente con sobrepeso. Se debe vigilar que la paciente realice todas las ingestas. Sin embargo, en esta paciente lo más importante es controlar los episodios de atracones. Debe remitirse a su médico de referencia para instaurar, además, tratamiento farmacológico, por ejemplo fluoxetina a dosis altas para controlar estos episodios. Se le recomendará que registre el número de atracones para ver si éstos desaparecen o al menos disminuyen.

- 2.** Al cabo de unos meses, la paciente ha perdido 5 kg, no presenta atracones y está muy contenta. Se decide mantener la dieta hipocalórica para continuar con la pérdida de peso y no modificar el tratamiento farmacológico hasta la siguiente visita.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

- 1. De los siguientes criterios cuál no forma parte del diagnóstico de bulimia nerviosa según DSM-IV:**

- ☐ a Episodios de vómitos recurrentes.
☐ b Excesiva preocupación por las amistades.

- ☐ c Sentimiento de no poder controlar la situación.
- ☐ d Utilización de laxantes o diuréticos.
2. En el tratamiento farmacológico de la anorexia nerviosa, ¿cuál es la respuesta falsa?
- ☐ a Los antidepresivos se pueden utilizar si existe depresión añadida.
- ☐ b Existen psicofármacos específicos para el tratamiento global de la anorexia nerviosa.
- ☐ c Los ansiolíticos pueden ser útiles si existe ansiedad.
- ☐ d En ocasiones se utilizan antipsicóticos.
3. Respecto al tratamiento de la bulimia nerviosa:
- ☐ a Los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina son útiles siempre a dosis bajas.
- ☐ b El tratamiento farmacológico debe ir acompañado del tratamiento reumatológico.
- ☐ c La fluoxetina es útil para el control de los atracones.
- ☐ d No se deben utilizar antidepresivos.
4. Definición de obesidad mórbida:
- ☐ a $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$.
- ☐ b $\text{IMC} \geq 35$ y síndrome de apnea del sueño.
- ☐ c $\text{IMC} \geq 35$ y diabetes.
- ☐ d Todas son correctas.
5. Indicaciones del tratamiento farmacológico en la obesidad:
- ☐ a Si $\text{IMC} \geq 30$.
- ☐ b Si $\text{IMC} \geq 27$ con comorbilidades.
- ☐ c a y b son correctas.
- ☐ d Ninguna es correcta.
6. Respecto a orlistat, ¿cuál es la correcta?
- ☐ a Es el único fármaco en nuestro país con indicación propia para obesidad.
- ☐ b Actúa produciendo saciedad.
- ☐ c Actúa a nivel del sistema nervioso central.
- ☐ d Sus efectos indeseables son: nerviosismo, HTA, taquicardia.
7. Para el tratamiento de la obesidad se han utilizado o se utilizan los siguientes fármacos con el fin de perder peso, excepto:
- ☐ a Biopolímeros.
- ☐ b Antidepresivos.
- ☐ c Inhibidores de la absorción de algún nutriente.
- ☐ d Antagonistas del calcio.
8. Para el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria:
- ☐ a Se necesita un equipo multidisciplinar.
- ☐ b La dieta hipercalórica rica en proteínas y baja en hidratos de carbono es imprescindible.
- ☐ c Los fármacos no son necesarios habitualmente.
- ☐ d Todas son falsas.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV-TR (4.^a ed.). Washington DC: 2000.
- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LI, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO'97. Med Clin (Barc) 1998; 111: 441-445.
- Bonnie A. Spear [et al.]. Recommendations for Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. Pediatrics 2007; 120: S254-S288.
- Borrego Hernández O. Tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria: Anorexia y Bulimia. Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24 (2): 44-50.
- Castro Dono C. Etiología Biológica de la Anorexia Nerviosa. Rev Asoc Gall Psiquiatr Neuroc 1998; 1,2: 24-27.
- Galicia Martín I, Simal Antón A. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26 (5): 117-127.
- Goldstein DJ, Rampey AH, Jr. Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Lavine LR. Fluoxetine: a randomized cli-

- nical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 129-135.
- Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343: 1833-1838.
- Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmatherapy* 2000; 20: 270-279.
- Ioannides-Demos LL, Proietto J, Tonkin AM, McNeil JJ. Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Saf* 2006; 29: 277-302.
- Juhel C, Armand M, Pafumi Y, Rosier C, Vandermander J, Lairon D. Green tea extract inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium in vitro. *J Nut Biochem* 2000; 11: 45-51.
- Pharmacological and Surgical Treatment of Obesity. Structured Abstract. July 2004. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/obesphtp.htm>
- Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* (17.^a ed. Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana; 2004.
- Yager J. Binge eating disorder: The search for better treatments. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 4-6.
- Yeomas M, Gray R. Effects of Naltrexone on Food intake and Changes in Subjective Appetite During Eating: evidence for Opioid Involvement in the Appetizer Effect. *Physiology & Behavior* 1997; 62/1: 15-21.
- WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra: WHO. 1998.

Tratamiento farmacológico en la osteoporosis

E. Vidal García
M. Anguera Salvatella

CAPÍTULO

13

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer qué fármacos (mecanismo de acción, farmacocinética, reacciones adversas) se prescriben más habitualmente en el tratamiento de la osteoporosis.
- Conocer las recomendaciones nutricionales durante el tratamiento farmacológico para la osteoporosis.

■ INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis como: "una enfermedad sistémica, caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que conduce a un aumento de la fragilidad del hueso y consecuentemente a un aumento del riesgo de fracturas".

La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente y puede estar originada por diversos factores, (factores hereditarios, factores ambientales, sexo, edad); aunque mayoritariamente se presenta en la edad avanzada y con una

incidencia mayor en la mujer. Cerca de 3 millones de personas la padecen en España, la mayor parte de las cuales son mujeres y, aproximadamente, 30 de cada 100 mujeres la sufren después de la menopausia.

En la tabla 13-1 se puede ver la prevalencia de la osteoporosis en la mujer española en el año 2001.

La prevalencia en el caso de los hombres es mucho menor.

Cada año, la osteoporosis causa más de 1,3 millones de fracturas de vértebras, cadera y muñecas en el mundo. Las fracturas más graves son las de cadera. Aunque pueden producirse en cualquier lugar debido a la generalizada pérdida de masa y densidad o calidad ósea.

En 1994 la OMS estableció por consenso los criterios para el diagnóstico de la osteoporosis (Tabla 13-2). La osteoporosis se detecta a través de una densitometría ósea (DMO), que mide la masa ósea y permite realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad.

Desde un punto de vista clínico la osteoporosis se clasifica en:

TABLA 13-1. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en mujeres españolas según los criterios de la OMS

Edad	Lumbar		Femoral	
	Osteopenia (%)	Osteoporosis (%)	Osteopenia (%)	Osteoporosis (%)
20-44	13,1	0,3	12,6	0,2
45-50	31,9	4,3	26,7	0,0
50-59	42,0	9,1	39,0	1,3
60-69	50,0	24,3	51,4	5,7
70-80	39,4	40,0	57,6	24,2

cianos) para mantener la funcionalidad musculoesquelética.

- **Una dieta equilibrada**, que incluya toda clase de alimentos, es básica para mantener la salud en general y, en el caso particular de los huesos, ciertos alimentos actúan como auténticos protectores de la osteoporosis, como son los lácteos, que aportan una importante dosis de calcio. La ingesta de calcio, en especial durante el período de crecimiento, resulta esencial para asegurar la mayor cantidad posible de masa ósea, y de la mejor calidad. Este mineral debe ir acompañado de otros nutrientes como las vitaminas A o D, minerales como el fósforo, el potasio y el magnesio. A pesar de su importancia, la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) reconoce que la ingesta diaria de este mineral se encuentra muy por debajo de la dosis recomendada.
- **Dieta alcalinizante.** La osteoporosis se encuentra muy relacionada con la acidosis producida por el tipo de alimentación. El consumo de determinados tipos de alimentos (alimentos de origen animal, cereales refinados, etc.) después de su metabolización dan como resultado sales con carácter ácido, con la consecuente acidificación del organismo; mientras que el consumo de alimentos como frutas, verduras, hortalizas, legumbres dan como resultado sales que alcalinizan el organismo.

Cuando ingerimos un exceso de alimentos de origen animal y consumimos pocos alimentos de origen vegetal, lo que estamos haciendo es acidificando nuestro organismo, que es lo mismo que decir que estamos bajando el pH de la sangre. Para poder neutralizar este exceso de ácido nuestro organismo tiene diferentes mecanismos, pero uno de ellos es la reserva alcalina del organismo, que es el hueso, éste libera sales de calcio para equilibrar el pH, con la consecuente descalcificación del mismo.

Teniendo en cuenta esta propiedad de los alimentos podemos concluir que una dieta

equilibrada en la que se combinen todos los alimentos en las cantidades recomendadas, evitará la acidificación producida por los alimentos.

También la comida abundantemente salada no es aconsejable, ya que con una dieta muy abundante en sodio se incrementa mucho la eliminación de calcio por la orina.

- **Vitamina D.** Además del calcio, debemos prestar atención para que a nuestra dieta no le falte un aporte adecuado de vitaminas, sobre todo de las más importantes para prevenir la osteoporosis, la vitamina D, que ayuda a la absorción del calcio y a que éste se fije en el hueso.

Hábitos de vida saludables: la osteoporosis no es una enfermedad que tenga curación, por lo que lo más inteligente es adoptar hábitos de vida saludables para evitarla o alejar el riesgo, sobre todo en las personas con más factores de riesgo. Algunos de ellos son:

- Evitar el tabaco, las bebidas alcohólicas y la cafeína, son tres factores que favorecen la pérdida de masa ósea.
- Tomar baños de sol, que aportan las dosis precisas de un determinado tipo de vitamina D.
- Aumentar la masa muscular en personas con bajo peso

Ejercicio físico: además de ser conveniente para evitar un sobrepeso y mantener el equilibrio corporal con más facilidad, el ejercicio físico es el tercero de los requisitos esenciales para prevenir la osteoporosis. Evitar el sedentarismo, caminar una hora al día o ejercicio físico equivalente, mejor con sobrecarga mecánica (gimnasia, baile, etc.), aunque la natación también es beneficiosa porque mejora la agilidad.

Evitar el riesgo de caídas

- **Personal:** déficits visuales, hipotensiones, mareos, dolor extremidades inferiores, etc.
- **Vivienda:** suelos resbaladizos, alfombras, zapatillas tipo chancleta, camas bajas, iluminación defectuosa, bañeras, escaleras, etc.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis han demostrado eficacia tan sólo en ensayos clínicos con tratamientos prolongados, en general, de al menos de dos a tres años, por lo que es importante una buena adherencia al tratamiento para conseguir buenos resultados. Los principales tratamientos farmacológicos son:

Terapia hormonal sustitutiva

Estrógenos

La terapia hormonal sustitutiva (THS) estrogénica es, de los tratamientos de la osteoporosis, el más experimentado y el que tiene mayor pruebas de eficacia. En estudios observacionales ha demostrado reducción del riesgo de fractura vertebral y de cadera. La evidencia indica que ello se traduce en una disminución del 35-60% en la incidencia de fracturas en tratamientos de más de cinco años de duración.

Mecanismo de actuación: los estrógenos son fármacos que retardan la desmineralización, por una acción directa sobre el hueso, ya que se han descubierto receptores de estrógenos en los osteoblastos. Los estrógenos inhiben la resorción y el recambio óseo con independencia de la vía utilizada, pero sus efectos sólo persisten mientras dura el tratamiento (5 años después de dejar el tratamiento la DMO es similar a la que nunca hizo tratamiento). Los estrógenos reducen los niveles de Lp(a), inhiben la oxidación de la LDL, mejoran la función endotelial, pero aumentan los triglicéridos, los activadores de la coagulación y la proteína C reactiva, todos ellos marcadores asociados a un aumento del riesgo cardiovascular. Los datos de los ensayos clínicos no confirman el efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular observado en los estudios observacionales.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siguiendo las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, decidió en 2004 las

condiciones de autorización de todas las especialidades farmacéuticas que contienen THS y en lo referente a su utilización en osteoporosis se afirmó que el balance beneficio/riesgo de la THS se considera desfavorable para la prevención de osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.

Contraindicaciones: tiene absolutas, como la presencia de cáncer de mama, endometrio u otro tipo estrógeno dependiente, embarazo, hemorragia vaginal, hepatopatía grave, trombosis venosa o pulmonar. Otras relativas como la HTA no controlada, el antecedente familiar de cáncer de mama u otra patología que empeore con los estrógenos. En la actualidad no se aconseja dar THS en las pacientes con patología coronaria por el riesgo aumentado de infartos durante el primer año.

Efectos adversos: aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso entre 2 y 4 veces con respecto a las no usuarias de THS (1/5.000 pacientes/año) y el riesgo de cáncer de mama (RR: 1,35 a los 5 años). Está en estudio el aumento del riesgo de cáncer de ovario. Otros efectos menos graves son: el sangrado vaginal, mastalgias, cefaleas, pesadez de piernas, aumento de retención de líquidos, reacciones cutáneas locales en el caso de parches. No aumenta el riesgo de cáncer de endometrio.

Inhibidores de la resorción ósea

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Eficacia: en estudios realizados con mujeres posmenopáusicas de 31 a 80 años y fractura vertebral previa se observó una reducción del riesgo de nueva fractura vertebral del 30% a los 3 años (incidencia del 21,2% vs 14,7%) y en mujeres con osteoporosis lumbar y sin fractura vertebral la reducción fue del 50% (incidencia del 4,5% vs 2,3%). No se observó reducción de fractura de cadera ni otras no vertebrales (incidencia 9,3% vs 8,5%). En todos los casos se administraron suplementos de calcio y vitamina D.

Mecanismo de actuación: son fármacos moduladores selectivos de los receptores estrogénicos que retrasan la desmineralización y actúan interaccionando con los receptores, desarrollando efectos agonistas y antagonistas, dependiendo del tejido y del contexto fisiológico. Producen efectos estrogénicos típicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso. En este grupo están incluidos el tamoxifeno (sin indicación para osteoporosis) y el raloxifeno. Se absorben por vía oral y son eliminados por vía hepática y renal. La dosis óptima de raloxifeno es de 60 mg/día, pudiéndose administrar en cualquier momento.

Contraindicaciones: historia de tromboembolismo venoso, embarazo, enfermedad hepática o renal grave

Efectos adversos: aumentan los sofocos y calambres en piernas, así como el riesgo de trombosis (igual que los estrógenos).

Bifosfonatos

Son compuestos sintéticos análogos al pirofosfato, potentes inhibidores de la resorción ósea. Dentro de este grupo de fármacos se ha detectado que algunos de ellos reducen la incidencia de fractura de cadera y de los cuerpos vertebrales y otros únicamente las fracturas vertebrales, lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de elegir el fármaco a administrar.

Son los fármacos más efectivos para el tratamiento de la osteoporosis y se utilizan junto a la administración de suplementos de calcio y vitamina D.

Mecanismo de actuación: retrasan la desmineralización. Son análogos estructurales a los pirofosfatos que forman la estructura mineral del hueso. Los bifosfonatos, una vez absorbidos, quedan depositados sobre los cristales de hidroxapatita, impidiendo su resorción al inhibir la acción de los osteoclastos y aumentan la mineralización del hueso.

Un inconveniente general de los bifosfonatos es que tienen una baja absorción, entre

1-10% de la cantidad ingerida y ésta disminuye si se ingieren con la comida, especialmente en presencia de alimentos ricos en calcio, como los lácteos (leche, leches fermentadas, quesos, postres lácteos), en presencia de alimentos ricos en hierro, café, té o jugo de naranja, por lo que se aconseja administrar fuera de las comidas. Entre un 20-80% se fija rápidamente en el hueso permaneciendo, al parecer, inactivo durante años y el resto se elimina rápidamente por la orina (semivida 20-120 minutos).

La dosis de bifosfonatos es variable, dependiendo del principio activo y la vía de administración. La vía de administración puede ser en algunos casos oral y aunque menos frecuentemente pueden ser administrados por vía intravenosa. Por lo que refiere a la posología, algunos de ellos se administran diariamente, otros una vez a la semana y otros una vez al mes o cada tres meses.

Se ha demostrado que uno de los motivos de abandono de tratamientos es, para algunas personas, la cantidad de comprimidos que debe ingerir. Por tal motivo se planteó la hipótesis de que un bifosfonato que se tomara más espaciadamente tendría mayor probabilidad de no ser abandonado por los pacientes. El estudio Balto fue diseñado para evaluar la preferencia de los mismos ante dos esquemas de tratamientos distintos. Los pacientes recibieron durante 6 meses un esquema semanal y otros 6 meses fueron tratados con ibandronato 150 mg una vez por mes. Los resultados mostraron un 66,1% de preferencia hacia el ibandronato de toma mensual.

En la tabla 13-3 se recogen los bifosfonatos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis y las posologías de cada uno de ellos en el tratamiento de la misma.

Los comprimidos deben tomarse por vía oral con un vaso de agua, a primera hora de la mañana, sin masticar ni dejar que se disuelvan en la boca. El paciente debe permanecer al menos 60 minutos de pie, para evitar la aparición de reacciones esofágicas irritativas. Se recomienda tomar el comprimido en ayunas para favorecer la absorción del fármaco y evitar consumir alimentos, sobre todo aquellos ricos

TABLA 13-3. Bifosfonatos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis

Fármaco	Vía administración
Alendronato	Oral
Etidronato	Oral
Ibandronato	Oral Intravenosa
Risedronato	Oral
Zolendronato	Intravenosa

en calcio y medicamentos antiácidos, laxantes o suplementos minerales 3 horas antes y hasta media hora después de la toma de este medicamento.

No deben aumentar la dosis por encima de las recomendaciones. Hay cierto consenso en que la acumulación de bifosfonatos en el hueso por un período prolongado podría llevar a una excesiva reducción de la resorción ósea, lo que podría conducir a un hueso congelado (*frozen bone*). Esta posición está sustentada por datos provenientes de experiencias animales que mostraron ocurrencia de microfracturas con altas dosis de bifosfonatos.

Contraindicaciones: son diferentes para cada uno de ellos pero en general son hipocalcemia e insuficiencia renal.

Efectos adversos: en general molestias digestivas. La toxicidad o efectos adversos de los bifosfonatos es baja, dado el rápido *clearance* del plasma y tejidos blandos, y varía mucho de un compuesto a otro.

Calcitonina

La calcitonina endógena es una hormona peptídica de 32 aminoácidos, que la producen unas células parafoliculares de la glándula tiroidea. Las preparaciones comerciales son de calcitonina humana, de salmón o calcitonina humana obtenida por bioingeniería. Debido a una pequeña diferencia en la secuencia de aminoáci-

dos, la calcitonina de salmón es más potente que la calcitonina humana.

Posee un efecto analgésico central (calcitonina de salmón en forma inyectada o inhalada) aliviando el dolor de las fracturas. Se encuentra en muchas especies, pero las más utilizadas por su mayor potencia son la calcitonina de salmón y la elcatonina.

Mecanismo de actuación: la calcitonina ayuda a mantener la homeostasis del calcio. La acción fundamental se realiza en el hueso, en donde inhibe el fenómeno de resorción ósea debida a la acción inhibidora sobre la actividad de los osteoclastos. Su acción es inversa a la de la parathormona. El hecho de que alivia el dolor de origen óseo es una ventaja adicional para algunos pacientes.

Por ser un polipéptido, la calcitonina se destruye en el tracto digestivo, por lo que se debe administrar por vía parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa) o intranasal.

Por vía subcutánea o intramuscular, una vez inyectada la hormona es absorbida directamente a la circulación sistémica mostrando sus efectos en los primeros 15 minutos. La duración de los efectos es de 8 a 12 horas después de la administración.

La dosis son de 100 UI de calcitonina de salmón diaria o alterna por vía endovenosa o subcutánea. La vía intranasal es preferible pero, por problemas de disponibilidad, se requieren dosis de 200 UI/día. Estas dosis deben ir acompañadas de un suplemento de calcio y vitamina D y la calcitonina debe administrarse una hora antes del suplemento de calcio y vitamina D.

Cuando se administra una vez al día se recomienda hacerlo preferentemente por la noche y en el caso de que la administración sea intranasal debe alternarse la administración en una fosa nasal cada noche. Si se administra dos veces al día, se recomienda hacerlo por la mañana y por la noche, utilizando en cada ocasión una de las fosas nasales.

Contraindicaciones: utilizar con precaución en pacientes con historia de alergias a proteínas de pescado.

Efectos adversos: dependen de la vía de administración utilizada. La forma nasal es bien tolerada, con una incidencia de rinitis. En la forma inyectada el efecto secundario más importante era la reacción inflamatoria local y la aparición de sofocos. También pueden aparecer molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal).

Elcatonina

La elcatonina, al igual que otras calcitoninas, interviene en la regulación del metabolismo del calcio, y su acción principal es la de inhibir la resorción ósea mediante la reducción de la actividad de los osteoclastos, así mismo produce hipocalcemia y reduce el dolor óseo, de intensidad y duración similar a la calcitonina de salmón.

Está indicada también para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y su vía de administración es intranasal o parenteral.

En la osteoporosis posmenopáusica, la dosis puede establecerse en 40 UE/24 horas o en dos nebulizaciones de 40 UE cada dos días. Al igual que la calcitonina, estas dosis deben ir acompañadas de un suplemento de calcio y vitamina D y la calcitonina debe administrarse una hora antes del suplemento de calcio.

Estimulantes de la formación del hueso: proteína relacionada con la parathormona

Hormona paratiroidea y teriparatida

Se utiliza para mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura y la teriparatida también en varones con riesgo.

La hormona paratiroidea (PTH) y sus fragmentos, como la teriparatida, han demostrado ser potentes estimuladores de la formación y resorción ósea, pudiendo incrementar o disminuir la masa ósea según las circunstancias fisiopatológicas de la persona.

Se trata una hormona proteica, de 84 aminoácidos, liberada por la glándula paratiroides y es el regulador más importante de los niveles de calcio y fósforo en el cuerpo. La liberación de la hormona paratiroidea es controlada por el nivel de calcio en la sangre. Los niveles bajos de cal-

cio en la sangre provocan un aumento en la liberación de esta hormona, mientras que los niveles altos de calcio en la sangre la inhiben.

La teriparatida (rh PTH (1-34), es el fragmento activo, de 34 aminoácidos N-terminal, de la hormona paratiroidea humana endógena y se elabora utilizando la tecnología del ADN recombinante. Actúa también uniéndose a los receptores celulares (osetoblastos) con la misma afinidad que la PTH.

Mecanismo de actuación: su acción fisiológica incluye la estimulación de la formación ósea por efecto directo sobre las células formadoras de hueso (osteoblastos), que incrementan de manera indirecta la absorción del calcio e incrementan la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfatos.

Las dosis recomendadas son de 20 microgramos administradas una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o en el abdomen, durante un máximo de 18 meses, ya que se desconoce su seguridad a largo plazo.

Efectos adversos: son bien toleradas y en ocasiones puede producir mareos, calambres en las piernas, náuseas y cefaleas. Aumento del calcio en sangre.

Suplementos de calcio y vitamina D

Calcio

El calcio es, junto con el fósforo, el principal componente de los huesos, en forma de cristales similares a la hidroxapatita. Además de formar parte del hueso inhibe de forma directa su desmineralización, ya que presenta un efecto antagonista indirecto de la PTH, al disminuir la liberación de la misma, protegiendo el hueso de la acción resorptiva de la PTH.

Estas necesidades de calcio varían según la edad, sexo y situación fisiológica (lactancia, embarazo) y se obtendrán preferentemente a través de la dieta, aunque si no se consigue a través de la dieta, debemos recurrir a suplementos farmacológicos.

La absorción de calcio se realiza, principalmente, en la primera porción del duodeno y

normalmente se absorbe entre un 20 a 30%, aunque algunas veces sólo un 10% del calcio ingerido. A nivel del duodeno la absorción tiene lugar por medio de dos mecanismos de forma paralela: difusión pasiva y transporte activo, siendo este último dependiente de la vitamina D₃, imprescindible para la síntesis de una proteína fijadora del calcio, que probablemente sirve como canal específico del calcio para su absorción.

Aunque en menor proporción la absorción de calcio también tiene lugar en el yeyuno, en el íleon y en el colon, concretamente en el ciego, en la parte ascendente y la descendente. El aumento o la disminución de la absorción de calcio dependen de varios factores:

- **Factores que hacen aumentar la absorción de calcio:**

- *Fisiológicos*: cuando existe un incremento de las necesidades de calcio, como es la etapa de crecimiento, embarazo, lactancia y deficiencia de calcio.
- *Vitamina D*: esta vitamina interviene en la síntesis de una proteína transportadora de calcio en el intestino, por lo que debemos asegurar su ingesta. Son pocos los casos que se requiera suplementar con esta vitamina, pues la exposición al sol de la piel predispone a la síntesis de la misma.
- *Lactosa*: se ha observado que la lactosa aumenta la biodisponibilidad del calcio, aunque en algunos estudios la mejora de la biodisponibilidad ha sido cuestionada. La lactosa es el azúcar de la leche y en los derivados lácticos se encuentra en pequeñas cantidades o a veces es inexistente.
- *pH del estómago*: para determinados suplementos de calcio, como el carbonato cálcico, se requiere de unas condiciones ácidas en el estómago, por lo que debe tomarse el suplemento con las comidas, pues es el momento en que hay una mayor secreción de ácido clorhídrico. No ocurre así con el citrato cálcico que debe tomarse fuera de las comidas.
- *Estrógenos*: se ha demostrado que niveles óptimos de estrógenos aumentan la síntesis

de vitamina D y como consecuencia aumenta la absorción de calcio.

- *Bajo consumo de calcio*: la absorción del calcio disminuye al aumentar la dosis de este mineral en una sola toma, por lo que se recomienda la ingesta de pequeñas dosis (dos o tres tomas al día) y no en una sola toma al día.

- **Factores que disminuyen la absorción de calcio:**

- *Fisiológicos*: el mecanismo de absorción dependiente de la vitamina D se hace menos eficiente conforme avanza la edad. El estrés físico y mental tiende a disminuir la absorción a incrementar la excreción de calcio. Algunas enfermedades como la aclorhidria, la intolerancia a la lactosa, es-treñimiento, y cualquier aumento en la motilidad intestinal disminuye la absorción de electrolitos.
- *Fibra dietética y fitatos*: se han descubierto componentes de la fibra dietética, como las gomas, pectinas y mucilagos que se hidratan y forman geles que modifican la viscosidad del contenido intestinal y pueden afectar la biodisponibilidad de algunos minerales como el calcio. Otro componente de la fibra es el ácido fítico. El fitato es un quelante potencialmente fuerte y puede formar complejos estables con varios compuestos catiónicos, entre ellos el calcio. El complejo fitato calcio es insoluble a pH intestinal y no permite la absorción del ion. Cabe destacar que los estudios que se han realizado sobre la disminución en la biodisponibilidad del calcio con la fibra han sido a corto plazo y en ellos no puede evaluarse una posible adaptación a largo plazo en la que se compense el balance negativo del calcio.
- *Ácido oxálico*: el ácido oxálico es un ácido presente en algunos vegetales (espinacas, acelgas y remolacha, cacao) y que forma sales insolubles de oxalato cálcico en el tracto intestinal. El calcio presente en estos alimentos se absorbe muy poco, un ejemplo es el calcio de las espinacas que sólo se absorbe un 5%. El cacao también

es rico en oxalatos, pero como normalmente se consume diluida con leche, la cantidad final de oxalatos no altera la biodisponibilidad de este mineral.

- **Fósforo:** una alta ingesta de fósforo en la dieta hace que éste se combine con el calcio formando compuestos insolubles, por lo que se recomienda consumirlos en una proporción calcio:fósforo de 1:1 o 2:1.

Son varias las fuentes de calcio utilizadas como suplemento. El % de calcio elemental dependerá del tipo de sal de calcio utilizada:

- Carbonato cálcico (calcio elemental 40%).
- Fosfato cálcico (calcio elemental 39%).
- Pícolato cálcico (calcio elemental 13%).
- Gluconato cálcico (calcio elemental 9%).
- Lactato cálcico (calcio elemental 21%).

La dosis óptima de calcio no ha sido establecida, aunque las recomendaciones actuales son del orden de 1.500 mg diarios, junto con 400-800 UI de vitamina D. Es mejor administrarla en varias dosis, junto con las comidas.

En algunos pacientes el carbonato cálcico presenta problemas de tolerancia (náuseas, dispepsia y estreñimiento), por lo que se recomienda utilizar otra sal.

En el tratamiento de la osteoporosis la administración únicamente de calcio tiene sólo un leve efecto sobre la masa ósea y la disminución de la resorción. Sin embargo, hay trabajos que muestran que la prescripción de calcio y vitamina D disminuye la incidencia de fractura. De todos modos, el calcio es un coadyuvante obligatorio en todos los tratamientos de la osteoporosis.

Es habitual que se indique el calcio por la noche, ya que se ha comprobado un aumento de la resorción ósea nocturna, pero éste es debido al reposo en cama y no a la PTH, por tanto no disminuiría por dar calcio en la noche o al acostarse.

Vitamina D

La vitamina D regula la síntesis de otras hormonas, como la PTH, y actúa en diversos órganos implicados en la homeostasis cálcica, sobre todo en el intestino, favoreciendo la absorción

intestinal de calcio, siendo el principal regulador de su absorción activa.

El colecalcifediol (forma inactiva de la vitamina D) se sintetiza a nivel dérmico, bajo la influencia de la exposición solar o los rayos ultravioletas. Esta forma de vitamina D también se origina a partir del ergocalcifediol procedente de la dieta. El colecalcifediol es transformado en el hígado en calcifediol, que posteriormente es transformado a nivel renal en calcitriol, la forma activa de la vitamina D. En la figura 13-1 se ilustra el metabolismo de la vitamina D.

Los pacientes con patologías renales, que no son capaces de realizar la transformación de calcifediol en calcitriol, deben recibir suplementos de esta forma activa de vitamina D.

La disminución en la ingesta y síntesis de vitamina D y la disminución en los valores séricos de calcitriol producen una disminución de la absorción y de los valores plasmáticos de calcio, con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario que contribuye al aumento del recambio óseo y a la pérdida ósea.

Cuando las fuentes habituales de vitamina D sean insuficientes, se plantea la necesidad de suplir con vitamina D, a poblaciones de riesgo de pérdida ósea, como la mujer posmenopáusica.

Otros fármacos

Existen otros fármacos/alimentos relacionados con los anteriores para complementar sus acciones:

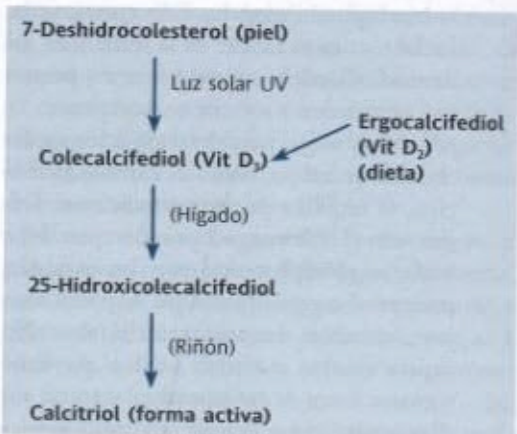


FIGURA 13-1. Metabolismo de la vitamina D.

- El flúor.
- La **ipriflavona** es un derivado sintético de la isoflavona que todavía no está comercializada en España.
- La **soja**, alimento utilizado por la población asiática, su consumo se ha asociado a una mayor DMO en población menopáusica japonesa.
- Las **tiazidas** actúan aumentando la reabsorción del calcio en la orina.
- La **tibolona** es un esteroide sintético con actividad estrogénica, progestágena y androgénica, utilizado como alternativa al THS ha demostrado reducción de la pérdida de la DMO lumbar y femoral similar a la THS.

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

En el tratamiento de la osteoporosis, la dieta tiene una importancia capital. El aporte de calcio y vitamina D a través de la dieta disminuye la necesidad de tratamiento farmacológico en algunos casos, o que no se deba recurrir a los fármacos en una medida amplia. Igualmente, aunque el paciente reciba tratamiento farmacológico, el resultado de éste depende en gran medida de que se realice una dieta adecuada. El nutricionista debe detectar en la entrevista clínica si el/la usuario/a:

- Tiene antecedentes familiares de osteoporosis/fractura de cadera.
- Edad de la menopausia, amenorreas prolongadas.
- Si consume fármacos de riesgo: corticoides, litio, antiepilépticos.
- Fracturas previas por traumatismos leves.
- Consumo de tabaco, alcohol.
- Si presenta patologías de tiroides.
- Si hay déficit de vitamina D.

Es útil el realizar una anamnesis dirigida con el objetivo de evaluar factores de riesgo modificables o no), posible etiología, contraindicaciones o indicaciones de posibles tratamientos, patologías y tratamientos concomitantes, calidad y esperanza de vida, etc. Todo ello nos facilitará la toma de decisiones sobre el tipo de tratamiento más adecuado. Debe recordarse que no todas las osteoporosis precisan tratarse farmacológicamente, sino sólo aquéllas con un riesgo elevado de fractura.

La exploración física se centrará básicamente en registrar la talla, el peso y evaluar el riesgo de caídas. Por ejemplo: evaluar la agilidad viendo si tiene dificultad al levantarse de una silla, o en darse media vuelta estando de pie; detectar inestabilidades por hipotensión, algias en extremidades, cataratas u otros déficits visuales, etc. No todos los riesgos asociados tendrán solución pero se deberá intentar su corrección o compensación al máximo (por ejemplo, usar caminadores o carritos de la compra con 4 ruedas o bastones, evitar los suelos resbaladizos, usar zapatos cerrados, etc.). En estas situaciones el nutricionista-dietista intensifica acciones multidisciplinares, con el objetivo de (además de una dieta equilibrada) ejercer sus funciones para reducir el riesgo de fracturas.

CASO PRÁCTICO

Una mujer de 70 años posmenopáusica, diagnosticada de osteoporosis grado I con tratamiento con bifosfonatos para retrasar la desmineralización ósea, pide consejo dietético para mejorar su densidad de masa ósea. Es una persona con una baja tolerancia a la lactosa, por lo que no se le puede recomendar una ingesta de leche normal, lo cual puede complicar el alcanzar unas dosis correctas de calcio con la alimentación.

Para empezar el tratamiento con bifosfonatos, debe realizarlo en ayunas, por la mañana y esperar de 30 a 60 minutos para desayunar. Este tratamiento requiere alcanzar una dosis de calcio suficiente entre 1.000-1.500 mg y una dosis de vitamina D de 10 µg al día.

En este caso, le podemos recomendar, en lugar de leche, leche sin lactosa, bebida de soja u otras bebidas vegetales enriquecidas en calcio (tienen la misma dosificación de calcio que la leche y



una relación calcio/fósforo igual, superior a 1, por lo que son alimentos calcificantes). Se le puede pautar por ejemplo la bebida de soja fraccionada a lo largo del día, un vaso por la mañana, otro por la tarde y otro por la noche, para de este modo, además de fraccionar el aporte de calcio, alcanzar unos niveles sanguíneos de isoflavonas constantes a lo largo del día, lo que por su leve efecto estrogénico ayudará a retrasar la desmineralización (esta recomendación no es aplicable a mujeres que hayan sufrido una neoplasia con receptores hormonales positivos).

Se debe valorar la tolerancia a la ingesta de yogures, porque aunque contienen pequeñas dosis de lactosa, por efecto de la betagalactosidasa (con actividad lactásica en leches fermentadas) se hidroliza la lactosa, por lo que su tolerancia en general es muy buena, en personas intolerantes a la lactosa, además por el contenido de probióticos, el consumo de yogur ayuda al mantenimiento de una flora intestinal sana, factor que favorece la absorción de nutrientes.

Los quesos curados contienen también una dosis elevada de calcio, por lo que se puede aconsejar que tome: gruyere, emmenthal o parmesano, todos ellos tienen un contenido en calcio superior a 800-1.000 mg por cada 100 gramos (una porción de 30 a 40 g al día será equivalente a un vaso de leche).

Otros alimentos calcificantes (que tienen mayor contenido de calcio que de fósforo) son las frutas cítricas, los higos y algunas verduras (lechuga, endivia, escarola, berro, borraja, judía verde, puerro, col lombarda, col rizada, repollo, acelga, espinaca, etc.) (Tabla 13-4).

Introducir diariamente de 2 a 3 platos de verdura al día, dar preferencia a las patatas y las legumbres frente a los cereales (arroz y pasta) y el aporte de 2 frutas cítricas, ayudará a realizar una dieta rica en vitamina C y más alcalinizante, que junto con un aporte moderado de carne, pescado y huevos ayudará a mantener el coeficiente calcio/fósforo positivo, y este factor favorece un correcto depósito de calcio óseo.

Para obtener unos niveles correctos de vitamina D, además de recomendar una exposición al sol de unos 15-30 minutos al día para favorecer la síntesis cutánea de colecalciferol, es aconsejable tomar de 2 a 3 veces a la semana pescado graso, llamado también pescado azul (sardina, salmón, atún, caballa, bonito, anchoa, boquerón, etc.), y de 3 a 4 huevos a la semana, por ser alimentos que aportan vitamina D (Tabla 13-5).

Todos estos consejos favorecerán la absorción de calcio y el mantenimiento de una masa ósea correcta.

TABLA 13-4. Alimentos calcificantes

100 g de alimento	mg de calcio	mg de fósforo
Leche	124	92
Batido fermentado de soja	100	47
Yogurt natural desnatado	140	109
Queso Emmenthal	1.029	627
Naranja	41	20
Mandarina	34,5	20
Higos secos	193	89
Escarola	55	37
Judía verde	51,7	37

TABLA 13-5. Alimentos ricos en vitamina D

100 g de alimento	µg de vitamina D
Pez espada	7,2
Salmón	9,9
Sardina	7,9
Anchoas en aceite	11,8
Atún	4
Caviar	5,9
Huevo	1,8
Queso Emmenthal	1,1

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. De los siguientes grupos farmacológicos, ¿cuál no es efectivo en el tratamiento de la osteoporosis?

- ☐ a Bifosfonatos.
- ☐ b Estrógenos.
- ☐ c Vitamina D.
- ☐ d Progestágenos.

2. La vitamina D aumenta la absorción de:

- ☐ a Calcio.
- ☐ b Hierro.
- ☐ c Vitamina B₁₂.
- ☐ d Ácido fólico.

3. Cuando se toma alendronato el paciente debe:

- ☐ a Tomarlo con agua abundante.
- ☐ b Permanecer en bipedestación al menos durante 30 minutos.

☐ c Tomarlo conjuntamente con alimentos.

☐ d a y b son ciertas.

4. Los diuréticos:

- ☐ a Favorecen la excreción de calcio.
- ☐ b Favorecen la retención de calcio.
- ☐ c Favorecen la eliminación de sodio y la retención de calcio.
- ☐ d Favorecen la retención de sodio y la eliminación de calcio.

5. Tiene propiedades analgésicas:

- ☐ a El calcio.
- ☐ b Los bifosfonatos.
- ☐ c Calcitonina.
- ☐ d Ninguna de las anteriores es cierta.

BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Española contra la osteoporosis: <http://www.aecos.es/> (último acceso 22 de marzo de 2010).
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, Álvarez Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc) 2001; 116: 86-88.
- Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la Osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y Diagnóstico. Ann Sist Sanit Navar 2003; 26 (Supl 3), 29-52.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the

diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008; 19: 399-428.

Orozco López P. Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis 2001. Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 117-141.

Rizzoli R. Long term strategy in the management of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine 2007; 74 (6): 540-543.

WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, num 843, Geneve, 1994.

Antiinfecciosos y citostáticos

D. Sevilla Sánchez
E. Carcelero San Martín
D. Soy Muner

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Identificar los principales fármacos antiinfecciosos y citostáticos.
- Reconocer las reacciones adversas con afectación del sistema digestivo en una situación real.
- Conocer cómo aplicar las recomendaciones pertinentes en el caso de aparición de efectos adversos.

■ INTRODUCCIÓN

Los antiinfecciosos son fármacos que actúan contra los agentes causantes de las infecciones, con la intención de eliminarlos y, en la medida de lo posible, no afectar a las células infectadas. Podemos diferenciar distintos grupos de antimicrobianos: antibióticos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios.

En este grupo también se pueden incluir los agentes para la desinfección, que son aquellos productos que no presuponen la total destrucción de todos los microorganismos, sino solamente la eliminación de aquéllos que puedan ser patógenos. Podemos diferenciar entre antisépticos, si actúan en organismos vivos (piel, mucosas, etc.) o desinfectantes, si actúan sobre objetos inanimados.

Los citostáticos son fármacos dirigidos a frenar la proliferación y/o el crecimiento de las células tumorales, actuando a nivel de los ácidos nucleicos: ADN o ARN, y generalmente de una forma poco específica, por lo que frecuentemente ocasionan efectos adversos y toxi-

cidad diversa por afectación de diversos órganos y tejidos.

■ ANTIINFECCIOSOS

Antibióticos

Su clasificación puede realizarse en base a diferentes criterios:

- **Según su origen:**
 - naturales, producidos por un microorganismo (p. ej: penicilina);
 - de origen semisintético, cuando se obtienen por modificación de éstos; y
 - de origen químico o sintético (p. ej: quinolonas).
- **Según el grupo químico:**
 - β -lactámicos,
 - aminoglucósidos,
 - glucopéptidos,
 - macrólidos,
 - lincosamidas,
 - quinolonas,
 - tetraciclinas,
 - sulfamidas y derivados,
 - otros.
- **Según el espectro de acción o tipo de patógenos sobre los que actúan:** grampositivos, gramnegativos, micobacterias.
- **Según su mecanismo de actuación** pueden ser bacteriostáticos, si actúan inhibiendo el crecimiento celular, o bien, bactericidas si son capaces de destruir las bacterias.

La elección del antibiótico dependerá de diversos factores:

- **Características del paciente:** edad, peso, alergias, enfermedades de base, embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática, inmunodepresión, etcétera.
- **Etiología microbiana cierta** (tratamiento dirigido) o más probable (tratamiento empírico) y valoración de resistencias bacterianas.
- **Características del propio antibiótico:** acción bactericida/bacteriostática, difusión al lugar de acción (o biofase), espectro bacteriano, reacciones adversas, interacciones, tolerancia, vía de administración.

β -Lactámicos

Es el grupo más utilizado en la práctica clínica ya que presentan características favorables, tales como: una buena absorción oral, buena difusión, escasos efectos adversos (su diana de acción no existe en las células humanas ya que inhiben la síntesis de la pared bacteriana), así como el amplio y diferente espectro de acción alcanzado por los diversos fármacos. Forman parte de este grupo:

- **Penicilinas:** destacan aquellas que son naturales, como penicilina G (en forma sódica, procaína o benzatina), aquellas con actividad anti estafilocócica como cloxacilina, las de espectro amplio como amoxicilina o ampicilina, o las anti-pseudomonas como piperacilina.
- **Cefalosporinas:** las cuatro generaciones diferentes que existen se diferencian en el espectro antibacteriano. De 1.^a generación destacan cefalexina, cefalotina o cefadroxilo; de 2.^a generación: cefuroxima o cefoxitina; de 3.^a generación: cefotaxima, ceftriaxona, cefixina o ceftazidima y de 4.^a generación: cefepima.
- **Otros β -lactámicos:** aztreonam (química-mente sólo contiene un único anillo) que tiene un espectro selectivo frente a gramnegativos. El grupo de los carbapenemes como imipenem/cilastatina, meropenem, ertapenem y doripenem, presentan un espectro de acción amplio o selectivo para gérmenes gramnegativos.

- **Inhibidores de β -lactamasas:** las β -lactamasas son enzimas producidas por las bacterias que inactivan los β -lactámicos. Los inhibidores de β -lactamasas no son antibióticos propiamente dichos, ya que por sí solos carecen de actividad antibacteriana, pero cuando se asocian a los β -lactámicos potencian o recuperan la sensibilidad perdida. Por ejemplo: ácido clavulánico (asociado a amoxicilina) o tazobactam (asociado a piperacilina).

En general, este grupo de antibióticos son muy bien tolerados. Entre las reacciones adversas destacan las reacciones de hipersensibilidad (alergias) o frecuentemente las alteraciones gastrointestinales (diarrea), ya sea porque algunos productos son irritantes gastrointestinales (ácido clavulánico) o bien porque al tener un espectro antibacteriano amplio también dañan la flora intestinal propia del paciente. (amoxicilina, carbapenemes).

Aminoglucósidos

Forman parte de este grupo: amikacina, gentamicina, tobramicina y netilmicina. Actúan inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Son antibióticos que no se absorben por vía oral por lo que se administran vía iv o im. Sin embargo, es posible su administración vía oral cuando se utilizan para tratar infecciones del tracto digestivo, por ejemplo: paromomicina, que es útil en infecciones por parásitos como amebas (*Entamoeba histolytica*) o tenias intestinales.

Son antibióticos muy activos contra bacilos gramnegativos y generalmente se suelen asociar a otro antibiótico. Las reacciones adversas más importantes son: ototoxicidad y nefrotoxicidad. Por esto, la asociación con otros fármacos con toxicidad ótica (como furosemida o cisplatino), o toxicidad renal (como anfotericina, cisplatino, ciclosporina, aciclovir, etc.) debe ser utilizada con precaución.

Glucopéptidos

Forman parte de este grupo: vancomicina y teicoplanina. Actúan por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana en un paso previo al que

realizan los β -lactámicos. Casi no se absorben por vía oral, por lo que su administración es vía iv. Su espectro de acción se limita a bacterias grampositivas como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* sp. Sin embargo, en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, la vía de administración recomendada para vancomicina es la vía oral, como tratamiento tópico intestinal. En cuanto a los efectos adversos destacan: ototoxicidad y nefrotoxicidad (como para los aminoglucósidos). Vancomicina también puede ocasionar el denominado "síndrome del cuello rojo", relacionado con una administración rápida (se recomienda administrar 1 g en mínimo 1 hora) y que se caracteriza por una reacción tipo histaminérgica muy característica con exantema y prurito en la zona del cuello y tronco superior.

Macrólidos

Forman parte de este grupo: eritromicina, claritromicina, azitromicina y espiramicina. Actúan por inhibición de la síntesis de proteínas. Se pueden administrar por vía oral o parenteral para tratar infecciones por bacterias poco sensibles a otros antibióticos. Claritromicina (junto con amoxicilina y omeprazol) se utiliza en el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* asociado a las úlceras gastroduodenales. Azitromicina presenta una elevada distribución intracelular, y se utiliza en patógenos intracelulares como *Chlamidia trachomatis* (causante de uretritis o cervicitis) o *Mycoplasma pneumoniae* (causante de neumonías atípicas). Espiramicina se utiliza en el tratamiento de parásitos como toxoplasma y cryptosporidium.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentra el dolor abdominal, principalmente por eritromicina, debido a su efecto procinético sobre la motilidad gastrointestinal (se puede utilizar en la gastroparesia), así como hepatotoxicidad.

Lincosamidas

Clindamicina es el principal representante de este grupo de fármacos. Actúa por inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. Se puede

administrar tanto por vía oral como por vía parenteral. Su espectro de acción destaca por su cobertura de bacterias anaerobias grampositivas y gramnegativas.

Su efecto adverso más frecuente se produce a nivel gastrointestinal, ya que es el principal antibiótico (no el único) asociado a colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.

Quinolonas

Forman parte de este grupo: norfloxacin, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino. Actúan inhibiendo la síntesis de ADN bacteriano. Existen formas de administración por vía parenteral o vía oral. En este caso se debe tener en cuenta que los cationes divalentes y trivalentes (Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+}) presentes en diversos alimentos y medicamentos producen agregados insolubles que retrasan la absorción de las quinolonas, por lo que es aconsejable no administrarlos conjuntamente.

Tienen un espectro de acción amplio y variado, así norfloxacin y ciprofloxacino presentan actividad especialmente frente a gramnegativos (útil en infecciones urinarias). Otros como levofloxacino y moxifloxacino presentan un espectro más amplio cubriendo incluso *Streptococcus*, *Moraxella* o *Haemophilus* sp (útil en las neumonías adquiridas en la comunidad o en las bronquitis en los pacientes EPOC).

Son antibióticos bien tolerados y con baja incidencia de efectos adversos, destacando como más grave la toxicidad articular (a nivel de cartílago), por lo que su uso está contraindicado en niños, embarazadas y durante la lactancia.

Tetraciclinas

Forman parte de este grupo: clortetraciclina, minociclina, doxiciclina y tigeciclina. Actúan inhibiendo la síntesis de proteínas. Presenta un amplio espectro antibacteriano (gramnegativos, grampositivos, y otras bacterias poco frecuentes). Incluso son activas frente a diversos protozoos como *Entamoeba histolytica* o *Plasmodium falciparum* (malaria).

Al igual que ocurre con las quinolonas, existe una disminución de la absorción cuando se

administran con alimentos o fármacos que contienen cationes divalentes y trivalentes (Al^{3+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+}), por lo que no se administrarán conjuntamente (ver Capítulo 19).

Frecuentemente presentan alteraciones a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos, pirosis y diarreas), también fotosensibilidad, y se depositan en huesos y dientes por lo que no se pueden utilizar en niños, embarazadas ni lactantes.

Sulfamidas y combinaciones

Forman parte de este grupo: sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfadiazina. Actúan inhibiendo la síntesis de ácido fólico necesario para la replicación del ADN. Relacionado con el grupo está el trimetoprim que también inhibe esta síntesis, aunque en un paso diferente. Generalmente se suelen utilizar asociados, como el caso de cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim), lo que ocasiona un bloqueo secuencial en dos etapas diferentes. Poseen un amplio espectro de acción si bien se suelen utilizar para el tratamiento de *Nocardia sp.*, la enfermedad inflamatoria intestinal (sulfasalazina), quemaduras y úlceras (sulfadiazina) o en la profilaxis de neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes inmunodeprimidos (SIDA, trasplantados).

Sus efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales. Pueden producir con incidencia baja fotosensibilidad, reacciones exantemáticas y anemia hemolítica. Algunas sulfamidas son poco solubles y pueden precipitar en forma cristales en la orina, por lo que es aconsejable asegurar una buena hidratación durante el tratamiento. También pueden producir hiperbilirrubinemia, por lo que se deben evitar durante el embarazo y los lactantes para evitar el riesgo de kernicterus (disfunción cerebral por acúmulo de bilirrubina en el sistema nervioso central).

Antimicobacterias

Son los antibióticos utilizados para tratar la tuberculosis. Entre estos destacan los principales o de primera línea: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Se utilizan en combinación (politerapia) para impedir la aparición

de resistencias y durante prolongados tiempos (≥ 6 meses).

Isoniazida se caracteriza por presentar dos reacciones adversas, principalmente hepatotoxicidad y neuropatía periférica, que guarda relación con la depleción de piridoxina o vitamina B_6 , por lo que se deberá asociar esta vitamina al tratamiento. Rifampicina se caracteriza por presentar hepatotoxicidad (como isoniazida) y colorear las secreciones (orina, saliva, lágrimas, sudor, etc.) de color rojo-naranja. Además, es un potentísimo inductor del metabolismo hepático, por lo que se deberán tener en cuenta las potenciales interacciones que pueda ocasionar con otros fármacos que se eliminen primordialmente por vía hepática. Pirazinamida también destaca por su hepatotoxicidad y por producir hiperuricemia. La principal reacción adversa del etambutol es la aparición de alteraciones visuales (neuritis óptica).

Otros

Otros antibióticos de interés son:

- *Fosfomicina*, utilizado principalmente para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias no complicadas.
- *Ácido fusídico*, *mupirocina* y *bacitracina* utilizados en forma de aplicación tópica y *linezolid* y *daptomicina* todos ellos para infecciones por bacterias grampositivas.
- *Colistina* cubre únicamente bacterias gramnegativas y, dadas sus frecuentes reacciones adversas (neurotoxicidad y nefrotoxicidad), únicamente se utiliza en infecciones graves.
- *Metronidazol* se utiliza en infecciones por bacterias anaerobias, y se caracteriza por producir alteraciones en el gusto (sabor metálico) y por no poder administrarse junto con bebidas alcohólicas ya que interacciona y pueda dar reacciones "tipo disulfiram" (malestar general, náuseas, vómitos y enrojecimiento facial).

Antifúngicos

Podemos clasificar los antifúngicos en diferentes grupos:

• Antifúngicos de naturaleza antibiótica:

- *Poliénicos*: anfotericina B, nistatina. Actúan fijándose a los esteroides de la membrana celular, principalmente por el ergosterol de los hongos (aunque también al colesterol de las células humanas). Presentan baja absorción oral, por lo que son de administración iv (anfotericina B) o aplicación tópica (nistatina). Son antifúngicos de amplio espectro.
- *No poliénicos*: griseofulvina (uso sistémico). Actúan fijándose a los microtúbulos del huso mitótico por lo que inhiben la mitosis celular. Su acción se produce a nivel dérmico, pero no se manifiesta por vía tópica sino que debe ser administrada por vía sistémica (oral). Se utiliza en el tratamiento de la tiña.

• Antifúngicos azoles:

- *Uso sistémico*: ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol.
- *Uso tópico*: clotrimazol, sertaconazol, miconazol.

Actúan inhibiendo enzimas involucradas en el proceso de síntesis del ergosterol fúngico. Son antifúngicos de amplio espectro.

• Otros antifúngicos:

- *Uso sistémico*: flucitosina, yoduro potásico, terbinafina, equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina).
- *Uso tópico*: ciclopirox, tolnaftato, amorolfina.

Antivíricos no activos frente al virus de la inmunodeficiencia humana

Es posible diferenciar distintos grupos de fármacos:

- Fármacos activos frente a herpes virus: aciclovir, valaciclovir, famciclovir, brivudina.
- Fármacos activos frente a citomegalovirus: ganciclovir, valganciclovir, cidofovir.
- Análogos de pirofosfato: foscarnet.
- Antivíricos de amplio espectro: ribavirina.
- Antigripales: amantadina, rimantadina, zanamivir, oseltamivir.

Las principales características de los antivíricos no activos frente al VIH son las que se señalan a continuación:

- Los fármacos antiherpes y anticitomegalovirus inhiben la replicación viral. Actúan como antimetabolitos, moléculas similares a las bases nitrogenadas del ADN viral capaces de incorporarse al ADN en los procesos de replicación y pararla.
- Aciclovir puede precipitar una insuficiencia renal transitoria, por lo que durante el tratamiento se deberá asegurar una correcta hidratación del paciente. Valaciclovir es un profármaco similar a aciclovir pero con mejor biodisponibilidad. Brivudina posee mayor toxicidad y se utiliza como una segunda opción terapéutica.
- Ganciclovir (administración iv) y valganciclovir (profármaco de ganciclovir de administración vo) se caracterizan por producir depresión medular que origina neutropenia, por lo que su uso como antivírico anticitomegalovirus está restringido a pacientes inmunodeprimidos o con afectación grave. Cidofovir produce mayor toxicidad (principalmente renal y ocular) por lo que se utiliza como una segunda opción terapéutica.
- Foscarnet se administra exclusivamente por vía iv y destaca por su perfil de efectos secundarios: nefrotoxicidad, la cual es dosis dependiente y reversible. Dicha nefrotoxicidad cursa con pérdidas de electrolitos como Mg^{2+} y/o Ca^{2+} que se deberán reponer. Se utiliza como alternativa en el tratamiento por infección de virus herpes, varicela-zoster o citomegalovirus, cuando los tratamientos previos han fracasado.
- Rivabirina es un antiviral de amplio espectro aunque su principal utilidad terapéutica es en el tratamiento de la hepatitis C (asociado a interferón alfa). Su principal efecto adverso es la anemia.
- En general, los antigripales amantadina y rimantadina (inhibidores de la descapsidación del virus) y zanamivir y oseltamivir (inhibidores de la neuraminidasa vírica) son bien tolerados.

Antivíricos activos frente al VIH (antirretrovirales)

Son varias las familias de fármacos con actividad frente al VIH. Las principales son las que se detallan a continuación:

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa:**
 - *Análogos de nucleósidos:* zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), tenofovir (TDF), emtricitabina (FTC).
 - *No análogos de los nucleósidos:* nevirapina, efavirenz, etravirina.
- **Inhibidores de la proteasa:** lopinavir, ritonavir, indinavir, saquinavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, nelfinavir, tipranavir.
- **Inhibidores de la fusión:** enfuvirtida.
- **Inhibidores de la integrasa:** raltegravir.
- **Inhibidores del receptor CCR5:** maraviroc.

Antiparasitarios

Los fármacos utilizados en el tratamiento de las parasitosis se caracterizan por ser poco específicos y poco selectivos, ya que muchos de ellos se utilizan principalmente en otras indicaciones. Es importante tener en cuenta que muchas de estas infecciones cursan con alteración directa del tracto gastrointestinal con náuseas, vómitos y frecuentemente diarreas, por lo que será necesario adaptar la dieta a estos procesos. Este es el caso de las giardiasis, amebiasis, criptosporidiosis (todos ellos protozoos) así como la gran mayoría de infección por helmintos (trematodos, cestodos o tenias y nematodos). En la tabla 14-1 se resumen los tratamientos recomendados frente a diversas infecciones por parásitos.

Cabe destacar que el tratamiento de la malaria o paludismo se realizará en función de las resistencias a los fármacos en las zonas afectadas. El tratamiento base es cloroquina (asociado a primaquina, en el caso de que el parásito presente formas hepáticas silentes) mientras que en las zonas de resistencia, el tratamiento se realiza con diferentes alternativas: a) quinina + doxiciclina (que se sustituye por clindamicina

en niños o embarazadas), b) proguanil/atovaquona, c) mefloquina o d) pirimetamina/sulfadoxina. Los efectos secundarios más característicos son la aparición de retinopatía con la cloroquina, la aparición de mareos y alteraciones del equilibrio en el caso de mefloquina (no se aconseja tomar alcohol u otras drogas durante su uso) y el cinchonismo (acúfenos, cefalea, vómitos intensos y visión borrosa) asociados a quinina y derivados.

El tratamiento de la toxoplasmosis se realiza tan sólo en pacientes inmunodeprimidos (infectados VIH, trasplantados) ya que en pacientes inmunocompetentes la infección es asintomática.

■ CITOSTÁTICOS O ANTINEOPLÁSICOS

Los fármacos citostáticos son aquéllos que se emplean en el tratamiento de los procesos cancerosos. Pueden clasificarse en distintos grupos o familias:

- **Agentes alquilantes:** ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, busulfán, tio-tepa, carmustina, lomustina, fotemustina, temozolamida, dacarbazina. Actúan formando enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas de la célula, produciendo la muerte celular.
- **Antimetabolitos:**
 - *Análogos del ácido fólico:* metotrexato, raltitrexed, pemetrexed.
 - *Análogos de purina:* mercaptopurina, fludarabina, cladribina.
 - *Análogos de pirimidinas:* fluoracilo, citarabina, capecitabina, gemcitabina, azacitidina, decitabina, tegafur. Actúan inhibiendo la formación de ADN de una forma directa (análogos de purina o pirimidinas) o bien de forma indirecta (análogos del ácido fólico). Es imposible la replicación celular.
- **Alcaloides de plantas y otros productos naturales:**
 - *Derivados de la Vinca:* vindesina, vinorelbina, vincristina, vinblastina. Estos productos se fijan a la tubulina, con lo que los

TABLA 14-1. Tratamientos recomendados frente a diversas infecciones por parásitos

Parásito	Fármaco
Giardia	Metronidazol
Tricomonas	Metronidazol
Leishmania	Anfotericina B, Glucantime, Pentostam
<i>Trypanosoma brucei</i>	Suramina, Melarsoprol
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Benznidazol
Ameba	Paromomicina, Metronidazol
Balantidia	Tetraciclinas, Metronidazol
Fasciola	Praziquantel
Tenias	Niclosamida, Praziquantel, Paromomicina Albendazol (si afectación tisular)
Filarias	Dietilcarbamacina, Ivermectina, Metronidazol
<i>Larva migrans</i>	Mebendazol, Albendazol, Ivermectina, Pamoato de pirantel
Artrópodos (sarna, pediculosis, miasis, garrapatas)	Permetrina, Lindane, Malation
Toxoplasma	Sulfadiazina + Pirimetamina (asociados a ácido fólico) Espiramicina o Atovacuona
<i>Cryptosporidium</i>	Cotrimoxazol
<i>Isosporidium</i>	Cotrimoxazol

microtúbulos intracelulares no pueden polimerizarse y la célula no puede dividirse.

- **Inhibidores de las topoisomerasas:** etopósido y tenipósido (epipodofilotoxinas); irinotecán y topotecán (derivados de la camptotecina); doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina, mitoxantrona (antraciclinas).

Actúan por inhibición de las topoisomerasas: enzimas que catalizan la separación del ADN en los procesos de replicación. Inhiben la replicación celular.

- **Taxanos:** docetaxel, paclitaxel. Actúan estabilizando los microtúbulos intracelulares de una forma indefinida, de forma que éstos dejan de funcionar.

- **Citotóxicos antibióticos y sustancias relacionadas:**

- Dactinomicina, bleomicina y mitomicina.

- **Otros:**

- **Derivados de platino:** cisplatino, carboplatino, oxaliplatino. Actúan intercalándose entre el ADN y desestabilizándolo.

- **Metilhidrazinas:** procarbazona.

- **Anticuerpos monoclonales:** rituximab, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, panitumumab, alemtuzumab, gemtuzumab.

Son moléculas obtenidas por procesos de ingeniería genética dirigidas específicamente contra dianas de las células afectadas. De esta manera producen la muerte celular o imposibilitan la replicación celular.

- **Inhibidores de las proteinquinas:** imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, sorafenib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, temsirolimus.

Dirigidos específicamente a inhibir los procesos intracelulares de transducción de las señales de crecimiento celular.

— *Otros:* asparaginasa, altretamina, hidroxycarbamida, pentostatina, miltefosina, es-tramustina, tretinoína, bortezomib.

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Antibióticos

- El efecto adverso más frecuente derivado del uso de los antibióticos son las alteraciones digestivas, ya que por el propio mecanismo de acción eliminan la flora bacteriana intestinal, lo que puede producir: diarreas, intolerancias digestivas, dispepsia, etc.
- Estos efectos suelen ser autolimitados, ya que la duración del tratamiento antibiótico también es finita. En caso de que esta sintomatología sea superior a 48-72 horas se solicitará consejo médico y/o farmacéutico.
- Estos efectos son más frecuentes en los antibióticos de amplio espectro y particularmente para clindamicina.
- Los antibióticos del grupo de las quinolonas y de las tetraciclinas se deben administrar separados unas 2-3 horas como mínimo de los alimentos ricos en sales minerales que contengan cationes divalentes y trivalentes (p. ej., derivados lácteos), ya que disminuyen su absorción.
- Algunos antibióticos (metronidazol) no se pueden administrar concomitantemente con alcohol, ya que pueden producir intolerancia y efectos adversos indeseables.

Antifúngicos

- Anfotericina B es un fármaco de elevada toxicidad, en especial nefrotoxicidad, lo que condiciona alteraciones electrolíticas (pérdidas de Mg^{2+} y Ca^{2+}) que se deberán de reponer vía sistémica o bien con suplementos orales.
- Griseofulvina y terbinafina son fármacos muy lipófilos por lo que se deberán administrar en presencia de alimentos grasos para asegurar una mejor absorción.
- Entre los antifúngicos, los azoles presentan generalmente buena absorción, a excepción de itraconazol por lo que se aconseja su administración junto a alimentos con el fin de mejorarla.

Antivíricos

- Mantener una dieta equilibrada es primordial en personas afectadas por el VIH. Evitar la pérdida de peso y mantener una masa muscular adecuada son dos de las medidas necesarias para poder luchar con éxito contra los procesos infecciosos. Cabe destacar que una dieta desequilibrada con un alto consumo de grasas puede disminuir las defensas y causar diarreas, lo que puede agravarse en personas con VIH.
- Las náuseas, vómitos y diarrea son efectos adversos frecuentes en pacientes en tratamiento anti-retroviral (en especial en aquellos que reciben tratamiento con inhibidores de la proteasa, zidovudina y tenofovir). Estos efectos secundarios suelen ser más frecuentes al inicio del tratamiento y, generalmente, disminuyen hasta desaparecer a lo largo del tiempo. Será necesario adaptar la dieta en función de los síntomas.
- En esta población de pacientes, es frecuente la pérdida de apetito. En estos casos se recomendará comer en pequeñas cantidades y varias veces al día. Ante la pérdida de peso se recomiendan platos nutritivos y fáciles de digerir, evitando alimentos con poco valor nutritivo y que den sensación de plenitud.
- Algunos fármacos activos frente al VIH, principalmente los inhibidores de la proteasa, aumentan los triglicéridos, colesterol y/o glucosa por lo que la dieta se adaptará con el fin de tratar de regular dichas alteraciones.

- En general, se recomienda tomar los antirretrovirales con alimentos para una mejor tolerancia. No obstante hay algunas excepciones, tales como: efavirenz puede producir efectos adversos neuropsiquiátricos que aumentan si el fármaco se administra con alimentos (por una mayor absorción), por lo que se recomienda administrarlo justo antes de acostarse y sin la presencia de alimentos. Por otra parte, didanosina se recomienda administrarlo separado de las comidas.
- El alcohol debe evitarse en los pacientes que toman efavirenz ya que se potenciarían los efectos neuropsiquiátricos, y también con didanosina, ya que se incrementa el riesgo de desarrollar pancreatitis.
- Algunos productos naturales pueden interactuar con el tratamiento antirretroviral, por lo que se deberá extremar las precauciones (consultar con su médico y/o farmacéutico) o desaconsejar su uso. Esto es especialmente significativo en el caso de pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa en los que está contraindicado la administración concomitante de: la hierba de San Juan (antidepresivo), equinácea (inmunomodulador), el zumo de pomelo, o el extracto de ajo.

Citostáticos

- Los fármacos citostáticos son generalmente poco específicos (a excepción de los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de tirosinasa), por lo que no solamente inhiben el crecimiento de las células tumorales, sino también de aquellas células con un elevado recambio celular, como pueden ser las células progenitoras hemáticas, el epitelio del tracto digestivo o de la piel. Esto explica que todos ellos puedan ser causantes, en mayor o menor proporción, de: a) toxicidad hematológica (anemia, neutropenia, plaquetopenia), b) náuseas, vómitos, diarreas, c) aftas bucales, mucositis o d) caída del cabello; efectos secundarios que se deban tratar de forma específica.
- Es fundamental una alimentación equilibrada en estos pacientes para tolerar mejor el tratamiento, disminuir los efectos secundarios a los fármacos, prevenir las infecciones y mejorar la eficacia del tratamiento. Los consejos dietéticos deben individualizarse en función de los efectos secundarios descritos por el paciente.
- Se recomienda, de forma general, una buena higiene de los alimentos y evitar comerlos crudos. Asimismo, se recomienda una dieta variada y rica en calorías y alimentos proteicos. Se debe beber abundante agua, pero sin gas y separada de las comidas para que no produzca sensación de saciedad durante la ingesta. Es más recomendable ingerir pequeñas cantidades de alimentos más frecuentemente. Deben evitarse los alimentos muy calientes o muy fríos, picantes o ácidos porque podrían empeorar algunos efectos adversos de la quimioterapia.

Los antiinfecciosos y citostáticos forman parte de un grupo con elevado número de fármacos. Muchos de ellos afectan de forma directa e indirecta a la funcionalidad del tracto digestivo, causando diversos efectos adversos como: náuseas, vómitos y diarreas. Estos procesos, además, se pueden ver potenciados por las propias enfermedades para las que se utilizan.

En consecuencia, es muy recomendable identificar los efectos producidos por estos fármacos sobre la nutrición de los pacientes y actuar de forma específica, aconsejando a los pacientes con las medidas pertinentes.

CASO PRÁCTICO

Paciente diagnosticado de VIH a raíz de un ingreso hospitalario por neumonía. Tras un corto período de ingreso se le prescribe, al alta hospitalaria, tratamiento antirretroviral consistente en Lopinavir/ritonavir (inhibidor de la proteasa) y dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nu-



cleósidos, además de tratamiento antibiótico oral durante 7 días para finalizar el tratamiento de su neumonía y cotrimoxazol como profilaxis de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Ya en su domicilio, el paciente experimenta diarreas, náuseas y sensación de plenitud que perduran a lo largo de la semana, por lo que se preocupa y decide consultar con su médico de familia, que lo deriva a un nutricionista.

El nutricionista da al paciente las siguientes recomendaciones:

- Tranquiliza al paciente explicándole que los síntomas digestivos se deben al inhibidor de la proteasa (pudiendo estar agravados por el tratamiento antibiótico), que son más intensos durante la primera semana y que tienden a disminuir o desaparecer con el tiempo.
- El paciente toma el inhibidor de la proteasa en ayunas; el nutricionista recomienda que se administre junto a alimentos para mejorar la tolerancia, desaconsejando las bebidas con gas para que no agraven la sensación de plenitud.
- Adapta o aconseja una dieta astringente durante unos días para intentar disminuir la diarrea: se aconsejan alimentos con bajo contenido en fibra, evitando frituras, lácteos, café y té. Recomienda beber agua para no deshidratarse. Además, para minimizar las náuseas recomienda comer más frecuentemente y en menos cantidades y no acostarse inmediatamente después de comer.
- El paciente presenta un cuadro de defensas disminuidas, por lo que aconseja evitar carnes o pescados crudos o poco cocinados con el fin de evitar el riesgo de infección.
- Informa al paciente de que los inhibidores de la proteasa pueden aumentar los triglicéridos, colesterol y/o glucosa, por lo que la dieta debe procurar no ser alta en grasas saturadas o en azúcares.
- Desaconseja al paciente que tome zumo de pomelo porque podría aumentar las concentraciones en sangre el inhibidor de la proteasa, con el consiguiente riesgo de aparición de toxicidad. También le informa al paciente de que algunos productos naturales pueden interactuar con el tratamiento antirretroviral y que, en caso de querer tomar alguno, debería consultar antes con su médico especialista o farmacéutico.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. De las siguientes afirmaciones, señale la respuesta correcta:

- ☐ a Amoxicilina es un aminoglucósido que se caracteriza por su nefrotoxicidad y ototoxicidad.
- ☐ b Vancomicina es una penicilina que puede originar el "síndrome del cuello rojo".
- ☐ c Se aconseja administrar tetraciclinas con leche para asegurar una mejor absorción.
- ☐ d Clindamicina se asocia frecuentemente con diarreas por colitis pseudomembranosa.

2. En un paciente que acude a la consulta de dietética en tratamiento con fluconazol, se deberá pensar:

- ☐ a Que está en tratamiento por un proceso gripal complicado.

- ☐ b Que sufre de una infección cutánea por bacterias grampositivas.

- ☐ d Que ha realizado un viaje tropical y padece de malaria.

- ☐ d Que es probable que se esté tratando por una candidiasis.

3. De las siguientes afirmaciones, señale la respuesta falsa:

- ☐ a Foscarnet puede producir nefrotoxicidad y pérdida de electrolitos que se deberán reponer.

- ☐ b Las alteraciones gastrointestinales son frecuentes en los pacientes infectados por el virus del VIH y tratados con inhibidores de la proteasa.

- ☐ c No existe ningún problema en combinar bebidas alcohólicas y el tratamiento antirretroviral.

- d** Deben extremarse las precauciones en combinar el tratamiento antirretroviral y ciertos productos naturales.

4. Respecto a los fármacos antiparasitarios:

- a** Generalmente son poco específicos y se pueden utilizar en otras infecciones.
- b** Muchas infecciones afectan directamente al tracto gastrointestinal, ocasionando frecuentemente diarreas, por lo que se deberá actuar en consecuencia.
- c** Metronidazol se utiliza en el tratamiento de las amebiasis, balantidiasis, algunos nematodos y como antibióti-

co para bacterias anaerobias, además no se debe combinar con alcohol.

- d** Todas las anteriores son correctas.

5. Respecto a los citostáticos:

- a** Ciclofosfamida y doxorubicina son fármacos inocuos y sin efectos adversos.
- b** Rituximab y trastuzumab se caracterizan por producir frecuentemente náuseas y vómitos.
- c** Los derivados del platino como cisplatino son altamente emetógenos.
- d** Son medicamentos bien tolerados y sin afectación hematológica.

BIBLIOGRAFÍA

- Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana (5.ª ed.). Capítulos 59-70. Elsevier-Masson.
- Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis World J Gastroenterol 2009; 15: 1554-80.
- Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, Schofield P, Charleson C, Aranda S. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. J Clin Oncol 2008; 26: 5618-29.
- McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment Future Microbiol 2008; 3: 563-78.
- Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. J Antimicrob Chemother 2008; 61 Suppl: 19-30.
- Pérez JL, Carranza C, Mateos F. Antiparasitic drugs, review of the useful drugs in the treatment of classic

and emergent parasitic diseases. Rev Esp Quimioter 2009; 22: 93-105.

- Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Versión actualizada de 2009. <http://www.gesida.seimc.org/index.asp> (último acceso, 15 de diciembre de 2009).
- Recomendaciones de SPNS/GEAM/SENBA/SENPE/AEDN/SEDCA/GESIDA sobre nutrición en el paciente con infección por VIH. <http://www.gesida.seimc.org/index.asp> (último acceso, 15 de diciembre de 2009).
- Suárez C, Gudíol F. Antibióticos beta-lactámicos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009; 27: 116-29.
- Tuset M, Martín-Conde MT, Miró JM, Del Cacho E, Alberdi A, Codina C, Ribas J. Características de los fármacos antivirales. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 433-57.

Farmacología del sistema nervioso central

M. C. Lozano Estevan
C. Iglesias Rosado

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la anatomía básica del SNC.
- Conocer la mecánica de la transmisión nerviosa.
- Identificar los principales neurotransmisores del SNC.
- Conocer e identificar los principales fármacos que tienen su acción principal sobre el sistema nervioso central.

■ INTRODUCCIÓN

La función principal del sistema nervioso central (SNC) es la de comunicación. Explicado de una forma resumida, ésta función se basa en recibir y procesar la información, y, en última instancia, elaborar la respuesta adecuada.

Todos y cada uno de los fármacos que actúan sobre el SNC lo pueden hacer a diferentes niveles.

El extraordinario proceso de "comunicación ilimitada" que realiza el SNC es consecuencia de una neuroanatomía compleja y una coordinación perfecta entre todas sus partes.

Para que este proceso se lleve a cabo es necesario que se produzca la comunicación inter-neuronal mediada por la transmisión química entre moléculas (transmisoras y receptoras).

La molécula transmisora (neurotransmisores y neuropéptidos) debe estar presente en la terminación sináptica de la neurona por la cual ha sido sintetizada. Una vez que ésta llega a la terminación, debe ser liberada como resultado

de la actividad específica de la neurona y, como paso final del proceso, debe ser capaz de influir selectiva y específicamente sobre la neurona postsináptica a través de receptores específicos.

■ TRANSMISIÓN NERVIOSA

El mecanismo implicado en la transmisión del impulso nervioso obedece a un patrón en el que están implicados fenómenos eléctricos, con intercambio iónico a través de la membrana celular, y fenómenos químicos con la presencia de neurotransmisores de naturaleza excitatoria o inhibitoria que actúan sobre receptores específicos.

Se debe tener en cuenta que no existe contacto físico entre las neuronas del SNC y entre las neuronas y los órganos efectores. Por consiguiente, la transmisión del impulso nervioso debe ser capaz de pasar el impulso nervioso de una neurona a otra o de una neurona a un órgano efector.

El proceso de la transmisión del impulso transcurre con el siguiente orden:

1. **Cambios eléctricos en la superficie neuronal.** Un impulso puede producir una despolarización en un punto de la membrana celular de la neurona. Como consecuencia de la despolarización se produce una penetración del Na^+ y del Ca^{2+} al interior de la célula y una salida del K^+ al exterior de la misma. Inmediatamente después se vuelve a repolarizar la célula, saliendo el Na^+ y el Ca^{2+} que habían entrado y entrando el K^+ que había salido.

Este proceso de despolarización-repolarización se propaga a lo largo de la neurona en dirección al axón terminal del impulso nervioso como si de una descarga eléctrica se tratara.

Cuando el impulso llega a la terminación del axón, la sinapsis (estructura formada por la aproximación de las dos neuronas yuxtapuestas) se encarga, a través de los neurotransmisores, de pasar el estímulo a la neurona postsináptica.

Tal proceso empieza en el botón terminal del axón de la neurona (elemento presináptico), continúa en el espacio sináptico y termina en la zona receptora del elemento postsináptico (dendrita, soma u otro axón).

2. **Neurotransmisión química.** Como se había comentado anteriormente, la ausencia de contacto entre neuronas hace imprescindible la existencia de neurotransmisores químicos que actúen en el espacio interneuronal o sinapsis.

En el espacio sináptico, los neurotransmisores pueden actuar de diferentes formas:

- Actuar sobre los receptores específicos de la neurona postsináptica, volviendo a generar una despolarización en dicha neurona.
- Actuar sobre los receptores específicos de la neurona presináptica, adquiriendo un efecto inhibitorio sobre la salida de más cantidad de neurotransmisor.
- Recaptarse en el botón terminal a través de la membrana presináptica.
- Degradarse mediante enzimas específicas.

Es fundamental conocer la sinapsis y los neurotransmisores implicados en el impulso nervioso puesto que se trata de dianas en el tratamiento farmacológico de numerosas patologías.

■ NEUROTRANSMISORES DEL SNC

Dentro de los neurotransmisores cabe mencionar que, en condiciones normales, existen neurotransmisores de carácter estimulante y otros

de carácter inhibitorio. Sea cual sea su función cualquier neurotransmisor debe acoplarse a su receptor correspondiente.

A continuación se describen los principales grupos de transmisión del SNC, y dentro de cada uno sus neurotransmisores, receptores más importantes y su funcionalidad.

Sistema de transmisión colinérgico

La acetilcolina es el principal neurotransmisor de este sistema, es sintetizada a partir de colina y acetil-CoA en las terminaciones nerviosas colinérgicas. Su síntesis es mediada por la enzima acetilcolina transferasa.

La acetilcolina es liberada por un proceso de exocitosis en respuesta a la entrada de iones de Ca. Tras su liberación, ésta es hidrolizada en el espacio sináptico por la acetilcolinesterasa, originando colina y acetato.

Al unirse la acetilcolina a los receptores postsinápticos actúa sobre los canales iónicos, aumentando la permeabilidad de iones de Na y K. Como consecuencia se produce una despolarización de la membrana postsináptica.

La función de las neuronas colinérgicas se produce en el sistema reticular activador ascendente, elemento fundamental para mantener un tono general de alerta o de vigilia; al mismo tiempo facilita la excitabilidad de la corteza y modula el procesamiento sensorial. Parece que participa igualmente en algunos estados de sueño como la iniciación de la fase de sueño denominada REM.

Receptores colinérgicos

Receptores muscarínicos

- **M1:** situados en las células gástricas, ganglios y SNC. Median las funciones de excitación del SNC, estimulan la secreción gástrica y la motilidad intestinal. Su acción se antagoniza por la pirenzepina.
- **M2:** situados en el SNC y en el corazón. Median funciones inhibitorias.
- **M3:** situados en las glándulas y músculo liso vascular. Causan la contracción del músculo liso y la relajación vascular.

Receptores nicotínicos

- **Nm:** situados en la placa neuromotriz.
- **Ng:** situados en los ganglios y en la médula adrenal.
- **N:** situados en el SNC.

Sistema de transmisión noradrenérgico

La noradrenalina es el principal neurotransmisor de este sistema. La síntesis de la noradrenalina se lleva a cabo a partir de la L-tirosina. La L-tirosina una vez dentro de las neuronas adrenérgicas se une a un grupo hidroxilo y, gracias a la acción de la enzima tiroxina-3-monooxigenasa se forma la L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA).

La L-DOPA es el sustrato de la L-aminoácido aromático descarboxilasa dando lugar a la dopamina. El 50% de la dopamina formada es destruida enzimáticamente por la catecol-O-metil transferasa, el otro 50% se transforma en noradrenalina gracias a la acción de la dopamina β -hidroxilasa.

En la médula adrenal, una parte de la noradrenalina es transformada en adrenalina por acción de la enzima feniletanolamina N-metil transferasa. Gran parte de la adrenalina formada es almacenada para su posterior liberación a sangre.

En el metabolismo y degradación de la noradrenalina interviene la monoaminoxidasa (MAO).

El sistema noradrenérgico influye sobre el sistema de alerta y vigilancia, en un sentido selectivo, mantiene los procesos de atención, filtrando al mismo tiempo información sensorial que puede ser distractora. Asimismo, el sistema interviene también en actividades físicas englobadas en respuestas intensas ante estímulos con un alto contenido personal: emociones, estímulos estresores, etcétera.

Receptores noradrenérgicos

Receptores α_1

Con carácter general, la activación de los receptores α produce respuestas excitatorias sobre la

musculatura lisa. La estimulación de los receptores α_1 produce la activación de tres fosfolipasas:

- Fosfolipasa A, que produce la síntesis del ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.
- Fosfolipasa C, que promueve la movilización de Ca.
- Fosfolipasa D, que promueve la síntesis de ácido fosfatídico.

α_1A : situados en el corazón, hígado, cerebro, corteza cerebral, próstata y pulmones. Son muy sensibles a la noradrenalina, más que a la adrenalina. Se activan a través de la fenilefrina y se antagonizan por la prazosina.

α_1B : presentes en riñones, bazo, aorta, pulmón y corteza cerebral. Son muy sensibles a la noradrenalina, más que a la adrenalina. Se activan a través de la fenilefrina y se antagonizan por la prazosina.

Receptores α_2

Los receptores se encuentran a nivel presináptico, su activación inhibe la liberación de noradrenalina. El principal receptor de este grupo es el α_2A . Situado en la corteza cerebral, médula y plaquetas. Activado por la clonidina y oximetazolina, e inhibido por la yohimbina.

Sistema de transmisión dopaminérgico

La dopamina es el principal neurotransmisor de este sistema. La síntesis de dopamina comienza con la tirosina. Su metabolismo y degradación corre a cargo de la monoaminoxidasa (MAO) y de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Existen tres vías dopaminérgicas fundamentales: la vía nigroestriada que comunica la sustancia negra del mesencéfalo con el cuerpo estriado, y las vías mesolímbico-mesocortical con cuerpos celulares que se proyectan hasta el sistema límbico y neocórtex.

Los sistemas dopaminérgicos cerebrales están íntimamente relacionados con procesos en los que el movimiento y la ejecución de tareas

constituyen un elemento clave. El sistema nigroestriado es esencial en la especie humana para que el movimiento sea realizado de forma armoniosa y obedezca a las órdenes voluntarias del individuo de acuerdo con patrones motóricos bien establecidos.

Los sistemas dopaminérgicos mesocortical y mesolímbico probablemente contribuyen a mantener la atención, la ideación, la evaluación correcta de la realidad, la motivación, el control del pensamiento, la conducta social de apego y demás funciones que se encuentran alteradas en la esquizofrenia y en otras situaciones patológicas.

Receptores dopaminérgicos

Hasta el momento se han identificado cinco receptores dopaminérgicos. Los receptores D1 y D5 estimulan la formación de AMPc, activando la proteína G estimuladora, mientras que los receptores D2, D3 y D4 inhiben su formación activando la proteína G inhibidora.

Sistema de transmisión serotoninérgico

El neurotransmisor que predomina en este sistema es la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT). La serotonina está ampliamente distribuida por diferentes áreas cerebrales.

La 5HT se sintetiza a partir del L-triptófano que procede de la dieta. Una vez incorporado a las células, éste se hidroxila, por mediación de la triptófano hidroxilasa, dando lugar al L-5-hidroxitriptófano, que después de una descarboxilación se convierte en 5HT. Una vez sintetizada la serotonina se almacena en vesículas protegiéndola de la acción de la monoaminoxidasa (MAO).

En las neuronas del SNC la triptófano hidroxilasa no se satura con el sustrato, por lo que la cantidad de L-triptófano en el cerebro influye de manera significativa en la síntesis de 5HT.

La 5HT es liberada por las terminaciones nerviosas, parte de la serotonina interacciona con los receptores específicos y parte es recaptada por las propias terminaciones nerviosas.

Este proceso puede ser inhibido por fármacos que bloquean selectivamente.

La serotonina se metaboliza en el cerebro por la MAO y por la aldehído deshidrogenasa.

El sistema serotoninérgico desempeña un papel decisivo en el mantenimiento del tono interno afectivo y del tono vital, de forma que las alteraciones del sistema en su proyección cortical y límbica pueden ser responsables de los trastornos depresivos, ciertas formas de ansiedad, cuadros obsesivo-compulsivos, ideación suicida o de la agresividad expresada consigo mismo o hacia otras personas.

Receptores serotoninérgicos

Existen dos grupos principales de receptores serotoninérgicos:

1. Receptores acoplados a proteínas G:

- **5HT₁**: su activación está asociada a la inhibición de la adenilciclase, hecho que conlleva a la disminución del AMPc.
- **5HT₂**: su activación produce la estimulación del ciclo de los fosoinositidos y un aumento en el calcio intracelular.
- **5HT₄, 5HT₆ y 5HT₇**: están acoplados positivamente a la adenilciclase y al ser activados aumenta el AMPc intracelular.

2. Receptores acoplados a un canal iónico.

Sistema de transmisión aminoacidérgica

Dentro de este sistema de neurotransmisión se encuentran el GABA (ácido gamma-aminobutírico), la glicina, el glutamato y el aspartato. El GABA se sintetiza a partir del ácido glutámico, se almacena en las vesículas sinápticas y se libera por exocitosis, proceso calcio-dependiente inhibido por los iones de magnesio. Su acción principal es la de inhibir el SNC.

El glutamato actúa como excitador del SNC, está presente en áreas cerebrales talamocorticales y células piramidales. Se actúa sobre este receptor cuando se quiere limitar la excitabilidad cerebral.

La glicina actúa como transmisor inhibitorio en el tronco encefálico y en la médula espinal. Actúa como modulador del glutamato.

Receptores aminoacidérgicos

- GABA-A y GABA-B: presentes en el 40% de las neuronas.
- NMDA y No-NMDA: receptores específicos del glutamato.

■ FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SNC

Antipsicóticos

Llamados también neurolépticos, los antipsicóticos constituyen un grupo de medicamentos de naturaleza química muy heterogénea pero con mecanismo de acción común. Actúan fundamentalmente por bloqueo de los receptores dopaminérgicos cerebrales D₂, aunque muchos antipsicóticos tienen actividad sobre los receptores de otros neurotransmisores.

La elección de un tipo u otro de medicamento depende de las características personales y de la yatrogenia que haya podido ocurrir en episodios anteriores.

Los antipsicóticos son fármacos muy eficaces en la esquizofrenia, con más del 90% de respuesta en los brotes agudos. En pacientes que van a seguir de forma continuada el tratamiento, y que por determinadas circunstancias no pueda asegurarse que lo vayan a realizar adecuadamente, pueden prescribirse preparados depot. Estas preparaciones inyectables de depósito liberan lentamente el fármaco desde el punto de inyección intramuscular, consiguiendo efecto sostenido durante varias semanas, como es el decanoato de flufenazina o microesferas de risperidona.

También están indicados en las psicosis asociadas a cuadros agudos de manía o de depresión mayor, así como en cuadros psicóticos de causa medicamentosa o toxicológica: psicosis anfetamínica y cocaínica, o cuadros psicóticos producidos por anticolinérgicos y alucinógenos.

Son empleados como tratamiento coadyuvante en cuadros de agitación debidos a causas psiquiátricas, como el delirium tremens y la demencia senil. De igual modo, estos agentes se utilizan para el tratamiento de tics presentes

en cuadros neurológicos como el síndrome de Gilles de la Tourette y la corea de Huntington. En niños con síndrome de Tourette uno de los fármacos de elección es la pimozida.

Antipsicóticos típicos

En este grupo se encuentran las fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina, trifluoperazina, tioridazina, etc.), butirofenonas (haloperidol, droperidol) y tioxantenos (zuclopentixol). Estos fármacos bloquean diferentes tipos de receptores en el sistema nervioso central, lo que va a condicionar tanto su acción terapéutica como sus efectos secundarios

- Bloquean distintos subtipos de receptores dopaminérgicos. Existe una buena correlación entre el grado de bloqueo de receptores dopaminérgicos (D₂) de las áreas mesolímbicas y mesocorticales y las concentraciones clínicamente eficaces de cada fármaco para ejercer su acción antipsicótica.
- Bloquean receptores dopaminérgicos de la vía nigroestriada: aparición de cuadros extrapiramidales.
- Tienen un efecto bloqueante alfa-adrenérgico central y periférico: hipotensión ortostática.
- Tienen un efecto anticolinérgico central y periférico: menor incidencia, efectos extrapiramidales, sequedad de la boca, retención urinaria, visión borrosa, atonía gastrointestinal, confusión mental, etcétera.
- Bloquean los receptores histaminérgicos (H₁) produciendo sedación.

Los efectos adversos más frecuentes de los antipsicóticos convencionales son los referentes a sus acciones sobre el SNC, como el extrapiramidalismo y la discinesia tardía, además de la sedación y del empeoramiento de la capacidad cognitiva. Otros efectos secundarios habituales de los antipsicóticos típicos son efectos cardiovasculares, como la hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, disfunciones sexuales, leucopenia transitoria, efectos hepáticos y aumento de peso. Las reacciones cutáneas son frecuentes con las fenotiazinas, presentándose

urticaria o dermatitis en cerca del 5% de los pacientes que reciben clorpromazina.

Antipsicóticos atípicos

En este grupo se encuentran la clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, etc. Los antipsicóticos atípicos como grupo han cambiado las perspectivas evolutivas y de pronóstico de los pacientes.

Presentan un bloqueo dopaminérgico selectivo (lo que explicaría su eficacia sobre síntomas positivos con menor producción de síntomas extrapiramidales) y un bloqueo serotoninérgico (lo que explicaría su eficacia en síntomas negativos y del humor). El aripiprazol es el primer antipsicótico con efecto agonista parcial sobre el receptor D2, a diferencia del resto de antipsicóticos que son antagonistas puros. Sus efectos sobre receptores serotoninérgicos también son innovadores: agonista 5HT2A, pero antagonista 5HT1A. Este último efecto inhibe las neuronas serotoninérgicas, con aumento secundario de la actividad de dopamina en el núcleo estriado, lo que reduciría el riesgo de extrapirimalismo pese a la existencia de un bloqueo D2. Estos medicamentos han venido a cubrir la necesidad de atender todo el espectro sintomático de la enfermedad esquizofrénica: síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos.

La principal ventaja de los antipsicóticos atípicos frente a los convencionales radica en su mejor perfil de seguridad, al presentar una menor incidencia de efectos extrapiramidales (acatisia y distonias especialmente) y discinesia tardía.

Sin embargo, los atípicos no están exentos de efectos adversos y su utilización requiere considerar el riesgo de aumento de peso (que favorece el incumplimiento) y la presencia de factores de riesgo, tales como el antecedente de convulsiones. Algunos datos sugieren que los pacientes con esquizofrenia presentan una prevalencia de diabetes mellitus superior a la de la población general, pero no se conoce bien la causa. Se han descrito también casos de hiperglucemia, obesidad, alteraciones lipídicas y de diabetes asociados al uso de antipsi-

cóticos atípicos, sobre todo con clozapina y olanzapina. Por todo ello, sería recomendable controlar periódicamente el peso, los lípidos y la glucemia en los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos. También algunos antipsicóticos atípicos (principalmente la risperidona) producen elevaciones de la prolactina con la posibilidad de que el paciente tenga disfunción sexual, galactorrea, osteoporosis, etc. Se debe tener precaución en los pacientes con alteraciones cardíacas al utilizar ziorasidona, ya que ésta puede producir alteraciones electrocardiográficas. La utilización de la clozapina se debe restringir a enfermos que no responden o no toleran otros antipsicóticos, debido a la gravedad de los efectos secundarios (hipertermia maligna, leucopenia, agranulocitosis).

Debe informarse a los pacientes de la posibilidad de que algunos de ellos produzcan somnolencia muy intensa.

Antiepilépticos

Los medicamentos incluidos en este apartado actúan reduciendo el ritmo acelerado de descarga neuronal inductor de las convulsiones, pero no afectan a la etiología.

En el mecanismo de despolarización-repolarización de la neurona intervienen principalmente los iones sodio y cloruro, que atraviesan la membrana celular por canales específicos. La despolarización mediada por el ión calcio sólo parece ser importante en las estructuras talámicas donde se originan los cuadros generalizados.

La transmisión del impulso nervioso a nivel sináptico está mediada por dos neurotransmisores principales: el ácido glutámico, que actúa como excitador favoreciendo la despolarización de la neurona al abrir los canales iónicos de Na⁺, y el GABA que ejerce papel inhibitorio al inducir la apertura de canales de Cl⁻. Los anti-convulsivantes pueden actuar por tanto a dos niveles: inhibiendo la acción de ácido glutámico o favoreciendo la acción del GABA. Por otra parte, el mecanismo de acción puede centrarse en la liberación del neurotransmisor a nivel pre-

sináptico o en la acción sobre los canales iónicos a nivel postsináptico. La norma general es esperar al segundo ataque de epilepsia antes de iniciar el tratamiento.

Ensayos controlados han establecido que un 60% de los pacientes responden bien al primer fármaco ensayado y un 55% de los restantes terminan respondiendo a la monoterapia mediante cambio de medicación. Sólo un 10% de los pacientes obtienen mayor beneficio de una combinación de medicamentos que de un régimen monoterápico. Este concepto ha cambiado el enfoque del tratamiento antiepiléptico, que tradicionalmente se basaba en un régimen escalonado aditivo que desembocaba rápidamente en la politerapia. La idea prevalente en la actualidad es el cambio de medicación hasta encontrar el adecuado.

En cualquier caso, la clave del tratamiento antiepiléptico reside en buscar un equilibrio entre la eficacia y los efectos colaterales. La dosis debe ajustarse individualmente para cada paciente. Es importante tener en cuenta el tiempo que tarda cada medicamento en alcanzar niveles plasmáticos estables, porque un cierto número de fracasos de la terapia son atribuidos al abandono prematuro del fármaco por no obtener respuesta en un plazo corto.

En la tabla 15-1 se puede ver una clasificación los medicamentos comercializados, así como sus efectos adversos.

Antidepresivos

Todos los fármacos antidepresivos van a incrementar la concentración de las monoaminas en el espacio sináptico.

Cuando se establece un tratamiento para la depresión hay que tener en cuenta que los efectos de los antidepresivos tardan en aparecer de 2 a 3 semanas. Es de vital importancia el cumplimiento de las instrucciones sobre medicación por parte del enfermo. Si las razones de no cumplimiento son los efectos secundarios, el cambio de medicamento puede solucionar el problema. Hay que establecer la dosificación adecuada ya que existe una gran variabilidad en la respuesta a cada antidepresivo.

Los diferentes grupos se van a clasificar en función del mecanismo por el que produzcan este aumento.

- **Inhibidores de la recaptación de monoaminas:** Antidepresivos tricíclicos. Son inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina y, además, bloquean los receptores H_1 , α_1 y muscarínicos (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, lofepramina, maprotilina, nortriptilina, trimipramina).
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina:** Reboxetina.
- **Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (no bloquea los receptores H_1 , α ni muscarínicos):** Venlafaxina, milnacipram, duloxetina.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO):** Inhibidores irreversibles no selectivos (tranilcipromina). Inhibidores reversibles de la MAO tipo A (moclobemida).
- **Inhibidores de la liberación de monoaminas. Bloqueantes de los receptores α_2 presinápticos:** Mianserina, mirtazapina.

Los fármacos antidepresivos incrementan la cantidad de serotonina y/o noradrenalina en el espacio sináptico por:

- bloqueo de la recaptación del neurotransmisor, o
- impidiendo su destrucción por inhibición de la MAO.

El aumento inicial de las monoaminas en la sinapsis llevaría inicialmente a una estimulación de los receptores presinápticos α_2 o 5-HT_{1A}, que potenciaría el efecto negativo (*feedback* negativo) sobre la liberación de monoaminas. Sin embargo, tras un tratamiento de 1 o 2 semanas con estos fármacos, se acabaría produciendo una desensibilización o disminución de estos receptores presinápticos, que haría que el funcionamiento noradrenérgico o serotoninérgico se normalizara.

TABLA 15-1. Clasificación de los antiepilépticos

INHIBIDORES DE LA EXCITACIÓN

Bloquean los canales de Na^+ . Los bloqueantes puros de sodio son efectivos en ataques parciales y secundariamente generalizado, y en cuadros generalizados tónico-clónicos, pero no lo son en cuadros de ausencia: en algunos casos (carbamazepina) pueden agravarlos

Carbamazepina	Primera elección en epilepsias parciales o secundariamente generalizadas
Oxcarbazepina	Tiene las mismas indicaciones terapéuticas que la carbamazepina. Tiene una menor tendencia para provocar interacciones farmacológicamente importantes. La instauración del tratamiento con oxcarbazepina es mucho más rápida y fácil
Fenitoína	Eficacia semejante a la de carbamazepina pero el margen terapéutico es muy estrecho. Es importante controlar los niveles plasmáticos
Fosfenitoína	Su objetivo terapéutico es sustituir las inyecciones intravenosas de fenitoína, permitiendo una administración más rápida
Lamotrigina	Eficacia parece semejante a los anteriores, la tolerancia general es mejor. Puede producir erupciones cutáneas que a veces obligan a suspender el tratamiento Es útil en cuadros parciales o generalizados resistentes a la terapia tradicional, y se acepta ya como primer tratamiento Está también autorizado para la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar
Ácido valproico	Tiene un mecanismo de acción múltiple y como consecuencia es el antiepiléptico de mayor amplitud de acción disponible. Su aplicación está limitada por los problemas de hepatotoxicidad que aparecen generalmente en niños menores de dos años. Se considera de elección en epilepsias mioclónicas, en ausencias infantiles o juveniles, en espasmos infantiles y en el síndrome de Lennox-Gastaut
Topiramato	Gran amplitud de su espectro, modula el funcionamiento de los canales iónicos del sodio. Favorece la acción neuroinhibitoria del GABA Tiene un amplio espectro antiepiléptico, bajo riesgo de interacciones, aceptable perfil toxicológico. También está autorizado para la prevención de la migraña en aquellos pacientes adultos en los que exista contraindicación o intolerancia a la terapia estándar
Rufinamida	Autorizado como medicamento huérfano para terapia adyuvante de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut Estabiliza la configuración inactiva de los canales de sodio de la membrana neuronal. Reduce la frecuencia y la intensidad de las crisis epilépticas

POTENCIADORES DE LA INHIBICIÓN

Acción directa (GABA-érgica) sobre canales de Cl^- . Los medicamentos de este grupo tienen el inconveniente general de producir sedación, por lo que no se consideran de primera elección. Los barbitúricos tienen una acción equivalente a los antagonistas de Na^+ . Las benzodiazepinas tienen espectro anticonvulsivo más amplio

Fenobarbital	Primer antiepiléptico eficaz y sigue conservando su utilidad terapéutica. Tiene menos efectos secundarios no relacionados con el SNC
Vigabatrina	Produce acumulación de GABA por inhibición irreversible de la enzima GABA-transaminasa. Eficaz en cuadros parciales y tónico-clónicos. La incidencia de efectos adversos es baja, ocasionalmente puede causar trastornos psiquiátricos reversibles. Está autorizada como monoterapia para el tratamiento de espasmos infantiles (síndrome de West)
Gabapentina	Agentes antiepilépticos autorizados para el tratamiento de la epilepsia parcial (con o sin generalización secundaria)

Los efectos no deseables derivados de la inhibición de la recaptación de neurotransmisores tienen que aceptarse como acompañantes inevi-

tables de la acción farmacológica. Así la inhibición de la recaptación de serotonina suele producir una incidencia relativamente alta de

náuseas y vómitos. Sin embargo, es un efecto más benigno que las consecuencias de la inhibición de la noradrenalina, a las que se atribuye la toxicidad cardíaca en los cuadros fatales de sobredosis. Los antidepresivos tradicionales siguen siendo una alternativa válida y los efectos secundarios no son en general insoportables.

Antiparkinsonianos

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso degenerativo y progresivo del sistema nervioso central, que se manifiesta cuando el 80% de las neuronas de la sustancia negra cerebral sufren deterioro o muerte y, por tanto, dejan de producir dopamina. La EP es de carácter crónico, progresivo y lento, que afecta a la zona del cerebro encargada del control y coordinación del movimiento, del tono muscular y de la postura.

La EP se caracteriza por ser un trastorno que no sigue un patrón evolutivo típico, de forma que no todos los pacientes afectados por ella experimentarán los mismos síntomas en el mismo momento de su evolución, ni siquiera de la misma manera. Por este motivo, el tratamiento debe individualizarse. Lo importante en el tratamiento es encontrar el equilibrio, tanto en el tipo de medicación empleada, como en sus dosis, siendo el objetivo prioritario que el paciente alcance su máxima independencia y bienestar.

Tan pronto como la sintomatología comienza a afectar significativamente la capacidad funcional, hay que comenzar el tratamiento farmacológico utilizando una asociación de levodopa y un agonista dopaminérgico, con ajuste cuidadoso de la dosis de ambos.

Levodopa

Es el agente farmacológico más efectivo para el tratamiento de los signos y síntomas de la EP. Mejora la rigidez, bradicinesia, temblor y afectación de la marcha, aunque algunos síntomas, como la inestabilidad postural, disartria, disfunción autonómica y problemas neurosensoriales, no tienen tan buena respuesta. La levodopa es un precursor metabólico de la

dopamina, atraviesa la barrera hematoencefálica y, presumiblemente, es convertida en dopamina en el cerebro. La dopamina estimula los receptores dopaminérgicos de los ganglios basales para mejorar el balance entre las actividades colinérgicas y dopaminérgicas, lo que conduce a su vez a mejorar la modulación de los impulsos nerviosos voluntarios transmitidos a la corteza motora.

Las reacciones adversas más frecuentes son las disquinesias, como movimientos coreiformes, distónicos u otro tipo de movimiento involuntario y náuseas. La presencia de contracciones musculares bruscas y blefaroespasma puede ser tomada como un indicio precoz para considerar la reducción de la dosis.

Agonistas dopaminérgicos

Destacan la bromocriptina, lisurida, pergolida, ropinirol y pramipexol. Son fármacos que estimulan los receptores postsinápticos de dopamina, imitando la acción de la dopamina natural. Son menos efectivos que la levodopa para el control de la sintomatología, sobre todo la rigidez y bradicinesia. Se suelen utilizar en tratamientos combinados con levodopa, aunque son también útiles en monoterapia, en los estadios iniciales de la enfermedad para retrasar la introducción de la levodopa y, con ello, el inicio de las discinesias y las alteraciones motoras propias del tratamiento prolongado con levodopa.

Los efectos adversos de los agonistas dopaminérgicos suelen producirse al inicio del tratamiento y tienden a disminuir con el tiempo. Su incidencia es mayor cuando se asocian a levodopa y en pacientes ancianos con deterioro cognitivo. Los principales son: náuseas y vómitos, alteraciones cardiovasculares (arritmias cardíacas, angina de pecho e hipotensión ortostática), alteraciones mentales y del sueño (confusión, alucinaciones, insomnio o hipersomnolencia) y discinesias.

Amantadina

La amantadina es un agente antiviral utilizado para la profilaxis del virus de la influenza tipo

A2, que posee efectos antiparkinsonianos. Su mecanismo de acción no se conoce en detalle, pero parece comportarse como un agonista dopaminérgico indirecto, aumenta la liberación y bloquea la recaptación de la dopamina. Es un fármaco con una eficacia sintomática limitada. Suele ser más efectiva que los fármacos anticolinérgicos en el control de la bradicinesia y la rigidez, y menos efectiva para el control del temblor. Puede utilizarse en el tratamiento en fases iniciales de la enfermedad, tanto en monoterapia como asociada a levodopa/carbidopa de forma intermitente, cuando la bradicinesia y la rigidez predominan sobre el temblor, pero es menos utilizado en fases avanzadas y para el control de las discinesias, debido a la tendencia a producir deterioro cognitivo.

Agentes anticolinérgicos

Destacan el biperideno, trihexifenidilo, prociclidina y metixeno. En general, este grupo de fármacos se reserva para los pacientes menores de 70 años cuyo síntoma dominante es el temblor y no existe clínica sugestiva de deterioro cognitivo. Pueden mejorar la rigidez y, sin embargo, su efecto sobre la bradicinesia y la alteración de los reflejos posturales es débil.

La dosis, como en casos anteriores, ha de ser individualizada y aumentarse progresivamente hasta la dosis terapéutica. Son útiles en el tratamiento del Parkinson secundario a fármacos. No se recomienda su uso en pacientes con alteraciones mentales y en mayores de 60 años, para evitar la neurotoxicidad a la que son más susceptibles. Están contraindicados en el glaucoma de ángulo cerrado. Se deben utilizar con precaución en pacientes con hipertrofia de próstata avanzada, íleo paralítico, obstrucción intestinal o genitourinaria y taquicardia.

La mayoría de los efectos secundarios ceden al reducir o retirar el fármaco. Los principales son boca seca, náuseas, estreñimiento, retención urinaria, dificultad para la acomodación, alteraciones mentales y discinesias, que suelen ser periorales, lo que puede ayudar a diferenciarlas de las producidas por levodopa.

Inhibidores de la COMT

Se trata de un grupo terapéutico que aumenta la biodisponibilidad y vida media de la levodopa hasta en un 75% sin aumentar los "pico de dosis", manteniendo unos niveles de fármaco más estables y permitiendo una reducción de la dosis diaria de hasta un 30%. La entacapona se utiliza sólo asociada a la levodopa. Su uso está asociado a un incremento de los síntomas dopaminérgicos (como las discinesias y los síntomas psiquiátricos) que pueden aparecer en el primer día de tratamiento. Actualmente se está ensayando su uso en estadios tempranos de la enfermedad en pacientes sin fluctuaciones para prevenir el desarrollo de las mismas.

Inhibidores de la MAO-B

Los inhibidores de la MAO-B como selegilina impiden el metabolismo de la dopamina en el cerebro. Disminuyen los requerimientos de levodopa hasta un 30% y aumenta el período de eficacia.

Los efectos adversos y contraindicaciones son a nivel digestivos (náuseas, vómitos, flatulencia, epigastralgia y diarrea), hipotensión ortostática, alteraciones motoras (la discinesia es el efecto secundario más común: 45%, fácilmente controlables con la reducción de la dosis de levodopa), alteraciones mentales y del sueño y orina de color anaranjado-rojizo.

Fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un proceso degenerativo cerebral que provoca una alteración de las funciones intelectuales y afecta a la memoria, el pensamiento y la conducta. Está determinada por la acción de tres procesos principales:

- Formación de placas seniles (depósitos extracelulares del péptido β -amiloide) y ovillos neurofibrilares (causados por fosforilación de la proteína Tau) que constituyen las lesiones específicas de la enfermedad de Alzheimer.

- Alteración en la producción de neurotransmisores, hipofunción colinérgica e hiperfunción glutaminérgica.
- Apoptosis (muerte celular programada) de neuronas.

El tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer y las estrategias farmacológicas a corto y medio plazo pasan por el avance en el conocimiento de las bases fisiopatológicas.

Los tratamientos sintomáticos de elección en la enfermedad de Alzheimer incluyen:

- Formas leves y moderadas de la enfermedad. Medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa (enlentecen el deterioro cognitivo de la enfermedad): donezepilo, rivastigmina y galantamina.
- Formas moderadas y graves. Antagonista del receptor del glutamato (enlentece el deterioro funcional): memantina.

Fármacos que actúan sobre el sistema colinérgico

El donezepilo es una piperidina con efecto inhibidor de la acetilcolinesterasa (ACE), de acción prolongada, relativamente selectivo y reversible y sin efectos hepatotóxicos. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, diarrea, vómitos, insomnio, fatiga, diarrea y calambres musculares.

La rivastigmina es un subtipo de inhibidor pseudoirreversible de la ACE que incrementa sus niveles en fases avanzadas de la enfermedad. Aunque también inhibe la ACE en tejidos periféricos, es cuatro veces más potente en el SNC y, dentro de él, en las áreas de la corteza y del hipocampo.

Produce efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos y anorexia, por lo que se recomienda control del peso durante su administración.

La galantamina es un inhibidor reversible y competitivo de la ACE pero con una capacidad inhibitoria de la acetilcolinesterasa muy inferior al resto de los fármacos (30 veces menor); sin embargo, no es menos efectivo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, debido posiblemente a un mecanismo asociado de modulación alostérica de los receptores nicotínicos

presinápticos, de manera que potencia la acción de ésta sobre estos receptores, lo que podría compensar el defecto de los receptores muscarínicos y facilitar la liberación de acetilcolina.

Fármacos que actúan sobre el sistema glutaminérgico

La memantina es un antagonista no competitivo, con actividad moderada de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), los cuales están relacionados con numerosas funciones de plasticidad neuronal, como el aprendizaje y la memoria. Las reacciones adversas más comunes incluyen agitación, incontinencia urinaria, diarrea, insomnio, vértigo, dolor de cabeza y alucinaciones.

Ansiolíticos

La ansiedad se define como una respuesta del organismo a sucesos de su entorno. En términos patológicos se define como la presencia de un sentimiento de amenaza, de expectación tensa ante el futuro, que se suele acompañar de una alteración del equilibrio psicossomático, en ausencia de un peligro real o, al menos, desproporcionado en relación con el estímulo desencadenante.

Benzodiazepinas

Son fármacos moduladores del receptor del GABA. Favorecen los procesos inhibidores de la conducta mediante modulación del sistema inhibidor del GABA. Los efectos de las benzodiazepinas derivan de su capacidad de modular el complejo receptor GABA-canal de Cl^- . Los efectos farmacológicos que producen las benzodiazepinas se pueden resumir en cuatro: ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante y antiepiléptico, relajante muscular. Los efectos adversos más frecuentes se deben al desajuste de dosis en relación con el efecto que se desea conseguir.

Buspirona

Se considera como un agonista parcial del receptor presináptico 5HT_{1A} que inhibe la libe-

ración de serotonina, disminuyendo la actividad serotoninérgica de los núcleos del rafe.

Es un fármaco ansiolítico activo por vía oral, que es farmacológica y estructuralmente diferente de otros ansiolíticos. Su principal aplicación terapéutica es el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), siendo útil en pacientes que no han recibido benzodiazepinas para tratar esta misma patología.

β -Bloqueantes. Propranolol

Estos fármacos sólo mejoran los síntomas autonómicos, como temblores, taquicardia, palpitaciones o sudoración.

Analgésicos

El dolor o percepción dolorosa se ha definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con una lesión en los tejidos, real o potencial, o descrita por el paciente como relacionada con dicho daño, y que involucra mecanismos que van desde un ligero golpe, un dolor de cabeza hasta el mismo cáncer.

Se recuerda que en este apartado sólo se mencionan aquellos analgésicos que actúan a nivel central.

Existen cuatro tipos de receptores de opiáceos en el SNC, de los que interesan tres farmacológicamente:

- **Receptor μ** , su activación produce analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia y sedación moderada.
- **Receptor κ** , su activación produce analgesia espinal, sedación intensa y miosis.
- **Receptor σ** , cuya activación produce alucinaciones, disforia y estimulación psicomotora.

En la tabla 15-2 se muestra la clasificación de los analgésicos de acción central.

Sin duda el condicionante principal del uso de analgésicos narcóticos es el riesgo de adicción. El temor de convertir el enfermo en un adicto o provocar un síndrome de abstinencia pesa mucho en la prescripción de narcóticos, a

veces correctamente, a veces también de forma excesiva si impide al médico sacar todo el partido posible del fármaco en cuadros terminales donde estas consideraciones carecen realmente de importancia.

La morfina es de elección en dolores intensos de muy corta duración (posoperatorio, etc.) y en dolor asociado a la fase terminal de estos cancerosos. Para la analgesia continua son mejores los preparados de liberación continuada de morfina, oxicodona o hidromorfona por vía oral, o el fentanilo en parches transdérmicos. Todos los agonistas puros son altamente adictivos.

Los agonistas-antagonistas proporcionan una relativa seguridad porque si se eleva la dosis comienzan a aparecer efectos psicológicos desagradables (disforia, alucinaciones).

Los antagonistas parciales, como la buprenorfina, basan su seguridad frente a la adicción a tener una afinidad al receptor muy alta en relación con su actividad.

Por consiguiente, mantiene poder analgésico sin llegar casi nunca a producir euforia, ya que las dosis precisas para ello el propio receptor saturado actúa como factor limitante.

Los inconvenientes de la buprenorfina derivan de las mismas propiedades que la convierten en deseable: el vómito, un efecto transitorio con otros opiáceos, puede durar a veces hasta 8-12 horas. Aunque es muy raro el cuadro de depresión respiratoria por sobredosificación, si llega a producirse no es contrarrestable con naloxona, como ocurre con otros analgésicos del grupo, porque la naloxona no es capaz de desplazar a la buprenorfina del receptor.

En el campo de los antagonistas, el grupo de antagonistas puros es la única elección posible, ya que la nalorfina, menos potente y con efectos secundarios derivados de su propia acción agonista, ha sido retirada del mercado. La naloxona se administra por vía iv y es el medicamento de elección para el tratamiento de cuadros de sobredosificación de narcóticos. La naltrexona es un medicamento de administración oral y larga duración de acción.

TABLA 15-2. Clasificación de los opiáceos

Clasificación y medicamentos del grupo	Acción sobre el receptor opiáceo					
	Mu		Kappa		Sigma	
	Afinidad	Actividad	Afinidad	Actividad	Afinidad	Actividad
Agonistas puros tipo morfina Hidromorfona Morfina Metadona Fentanilo Petidina Oxicodona Codeína Tramadol Dextropropoxifeno	+++	++++	++	++	+	+
	Acción analgésica y euforizante. Alta capacidad de producir adicción					
Agonistas parciales tipo morfina Buprenorfina	++++	++	++++	+	+	+
	Acción euforizante y depresora respiratoria considerablemente menor que la de la morfina. La buprenorfina es capaz de desplazar a la morfina de los receptores, actuando como antagonista en casos de dependencia elevada. Riesgo de adicción escaso					
Agonistas parciales tipo nalorfina Nalorfina	++++	0	+++	+++	+++	+++
	Acción analgésica no aprovechable debido a sus propiedades disfóricas y psicotomiméticas. No usable como droga de abuso. Capaz de actuar como antagonista de la morfina. No se comercializa ya					
Agonistas-antagonistas Pentazocina	+++	++	+++	+++	+++	+++
	Actúan como la morfina a dosis bajas, pero a medida que aumenta dosis se manifiestan efectos tipo nalorfina. La dosis máxima utilizable es del orden de 70 mg de pentazocina. Capacidad de adicción limitada					
Antagonistas puros Naloxona Naltrexona	++++	0	++++	0	+	+
	Sin actividad farmacológica propia pero capaz de antagonizar los efectos de los demás					
Grado de acción: ++++ (muy alta); +++ (alta); ++ (baja); + (minima); 0 (nula).						

RESUMEN

La función principal del sistema nervioso central (SNC) es la de comunicación. Existen neurotransmisores de carácter estimulante y otros de carácter inhibitorio.

Sea cual sea su función, cualquier neurotransmisor debe acoplarse a su receptor correspondiente.

Existen diferentes tipos de sistemas de transmisión:

- **Sistema de transmisión colinérgico.** La acetilcolina es el principal neurotransmisor.

- **Sistema de transmisión noradrenérgico.** La noradrenalina es el principal neurotransmisor de este sistema.
- **Sistema de transmisión dopaminérgico.** La dopamina es el principal neurotransmisor de este sistema.
- **Sistema de transmisión serotoninérgico.** El neurotransmisor que predomina en este sistema es la serotonina.
- **Sistema de transmisión aminoacídico.** Dentro de este sistema de neurotransmisión se encuentran el GABA (ácido gamma-aminobutírico), la glicina, el glutamato y el aspartato.

Los grupos de fármacos que actúan sobre el SNC son:

- Antipsicóticos, indicados en las psicosis asociadas a cuadros agudos de manía, también empleados como tratamiento coadyuvante en cuadros de agitación debidos a causas psiquiátricas.
- Antiepilepticos, indicados en el tratamiento de la epilepsia.
- Antidepresivos.
- Antiparkinsonianos, indicados en la enfermedad de Parkinson.
- Fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- Ansiolíticos, indicados en el tratamiento de la ansiedad.
- Analgésicos opiáceos, utilizados en el tratamiento del dolor.



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

El dietista tiene que tener en cuenta que:

- Las fenotiazinas, sobre todo las de baja potencia, pueden ocasionar fenómenos de hipotensión ortostática. Se debe controlar el hábito dietético y no realizar comidas excesivas, dada la posibilidad de aumento de peso.
- Los analgésicos opiáceos provocan estreñimiento, especialmente en las personas de edad avanzada. Para la prevención o tratamiento del estreñimiento son útiles dietas ricas en fibra.
- En el grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, los comprimidos se deben administrar conjuntamente con las comidas. Las formas retard no se deben masticar o disolver la cápsula en agua y se administrarán una vez al día y a la misma hora de la mañana o tarde.
- El alcohol en exceso es siempre un peligro para la salud. Pero en el caso de una depresión, incluso puede profundizar el estado de tristeza, además de provocar molestias gástricas y dolor de cabeza.
- Las comidas con un alto contenido proteico interfieren en la absorción de la levodopa, por esta razón se deben tomar 30 a 60 minutos antes de las comidas o 1-2 horas después de ellas. A los pacientes que precisen 4 o más dosis diarias de fármaco, se les puede recomendar que tomen la mayor cantidad de proteínas por la noche, que es cuando los requerimientos de actividad física son menores. También deben evitar comer muchos alimentos que contengan vitamina B₆ (piridoxina) como hígado, pescados, cereales enteros, guisantes, etcétera.
- No se ha demostrado que algún alimento o alguna dieta en especial sea capaz de producir enfermedad de Parkinson. Existen datos epidemiológicos que señalan la posibilidad de que el consumo de café disminuya el riesgo de desarrollar la enfermedad. Respecto a la evolución de la enfermedad tampoco se ha podido demostrar claramente que algún alimento o dieta pueda alterar el curso de la enfermedad en los años. Ciertas vitaminas se han sugerido capaces de disminuir la velocidad de avance de la misma, sin embargo, no existen estudios concluyentes.
- Los ansiolíticos hay que tomarlos en ayunas, ya que la ingestión con alimentos retrasa su absorción.
- IMAO presentan infecciones graves con los alimentos ricos en tiramina (ver capítulo 20).



CASO PRÁCTICO

Un paciente de 56 años diagnosticado de esquizofrenia, venía siendo eficazmente tratado con 10 mg/día de olanzapina durante varios años. Decide empezar a fumar y empieza a tomarse una copa de vino en las comidas. Al cabo de varias semanas de empezar a fumar y beber, el paciente experimentó sedación, estreñimiento y ganancia de peso. El paciente pregunta al dietista:

¿Qué dieta especial debe seguir mientras toma este medicamento?

La olanzapina puede provocar molestias gástricas, por lo que se recomienda tomarla con alimentos o leche.

¿El tabaco y el alcohol pueden interferir en el tratamiento?

Este medicamento puede provocar somnolencia que puede ser aumentada por el alcohol y otros depresores del SNC. Fumar puede reducir la eficacia del fármaco, por lo que no es recomendable fumar ni beber durante el tratamiento. Las personas con esquizofrenia tienen una alta adicción al tabaco, un 70% de los hombres y un 57% de mujeres con esta enfermedad fuman habitualmente. En general, la mayoría de los enfermos con esquizofrenia no cuidan su dieta y su salud física, y todo ello puede mermar la eficacia de los medicamentos antipsicóticos y agravar los síntomas de la enfermedad, además de empeorar el pronóstico de los pacientes. Por ello hay que hacerles comprender que, tanto el tabaquismo como el alcohol, les impiden enfrentarse con su realidad, y esto les afecta psicológicamente.

¿El hecho de haber ganado peso tiene algo que ver con la medicación?

La olanzapina produce una ganancia de peso significativa, que se acompaña de alteraciones del perfil lipídico. Dentro de los efectos secundarios, también se ha descrito una alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus DM4, lo que vendría dado aparentemente por un incremento de la resistencia insulínica. Así, existen en la literatura algunos casos de cuadros de descompensación diabética grave, con cetoacidosis, que no están asociados a aumento de peso y que revierten total o parcialmente con la suspensión del fármaco.

¿Hay posibilidad de desarrollar diabetes debida al tratamiento?

Existe un posible efecto de la olanzapina en el desarrollo de la diabetes, por lo que, a criterio del médico, sería recomendable suspender este medicamento y cambiarlo por otro.

El dietista debería recomendarle:

- Seguimiento cuidadoso de la glucemia.
- Tomar el medicamento con alimentos.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN**1. La morfina produce:**

- ☐ a Náuseas y vómitos.
- ☐ b Un ligero aumento de la temperatura corporal.
- ☐ c Diarrea.
- ☐ d Hipertensión.

2. Respecto a los efectos secundarios de la morfina, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- ☐ a Estreñimiento.
- ☐ b Aumento de la diuresis.
- ☐ c Sedación.
- ☐ d Vómitos.

3. ¿Cuál de las siguientes reacciones adversas es típica de benzodiazepinas?

- ☐ a Anorexia.

- ☐ b Insomnio.
- ☐ c Incoordinación motora.
- ☐ d Palpitaciones.

4. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la buspirona es falsa?

- ☐ a Es un agonista de los receptores 5HT_{1A}.
- ☐ b Carece de efectos hipnóticos y relajantes musculares.
- ☐ c El alcohol potencia sus efectos.
- ☐ d Su principal aplicación terapéutica es en el TAG.

5. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta?

- ☐ a Los neurolepticos son empleados en cuadros de agitación, como en el *delirium tremens*.

- ☐ **b** Las convulsiones son un efecto adverso muy frecuente en los neurolépticos atípicos.
- ☐ **c** La asociación de antipsicóticos con antidepresivos produce un aumento en la concentración plasmática del antidepresivo.
- ☐ **d** Los antipsicóticos son capaces de bloquear receptores alfa 2-adrenérgicos.

6. El mecanismo de acción de las benzodiazepinas se basa en:

- ☐ **a** Unirse a receptores específicos de benzodiazepinas que modulan la acción de la serotonina.
- ☐ **b** Unirse a receptores específicos de benzodiazepinas que abren el canal de Cl^- .
- ☐ **c** Unirse al receptor GABA potenciando su efecto inhibitor.
- ☐ **d** Unirse a receptores específicos de benzodiazepinas que modulan la acción del GABA, favoreciendo la unión a su receptor.

7. La venlafaxina es un:

- ☐ **a** Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

- ☐ **b** Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina.
- ☐ **c** Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
- ☐ **d** Inhibidor selectivo de la MAO tipo A.

8. Con todos los avances recientes, el tratamiento de elección en la enfermedad de Parkinson es:

- ☐ **a** Levodopa.
- ☐ **b** Amantadina.
- ☐ **c** Cirugía de trasplante.
- ☐ **d** Cirugía de lesiones por estereotaxia.

9. Uno de los siguientes efectos adversos no lo manifiesta la fluoxetina, ¿cuál?

- ☐ **a** Incremento del apetito.
- ☐ **b** Impotencia.
- ☐ **c** Intranequilidad.
- ☐ **d** Náuseas.

10. ¿Cuál de los siguientes neurotransmisores pertenece al sistema serotoninérgico?

- ☐ **a** Noradrenalina.
- ☐ **b** Dopamina.
- ☐ **c** 5-Hidroxitriptamina.
- ☐ **d** GABA.

BIBLIOGRAFÍA

- Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. Agentes antipsicóticos (neurolépticos). En: Gómez-Jarabo G. (ed.). *Farmacología de la conducta*. Madrid: Síntesis, 1997; 219-45.
- Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. Interacciones farmacológicas potenciales en psicofarmacología. En: Pichot P (ed.). *Psicofarmacología: de los mecanismos básicos a la respuesta clínica*. Madrid: Aula Médica Ediciones, 1999; 637-62.
- Calleja Hernández MA, Fernández Gómez I. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre dolor. Granada: Fundación Empresa Universidad de Granada, 2003.
- Flórez J. *Farmacología humana* (4.^a ed.). Barcelona: Masson Salvat Medicina, 2003.
- Gershanik OS. *Farmacología y tratamiento de la enfermedad de Parkinson*. En: Moizeszowicz J. (ed.). *Psicofarmacología Psicodinámica IV*. Buenos Aires: Paidós, 1998; 1117-96.
- López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Fármacos antipsicóticos. En: López-Muñoz F, Álamo C (eds.). *Historia de la Neuropsicofarmacología*. Madrid: Ediciones Eurobook y Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá, 1998; 207-43.
- Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC, Lieberman JA. Therapeutics of schizophrenia. En: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds.). *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 775-807.
- Pazos A, Pascual J. *Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos antiespásticos*. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds.). *Farmacología Humana* (4.^a ed.), 2003; 30: 543-63.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM (eds.). *Trastornos neurodegenerativos*. En: *Farmacología* (5.^a ed.). Harcourt 2004; 34: 497-501.
- Serra J. El futuro del tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 201-203.

Otros grupos farmacológicos: antiuricémicos, antihistamínicos H₁, tratamiento de las intoxicaciones alimentarias

C. Iglesias Rosado • M. C. Lozano Estevan • F. de Jesús Franco

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Saber describir la fisiopatología de la ruta bioquímica del ácido úrico en el organismo y su tratamiento farmacológico asociado.
- Comprender la función de la Histamina, su relación con el proceso alérgico y los fármacos antihistamínicos H₁ más habituales.
- Conocer las toxoinfecciones alimentarias más habituales, su clínica, tratamiento y pronóstico.

■ ANTIURICÉMICOS

La hiperuricemia es el resultado de un desequilibrio entre los procesos de síntesis de ácido úrico y de su eliminación renal, de tal manera que el ácido úrico tiende a acumularse en el organismo. El ácido úrico se deposita en los tejidos en forma de cristales provocando dolor, artritis y lesiones renales. El proceso más conocido es la gota, trastorno que se caracteriza por hiperuricemia y depósito de cristales de urato monosódico en tejidos y membrana sinovial de las articulaciones, lo que produce una activación de los neutrófilos que da lugar a inflamación y dolor agudo. Cuando los cristales se depositan en los tejidos reciben el nombre de tofo, éste suele ser indoloro y es más frecuente en los pabellones auriculares y región periarticular. La elevación del ácido úrico puede deberse también al síndrome de lisis tumoral, que es consecuencia principalmente de la destrucción

celular en el tratamiento de las leucemias agudas y linfomas, aunque también se ha visto durante la quimioterapia de otros cánceres.

Bajo la denominación de fármacos antiuricémicos se agrupan a aquellos que ya sea por inhibir la síntesis, favorecer la degradación o facilitar la eliminación, reducen los niveles de ácido úrico en sangre. El ácido úrico se forma como producto final de la oxidación de bases púricas como adenina, guanina o hipoxantina, que provienen del metabolismo de los ácidos nucleicos. La concentración de estas purinas depende por un lado de la velocidad a la que son producidas como consecuencia de la degradación de sus ácidos nucleicos y por otro la capacidad del organismo para reutilizarlas para la síntesis de nuevos nucleótidos (Figura 16-1), ya que estas bases púricas pueden ser reutilizadas y partiendo de la hipoxantina sintetizar ácidos nucleicos. Cuando esta reutilización no se produce o se produce de forma insuficiente por alta producción de purinas el resultado es una hiperuricemia.

El ácido úrico sanguíneo es filtrado por el glomérulo renal y posteriormente reabsorbido en el túbulo por transporte activo, eliminándose el 10% de la cantidad filtrada por el glomérulo. Un elevado número de enfermos con hiperuricemia presentan una disminución de la eliminación de ácido úrico, ya sea por disminución en la filtración o por un aumento de la reabsorción. Así que cuando encontramos un paciente con una elevación de la uricemia hemos de precisar si es un aumento de la producción o una disminución en la filtración. Una eliminación menor de 700 mg, con una función renal normal debe hacernos pensar en una disminución

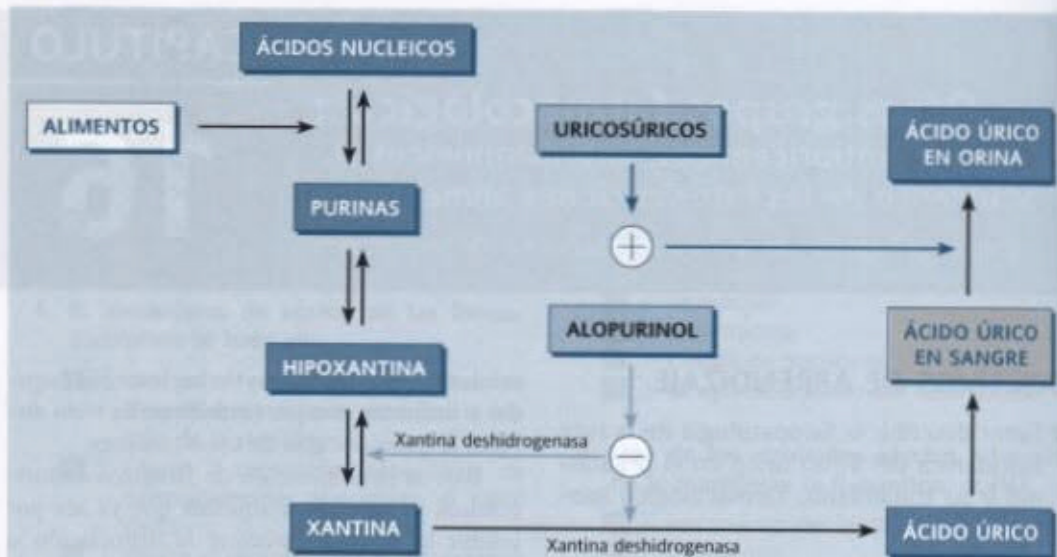


FIGURA 16-1. Mecanismos de acción hipouricemiantes.

de la eliminación, si la excreción es mayor de 700 mg hay que sospechar un aumento de la producción, aunque la mayor parte de los casos de hiperuricemia se deben a la activación del catabolismo de la purinas.

Para que aparezcan síntomas de gota es necesaria una concentración plasmática mayor de 7 mg/dL. A partir de esta concentración se favorece el depósito de cristales de urato sódico en líquido sinovial y tejidos, lo que da lugar a la respuesta inflamatoria.

Dentro de los fármacos hipouricemiantes podemos encontrar tres grupos principales:

- Fármacos que frenan la síntesis de ácido úrico.
- Fármacos que favorecen la degradación de ácido úrico.
- Fármacos que favorecen la eliminación de ácido úrico.

Entre los fármacos que frenan la síntesis de ácido úrico podemos destacar:

Alopurinol

Es un análogo estructural de la hipoxantina (Figura 16-2), sintetizado inicialmente con fi-

nes antineoplásicos, pero que carece de acción antitumoral. Es, en cambio, un buen sustrato de la xantinoxidasa.

El alopurinol se comporta como sustrato y, al mismo tiempo, como inhibidor competitivo de la xantinoxidasa, enzima que transforma la hipoxantina en xantina, y ésta en ácido úrico (Figura 16-2); a concentraciones altas, la inhibición se hace no competitiva. El alopurinol es oxidado a oxipurinol, que también tiene capacidad de inhibir la enzima, de manera no competitiva. El resultado final se debe a la acción conjunta de ambos productos, teniendo en cuenta, además, que la semivida del oxipurinol es más prolongada que la del alopurinol.

Como consecuencia, se reducen la formación de ácido úrico y su concentración en tejidos, plasma y orina, por debajo de los límites de solubilidad, y aumenta la concentración de oxipurinas, pero no en grado suficiente para precipitar, ya que tienen un aclaramiento renal muy elevado.

La reducción de la concentración de ácido úrico favorece la disolución de los precipitados (tofos), evita la aparición de ataques agudos e impide la aparición de las complicaciones.

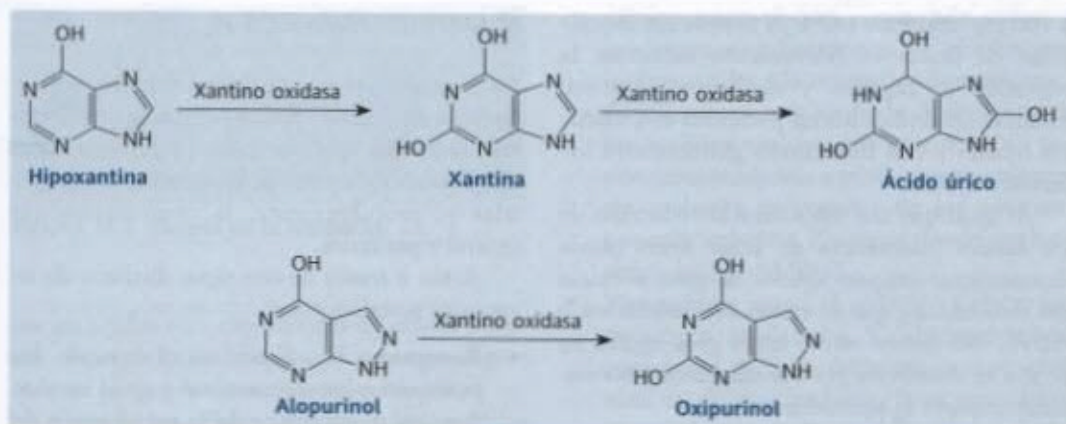


FIGURA 16-2. Estructura de la hipoxantina y del alopurinol.

Farmacocinética

Absorción oral y biodisponibilidad buena (80%). La semivida del alopurinol es de 1-2 horas y la del oxipurinol de 21 horas. El alopurinol se elimina por vía hepática y renal y el oxipurinol por vial renal (reabsorción muy alta). El alopurinol y su metabolito oxipurinol se distribuyen ampliamente. No se unen a proteínas plasmáticas.

Reacciones adversas e interacciones

Se han visto cuadros de hipersensibilidad que pueden ser graves en pacientes con insuficiencia renal.

Con respecto a las interacciones podemos decir que prolonga la vida media del probenecid. El probenecid incrementa la eliminación de oxipurinol y con ello se aumentan las dosis necesarias de alopurinol. Inhibe la oxidación de 6-mercaptopurina y de azatioprina. También interfiere con la inactivación de anticoagulantes en el hígado. Incrementa las reacciones cutáneas producidas por ampicilina.

Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones para emplear alopurinol son:

- eliminación diaria de ácido úrico mayor de 700 mg;
- aclaramiento de creatinina inferior a 80 mL/min;

- presencia de tofos;
- nefrolitiasis úrica;
- falta de control con uricosúricos.

Es particularmente útil en pacientes con gota crónica complicada con cálculos renales o con insuficiencia renal.

Al iniciar el tratamiento pueden desencadenarse ataques agudos de gota al movilizarse las reservas tisulares de ácido úrico. Se previene aumentando la ingesta de líquidos, alcalinizando la orina y administrando colchicina o AINE. En el adulto se empieza con 100 mg/día, aumentando 100 mg cada semana; si la función renal es normal, la dosis máxima es de 200-300 mg/día y si está alterada, la dosis debe ajustarse. En niños que padecen hiperuricemia secundaria, la dosis es de 150 mg/día (hasta los 6 años) y 300 mg/día (mayores de 6 años).

Uricosúricos

Los uricosúricos son fármacos que disminuyen la uricemia aumentando la excreción de uratos (Figura 16-1) por disminución de la reabsorción del ácido úrico en el tubo contorneado proximal. Los más empleados son el probenecid, la sulfinpirazona y la benzbromarona.

Indicados en el tratamiento de la gota clínicamente manifiesta, con buena función renal y con eliminación diaria de uratos inferior

a 700 mg/día. Para evitar la formación de cálculos de uratos es conveniente aumentar la ingestión de líquidos y alcalinizar la orina. Están contraindicados en pacientes con cálculos renales y con filtraciones glomerulares inferiores al 50%.

Al igual que con alopurinol la reducción de los niveles plasmáticos de ácido úrico puede desencadenar ataques agudos de gota al inicio del tratamiento, que se evitan con colchicina o AINE. No tienen efecto en la gota aguda; su acción es interferida por los salicilatos y las tiazidas (excepto la benzbromarona).

Los uricosúricos se diferencian entre sí por la disminución de la uricemia que se alcanza con dosis terapéuticas, por su duración de acción y la dosis de mantenimiento (Tabla 16-1). Las tiazidas y los salicilatos disminuyen el efecto hipouricemiante.

Benzbromarona

Es el único comercializado en España en este momento.

Se absorbe por vía oral y se metaboliza en el hígado produciendo metabolitos que pueden ser activos. No compite por la secreción de ácido úrico, sino solamente por la reabsorción. Su acción uricosúrica se prolonga durante 48 horas por lo que basta administrar una dosis al día de 40-80 mg en forma micronizada o 100-200 mg en forma convencional.

Puede producir diarrea, eliminación de arenillas y cálculos renales si la eliminación de ácido úrico es excesiva. Se han notificado casos de reacciones hepáticas graves. Este uricosúrico puede utilizarse en pacientes con función renal disminuida.

■ ANTIHISTAMÍNICOS H_1

La histamina es un mediador químico que interviene en muchos procesos fisiológicos celulares, entre los que se incluyen las reacciones alérgicas, la inflamación, la secreción ácida gástrica y, probablemente, la neurotransmisión central y periférica.

Actúa a través de tres tipos distintos de receptores postsinápticos:

- **Receptores H_1 .** Están en el músculo liso bronquial y gastrointestinal y en el cerebro. Son los responsables de la constricción del músculo liso bronquial y vascular, de la activación de los nervios aferentes vagales de las vías aéreas y de los receptores de la tos, del aumento de la permeabilidad vascular y de las manifestaciones de irritación local como prurito o dolor; así como de la liberación de mediadores de la inflamación y del reclutamiento de células inflamatorias.
- **Receptores H_2 .** Presentes en la mucosa gástrica, útero y cerebro. Aumentan también la permeabilidad vascular y estimulan la secreción ácida gástrica.
- **Receptores H_3 .** Están en el cerebro y en el músculo liso bronquial. Son responsables de vasodilatación cerebral y podrían estar implicados en un sistema de retroalimentación o *feedback* negativo, por el cual la histamina inhibe su propia síntesis y liberación desde las terminaciones nerviosas.

La histamina se sintetiza a partir de la histidina gracias a la acción de la histidina descarboxilasa (Figura 16-3). Se almacena principalmente en las células cebadas de casi todos los tejidos. La concentración de histamina es ma-

TABLA 16-1. Comparación entre diferentes uricosúricos

	Probenecid	Sulfinpirazona	Benzbromarona
Disminución de uricemia (%)	30	30	60
Duración de acción (horas)	24	8	48-72
Dosis de mantenimiento (mg)	1500	300	40-80

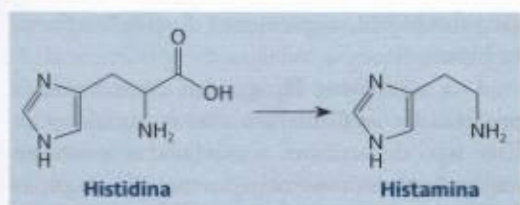


FIGURA 16-3. Síntesis de la histamina.

por en tejidos con alto número de células cebadas como piel, árbol bronquial y aparato digestivo; en sangre se almacena en los basófilos.

Cuando las células cebadas o los basófilos interaccionan con determinados antígenos se libera la histamina acumulada y se produce una respuesta inflamatoria. La histamina también puede ser liberada por la acción de otras sustancias como pueden ser las amidas, amidinas o antibióticos, etcétera.

La histamina se une a los receptores H_1 , lo que da lugar a la contracción del músculo liso de las vías respiratorias por estimulación directa y por estimulación de los nervios aferentes de las vías respiratorias, también se aumenta la permeabilidad vascular y se produce una vasodilatación. La histamina es también quimiotáctica para eosinófilos y linfocitos.

Clásicamente se clasifican por su composición química, poseen una cadena lateral de etilamina (similar a la de la propia histamina) unida a uno o más grupos cíclicos (Tabla 16-2). Pero fundamentalmente se clasifican por su permeabilidad en el SNC en antihistamínicos de primera y de segunda generación.

Primera generación

Estructuralmente similares a la histamina, fácilmente cruzan la barrera hematoencefálica, produciendo sedación y alteración de la función cognitiva. Entre ellos encontramos:

- **Etanolaminas:** tienen gran actividad antimuscarínica, producen sedación. La mayoría de los pacientes presenta somnolencia, pero producen mínimos efectos gastrointestinales.
- **Etilendiaminas:** son selectivos de los receptores H_1 , con lo que presentan efectos

débiles sobre el SNC, causando sedación moderada, son frecuentes los efectos gastrointestinales y la sensibilización cutánea.

- **Alquilaminas:** este grupo incluye alguno de los antihistamínicos más potentes. No tienen tanta tendencia a producir somnolencia, sin embargo la mayoría de los pacientes presenta sedación. En niños puede producir estimulación del SNC.
- **Piperacinas:** provocan sedación y efecto antiemético moderado. La hidroxyciclina, compuesto de larga duración, es muy utilizada en alergias cutáneas, tiene gran activi-

TABLA 16-2. Clasificación química de los antihistamínicos H_1 .

Grupo químico	Compuestos típicos (primera generación)	Compuestos de segunda generación
Alquilaminas	Bromfeniramina Clorfeniramina Triprolidina	Acrivastina
Etanolaminas	Difenhidramina Dimenhidrinato Doxilamina Carbinoxamina Clemastina	
Etilendiaminas	Pirilamina Tripelenamina Antazolina	
Fenotiazinas	Prometazina	Mequitazina
Piperacinas	Buclicina, Ciclicina Cinarizina Flunarizina Hidroxyciclina	Oxatomida Cetirizina
Piperidinas	Azatadina Ciproheptadina Ketotifeno	Astemizol Difenilpiralina Ebastina Fenindamina Fexofenadina Levocabastina Loratadina Mizolastina Terfenadina
Miscelánea		Azelastina (derivado de ftalazinona)

dad en el SNC, por lo que presenta un efecto antipruriginoso.

- **Fenotiazinas:** también poseen acción anticolinérgica. En general, tienen un gran efecto sedante y se utilizan más bien por sus efectos antieméticos. Presentan reacciones de hipersensibilidad.

Segunda generación

Entre ellos están la loratadina, levocabastina, azelastina, astemizol, cetirizina. Son moléculas lipofóbicas de alto peso molecular que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica. Tienen baja afinidad por los receptores muscarínicos, colinérgicos y alfa-adrenérgicos lo que podría ser un factor contribuyente a su menor incidencia de efectos adversos (Tabla 16-2).

Aunque no está totalmente aceptado se habla de una **tercera generación** de antihistamínicos H_1 , éstos son metabolitos activos y enantiómeros de los antihistamínicos de segunda generación como la levocetirizina, fexofenadina, desloratadina y el tecaemizol, que son metabolitos respectivamente de la cetirizina, terfendina, loratadina y astemizol.

Esta nueva generación bloquea tanto los receptores H_1 como los H_2 y además modifica los efectos de los leukotrienos. Se trata de disminuir los efectos secundarios como la somnolencia o la sedación. Como ejemplo la desloratadina es más potente que la loratadina con respecto a su efecto ante los receptores H_1 mientras que tiene pocas interacciones y no es interferida por la comida. Aunque muchos de estos productos ya están en el mercado habrá que esperar para determinar sus efectos y ventajas.

Mecanismo de acción de los antihistamínicos H_1

Los antihistamínicos actúan como antagonistas competitivos de la histamina: se unen al receptor H_1 sin activarlo e impiden así que la histamina se una y los active. Los antihistamínicos como grupo no inactivan químicamente a la histamina, ni la antagonizan desde el punto de

vista fisiológico, ni previenen de ninguna forma su liberación.

Los receptores H_1 pueden tener también propiedades antiinflamatorias o antialérgicas. Este tipo de acciones son añadidas a muchos antihistamínicos principalmente de segunda generación.

Casi todos los antagonistas de los receptores H_1 tienen una adecuada absorción oral y pueden alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas en las dos horas siguientes a la administración. La mayor parte de los antihistamínicos de segunda generación, con la excepción de acrivastina, cetirizina, levocabastina, fexofenadina, sufren un metabolismo hepático, por lo que las concentraciones plasmáticas del fármaco suelen ser indetectables pocas horas después de la administración. Sin embargo, los efectos de los antihistamínicos, de acuerdo con los estudios de inhibición de reacciones cutáneas a la histamina, persisten aún durante un tiempo variable.

Todos los antihistamínicos clásicos y muchos de segunda generación (terfenadina, ebastina, astemizol, loratadina, mizolastina) son metabolizados en mayor o menor medida por el sistema del citocromo P450 (CYP) hepático, lo que tiene una importancia vital en el desarrollo de interacciones medicamentosas y toxicidad. CYP es un sistema enzimático responsable del metabolismo y la detoxificación de fármacos, presente en el hígado y otros tejidos, cuyas isoenzimas se clasifican en "familias" de acuerdo con la similitud de su secuencia de aminoácidos. Como resultado de la variabilidad genética, el número de isoenzimas P450 varía y cada fármaco específico se metaboliza de forma distinta.

Acciones farmacológicas

- **Antialérgico:** usado en el tratamiento de las alergias, ya que actúan compitiendo con la histamina por los receptores H_1 en las células efectoras, como es lógico los diferentes antihistamínicos antagonizan de forma diferente a la histamina. Tienen también efectos anticolinérgicos, lo que favorece la

sequedad de la mucosa nasal, dificultades en la micción y otros efectos según la dosis y el fármaco, los de segunda generación no presentan este efecto anticolinérgico o lo hacen en menor medida.

- **Antiemético:** no se conoce bien el mecanismo por el que actúan como agentes antieméticos, pero puede estar relacionado con sus acciones anticolinérgicas centrales, la disminución de la actividad vestibular y la depresión del laberinto, que le confiere actividad anticinetótica, pueden estar relacionadas.
- **Sedante, hipnótico:** muchos antihistamínicos, particularmente los de primera generación, cruzan la barrera hematoencefálica y producen sedación por bloqueo de los receptores histaminérgicos centrales. Es posible que la estimulación de otros receptores como los colinérgicos o los serotoninérgicos también esté implicada. Este efecto hace que se usen como ansiolíticos o sedantes, particularmente la difenilhidramina y la hidrixiazida.
- **Estimulante del apetito:** la ciproheptadina compite con el receptor de la serotonina, lo que estimula el centro del apetito, por lo que este antihistamínico se suele usar en anorexias leves.
- **Antiasmático:** los antihistamínicos H_1 inhiben los efectos vasoconstrictores de la histamina. El aztemizol, la cetirizina, la loratadina y terfenadina, entre otros, tienen efectos bronquodilatadores al bloquear los efectos bronquioconstrictores de la histamina. Algunos antihistamínicos pueden reducir el broncoespasmo producido por el ejercicio. Además algunos, como la cetirizina, han probado su acción preventiva de las crisis eosinofílicas por lo que pueden ser útiles en asma alérgica. A pesar de todo, su efecto como fármacos antiasmáticos está en discusión, aunque pueden utilizarse como coadyuvantes de otros fármacos.
- **Analgesico/antinocicepción:** la histamina es un mediador del dolor cutáneo y produce dolor cuando se inyecta en la piel. Varios antihistamínicos H_1 , como la difenilhidra-

mina, la hidroxizina o la prometazina, parecen producir un efecto antinociceptivo. Las causas y el mecanismo de acción de este efecto no está muy claro y su utilidad como analgésicos, hoy por hoy, es limitada.

- **Antidiscinético:** la difenilhidramina tiene efecto antidiscinético en las primeras etapas del Parkinson y en discinesias secundarias a drogas. Este efecto está relacionado con la inhibición central de la acetilcolina.

Reacciones adversas

Son relativamente frecuentes, si bien depende del grupo al que cada antihistamínico pertenece y a la sensibilidad individual. Las reacciones adversas más frecuentes de los antihistamínicos de primera generación son secundarias a sus acciones en el SNC y al bloqueo colinérgico.

- **Sistema nervioso central:**
 - Somnolencia, sedación, cansancio, debilidad, ataxia, hiporeflexia, conducta delirante y coma.
 - Acúfenos, vértigos, diplopía, visión borrosa y dilatación pupilar.
 - De forma paradójica pueden aparecer insomnio, cefalea, nerviosismo, temblores y parestesias.
 - Convulsiones.
- **En aparato digestivo:** náuseas, molestias epigástricas, vómitos, pérdida de apetito, estreñimiento o diarrea.
- **Por su acción anticolinérgica** pueden presentar sequedad de boca o nariz, disuria, polaquiuria, retención urinaria.
- **En aparato cardiovascular:** taquicardia, hipertensión o hipotensión (sobre todo las fenotiazinas). Rara vez, pueden provocar una arritmia taquicardizante ventricular caracterizada por un intervalo QT alargado (*torsade de pointes*), se ha visto sobre todo con antihistamínicos H_1 de segunda generación, su causa no está clara pero parece relacionada con alteraciones en la repolarización de la membrana de las fibras musculares cardíacas.
- Rara vez se ha descrito leucopenia y anemia hemolítica.

- En aplicación tópica pueden producir reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad.

■ TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES ALIMENTARIAS

La toxiinfección alimentaria es una enfermedad común que suele ser leve pero, algunas veces, puede llegar a ser mortal. Ocurre cuando una persona come o bebe algo contaminado por bacterias o toxinas. Más raramente, las sustancias químicas o los pesticidas también pueden causar intoxicación alimentaria. Es difícil saber si un alimento o una bebida están contaminados porque el aspecto, gusto y olor pueden no estar alterados. La intoxicación alimentaria puede afectar a una sola persona o a un grupo, dependiendo de si todos tomaron la misma comida contaminada. La causa de la mayoría de las intoxicaciones alimentarias es la producción de toxinas por las bacterias o la cantidad misma de bacterias. Algunas bacterias pueden crecer (multiplicarse) de un millón a muchos millones si se dan las condiciones adecuadas de humedad, alimento, calor y tiempo. Cuanto mayor es la presencia de bacterias, mayor es la probabilidad de infección y enfermedad.

Hasta hoy, se han descrito más de 250 agentes diferentes de toxiinfecciones alimentarias. La mayoría son infecciones producidas por bacterias, virus y parásitos de los alimentos, otras son envenenamientos producidos por toxinas o compuestos químicos (Tabla 16-3). En la actualidad, los microorganismos más frecuentes productores de toxiinfecciones alimentarias son, por orden de frecuencia, *Norovirus*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *Escherichia coli* O157:H7, aunque esta clasificación esté en constante cambio con el impacto de nuevos agentes como *Cyclospora* (brotes asociados a frambuesas, desde 1996) o *Vibrio parahaemolyticus* (ostras, 1998) o con la mejora progresiva de los métodos analíticos de detección.

Con los cambios socioculturales que se producen en todo el mundo estamos asistiendo a otra dimensión del riesgo alimentario;

como ejemplo podemos citar la aparición de nuevas intoxicaciones por dioxinas (Bélgica), benzopirenos en el aceite de orujo (España), priones de la variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakobs y encefalopatía espongiforme bovina en ganado bovino inglés ("vacas locas"), acrilamida en diferentes alimentos ricos en hidratos de carbono (Suecia), semicarbamida de los envoltorios plásticos, etc. Ante este panorama general, no debe extrañarnos tanto la aparición de toxiinfecciones alimentarias emergentes como que no seamos capaces de controlar las clásicas. Con la globalización de los mercados tenemos acceso a variedades exóticas, productos de temporada disponibles todo el año, alimentos funcionales, alimentos preparados listos para consumo, otros alimentos con sabor a recién hechos, etc.; asistimos a nuevas estrategias de consumo (vacío, radiación, etc.). Todo esto influye en el mantenimiento o aumento de las toxiinfecciones alimentarias.

Clínica

La presentación clínica típica incluye síntomas digestivos, aunque en ocasiones puede presentar signos neurológicos inespecíficos. Habitualmente se presenta en brotes, que afectan a varias personas.

Los síntomas más comunes son vómitos, dolor abdominal y diarrea debido a la inflamación del tubo gastrointestinal (estómago e intestino). Dependiendo de la causa, los síntomas también pueden incluir fiebre, escalofríos, heces sanguinolentas, deshidratación, dolor muscular, debilidad y agotamiento. En casos muy poco frecuentes, la intoxicación alimentaria puede ser grave y causar daños al sistema nervioso (parestias, hipotonía). En casos extremos, puede incluso causar parálisis o muerte (Tabla 16-3).

Ante un cuadro de posible intoxicación alimentaria podemos establecer un diagnóstico diferencial en base a los síntomas. En el mismo se presentan los síndromes clínicos más frecuentes asociados con agentes tóxicos transmitidos por alimentos.

TABLA 16-3. Agentes productores de toxiinfección alimentaria (TA)

Agente causal (enfermedad)	Período de incubación	Síntomas principales	Alimentos implicados típicos
Bacterianas			
<i>Bacillus cereus</i> (enfermedad diarreica)	8-16 h	Diarrea, dolor abdominal, vómitos ocasionales	Productos cárnicos, sopas, salsas, vegetales
<i>Bacillus cereus</i> (enfermedad emética)	1-5 h	Náuseas, vómitos, a veces diarrea y dolor abdominal	Arroz cocido, pasta
<i>Clostridium botulinum</i> (botulismo)	12-36 h	Fatiga, debilidad, diplopía, dificultad de habla, fallo respiratorio, muerte	Tipo A y B: vegetales, carne, pollería; tipo E: pescados
<i>Clostridium botulinum</i> (botulismo infantil)	Desconocido	Estreñimiento, debilidad, fallo respiratorio, a veces muerte	Miel
<i>Campylobacter jejuni</i> (campilobacteriosis)	3-5 d	Diarrea, dolor abdominal, fiebre, náuseas, vómitos	Carne de pollo, leche
<i>Clostridium perfringens</i> (toxiinfección alimentaria)	8-22 h	Diarrea, dolor abdominal, raro náuseas o vómitos	Productos cárnicos y de pollo cocinados
<i>Escherichia coli</i> (enterohemorrágico)	12-60 h	Diarrea acuosa y hemorrágica	Productos cárnicos de vacuno
<i>Escherichia coli</i> (enteroinvasivo)	> 18 h	Dolor abdominal, diarrea, fiebre, cuadro disentérico	Contaminación fecal humana de alimentos y agua
<i>Escherichia coli</i> (enterotoxigénico)	10-72 h	Diarrea acuosa profusa, a veces dolor abdominal, vómitos	Contaminación fecal humana de alimentos y agua
<i>Listeria monocytogenes</i> (listeriosis)	3-70 d	Meningoencefalitis, prematuridad, septicemia y meningitis en neonato	Leche, quesos, patés, vegetales crudos
<i>Salmonella</i> (salmonelosis)	5-72 h	Diarrea, dolor abdominal, fiebre, escalofríos, deshidratación	Huevo y derivados, leche, carne, pollería
<i>Shigella</i> (shigelosis)	12-96 h	Diarrea, fiebre, náuseas, a veces vómitos y retortijones	Alimentos crudos con contaminación fecal humana
<i>Staphylococcus aureus</i> (TA estafilocócica)	1-6 h	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Productos cárnicos diversos, pastelería con crema, queso
<i>Streptococcus pyogenes</i> (TA estreptocócica)	1-3 d	Faringitis, erisipelas, escarlatina	Leche no pasteurizada, huevos condimentados
<i>Vibrio cholerae</i> (cólera)	2-3 d	Deposiciones acuosas profusas, a veces vómitos, fatal si no se trata	Alimentos marinos crudos o poco cocidos, agua.
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> (infección alimentaria)	12-24 h	Diarrea, dolor abdominal, a veces náuseas, vómitos, fiebre	Pescado y alimentos marinos
<i>Vibrio vulnificus</i> (infección alimentaria)	24 h	Fiebre alta, escalofríos, postración, sepsis, muerte	Ostras y almejas crudas

Continúa

TABLA 16-3. Agentes productores de toxoinfección alimentaria (TA) (Continuación)

Agente causal (enfermedad)	Período de incubación	Síntomas principales	Alimentos implicados típicos
<i>Yersinia enterocolitica</i> (yersiniosis)	3-7 d	Diarrea, cuadro pseudoapendicular, fiebre, vómitos	Carne de cerdo y vacuno poco cocida, leche
Viricas			
Norovirus (gastroenteritis vírica)		Vómitos, náuseas, diarrea, a veces febrícula, mialgias, cefalea	Alimentos marinos, ensaladas, sándwiches
Rotavirus (gastroenteritis viral)	1-3 d	Diarrea en niños de corta edad	Alimentos crudos y mal manipulados
Virus hepatitis A (hepatitis A)	15-50 d	Fiebre, debilidad y malestar general, náuseas, ictericia	Alimentos marinos, ensaladas, sándwiches
Fúngicas			
<i>Aspergillus flavus</i> (aflatoxicosis)	Variable con la dosis	Vómitos, dolor abdominal, daño hepático, cáncer de hígado	Frutos secos, cereales, leche
<i>Claviceps purpurea</i> (ergotismo)	Variable con la dosis	Gangrena, convulsiones, demencia	Cereales
<i>Fusarium</i> (fusariosis alimentaria)	1-3 d	Diarrea, náuseas, vómitos, destrucción de médula ósea, muerte	Cereales
Parasitarias			
<i>Anisakis simplex</i> (anisakiosis)	Variable	Dolor abdominal, náuseas, vómitos	Pescado y cefalópodos poco cocinados o crudos
<i>Ascaris lumbricoides</i> (ascaridiosis)	12 d-8 sem	Dolor abdominal, obstrucción, a veces neumonitis	Frutas o vegetales crudos en contacto con suelo
<i>Cryptosporidium parvum</i> (criptosporidiosis)	1-12 d	Diarrea, a veces fiebre, náuseas y vómitos	Alimentos mal manipulados, agua de suministro
<i>Entamoeba histolytica</i> (disentería amebiana)	2-4 sem	Fiebre, escalofríos, disentería, a veces absceso hepático	Alimentos mal manipulados
<i>Giardia lamblia</i> (giardiosis)	5-25 d	Diarrea con heces pastosas y malolientes, retortijones	Alimentos mal manipulados
<i>Trichinella spiralis</i> (triquinosis)	8-15 d	Dolores musculares, entumecimiento de párpados, fiebre, a veces fatal	Carne cruda de cerdo o de animales carnívoros
<i>Toxoplasma gondii</i> (toxoplasmosis)	10-23 d	Síndrome mononucleósico, infección congénita	Carne cruda o mal cocinada, leche no higienizada
<i>Taenia saginata</i> (teniasis de la vaca)	10-14 sem	Malestar digestivo, eliminación de anillos por las heces	Carne vacuna cruda o poco cocinada
<i>Taenia solium</i> (teniasis del cerdo)	8 sem-10 a	Malestar intestinal, eliminación de anillos, cisticercosis	Carne de cerdo cruda o poco cocinada
<i>Diphyllobothrium latum</i> (teniasis de los peces)	3-6 sem	A veces malestar difuso, déficit de vitamina B ₁₂	Pescado de agua dulce crudo o poco cocinado

El período de incubación es otro aspecto que puede ser útil en la aproximación diagnóstica de un brote de toxiinfección alimentaria. Los periodos de incubación son distintos en cada caso de intoxicación alimentaria, algunas causas provocan los síntomas en menos de 30 minutos o en varias horas, pero la mayoría de casos de intoxicación alimentaria aparece a las 12-48 horas. Otros tipos tardan varios días, incluso una semana, hasta que aparecen los síntomas. Generalmente, la intoxicación dura de uno a tres días, pero puede prolongarse hasta una semana dependiendo del tipo de bacterias, de la gravedad de la infección y del estado general de salud. La mayoría de los pacientes se recupera totalmente en un plazo de una semana.

Tratamiento

El tratamiento depende de la causa de la intoxicación; en general, la recuperación de los tipos más comunes de intoxicación alimentaria es en uno o dos días.

El tratamiento consiste en reposo intestinal, estableciendo una dieta astringente o en evitar la deshidratación aportando líquidos (agua, infusiones, etc.), en caso de intensa pérdida de líquidos y electrolitos o en niños y ancianos puede ser necesario aportar electrolitos inicialmente por vía oral en forma de soluciones orales de electrolitos o incluso bebidas deportivas de reposición.

Cuando hay grave riesgo de deshidratación por pérdida severa y el paciente es incapaz de tomar líquidos (debido a las náuseas o al vómito), es posible que se requiera administración de líquidos intravenosos, particularmente en

niños y ancianos. Para la mayoría de las causas comunes de intoxicación por alimentos, no se requiere tratamiento antibiótico.

Las intoxicaciones secundarias a metales pesados u otros tóxicos requieren tratamiento específico y suele ser necesario su ingreso en el hospital.

Pronóstico

El pronóstico depende de la causa de la intoxicación y del grado de afectación del paciente, así como de la comorbilidad. En la mayoría de los pacientes, que sufren los tipos más comunes de intoxicación alimentaria, se produce la recuperación completa en las 12-24 horas siguientes al inicio de los síntomas. En algunos casos, particularmente si han presentado deshidratación o afectación en del sistema nervioso, pueden aparecer complicaciones graves pudiendo llegar a poner en peligro la vida de los pacientes.

La deshidratación es la complicación más común y se puede presentar en cualquiera de las causas de intoxicación alimentaria. Complicaciones menos comunes pero mucho más graves pueden ser:

- Parada respiratoria (botulismo).
- Síndrome hemolítico-urémico (*Shigella*, *E. coli*).
- Hemorragias (*E. coli* y otras).
- Artritis (*Yersinia* y *Salmonella*).
- Alteraciones del sistema nervioso (botulismo, *Campylobacter*).
- Pericarditis (*Salmonella*).
- Muerte: 50% de las personas con intoxicación por hongos o ciertos peces (como el pez globo) mueren y 10% con botulismo.

CASO PRÁCTICO

Paciente varón de 42 años de edad, con antecedentes de episodios de gonalgia en rodilla derecha que cursa en episodios desde hace unos meses. El dolor se presenta de forma episódica de varios días de duración se acompaña de rubor e inflamación en la articulación. Suele ceder tras algunos días de reposo y tratamiento con AINE.

En la historia clínica se detecta que el paciente es bebedor habitual, y sufre una obesidad grado II (OMS).

A la exploración presentaba: rodilla derecha globulosa, con presencia de líquido articular; estable, dolor a la movilización y a la palpación de ambas interlíneas, signos de rubor cutáneo y aumento de temperatura local.

• **Pruebas complementarias:**

Analítica: dentro de valores normales, excepto ácido úrico: 10,2 mg/dL, colesterol total: 223 mg/dL, LDL: 137 mg/dL, HDL: 70 mg/dL.

Factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares negativos.

Radiografía de rodilla derecha con inicio de cambios degenerativos.

RM: marcados signos degenerativos femorotibial y femoropatelar, e hipertrofia sinovial.

• **Juicio clínico:**

El paciente es diagnosticado de monoartritis gotosa aguda y se establece tratamiento conservador.

• **Tratamiento:**

Se inicia tratamiento conservador de la crisis con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con indometazina 50 mg/8 horas. Como protector gástrico se utiliza ranitidina 150 mg/12 horas.

A los 4 días de tratamiento con indometazina cede la crisis aguda, cediendo el dolor y remitiendo el rubor y la inflamación, el dolor desaparece totalmente a los siete días.

A los siete días tras ceder el cuadro de dolor agudo se establece tratamiento de mantenimiento profiláctico con alopurinol (100 mg al día), que se va incrementando, tras comprobar su tolerancia, en 100 mg cada dos semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 300 mg/día.

En el mismo momento se establece tratamiento dietético con dieta sin alcohol, hipocalórica y pobre en purinas.

• **Evolución:**

A los dos meses sin sintomatología se realiza analítica de control: ácido úrico: 6,8 mg/dL, colesterol total: 205 mg/dL, LDL: 120 mg/dL, HDL: 85 mg/dL.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. El alopurinol está indicado en caso de:

- ☐ a) Hiperuricemia.
- ☐ b) Reflujo gastroesofágico.
- ☐ c) Úlcus gástrico.
- ☐ d) Hipertensión.

2. ¿Cuál de los siguientes no es un antihistamínico H_1 de segunda generación?

- ☐ a) Loratadina.
- ☐ b) Levocabastina.
- ☐ c) Azelastina.
- ☐ d) Fenotiazina.

3. ¿Cuál de las siguientes no es una indicación de los antihistamínicos?

- ☐ a) Antieméticos.
- ☐ b) Antivertiginosos.
- ☐ c) Ansiolíticos.

- ☐ d) Estimulantes del apetito.

4. ¿Cuál de los siguientes es un uricosúrico?

- ☐ a) Eritromicina.
- ☐ b) Paracetamol.
- ☐ c) Probenecid.
- ☐ d) Enalapril.

5. De las siguientes afirmaciones, no es cierto que:

- ☐ a) Los hipouricémicos pueden desencadenar ataques agudos de gota.
- ☐ b) El alopurinol se elimina por vía hepática y renal.
- ☐ c) El alopurinol actúa estimulando la síntesis de xantinoxidasa.
- ☐ d) El probenecid aumenta la excreción de uratos.

BIBLIOGRAFÍA

- Berni A, Boddi M, Fattori EB, Cecioni I, Berardino S, Montuschi F, Chiostri M, Poggesi L. Serum Uric Acid Levels and Renal Damage in Hyperuricemic Hypertensive Patients Treated With Renin-Angiotensin System Blockers. *Am J Hypertens* 2010 Mar 4.
- Carro MD, Falkenstein E, Radke WJ, Klandorf H. Effects of allopurinol on uric acid concentrations, xanthine oxidoreductase activity and oxidative stress in broiler chickens. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2010 Jan; 151 (1): 12-7. Epub 2009 Aug 3.
- Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res* 2009 Nov 27.
- Jul, 48 (7): 804-6. Epub 2009 May 15.
- Jurawan R, Smith A. Severe hepatitis in a primary sclerosing cholangitis patient receiving recent cetirizine therapy. *N Z Med J* 2010 Feb 19; 123 (1309): 106-7.
- Levi-Schaffer F, Eliashar R. Mast cell stabilizing properties of antihistamines. *J Invest Dermatol* 2009 Nov; 129 (11): 2549-51.
- Luk AJ, Levin GP, Moore EE, Zhou XH, Kestenbaum BR, Choi HK. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009.
- Makay O, Yenisey C, Icoz G, Genc Simsek N, Ozgen G, Akyildiz M, Yetkin E. The role of allopurinol on oxidative stress in experimental hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2009 Sep; 32 (8): 641-6.
- Prous JR. The year's drugs news. Therapeutic targets 1994. Barcelona. JR Prous Science Publishers, 1994.
- Simons FER, Simons KJ. The pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994; 330: 1663-1670.
- Singh JA, Alpert MD, Kerr G. A national survey of veterans affairs rheumatologists for relevance of quality of care indicators for gout management. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Mar 16.
- Soule BP, Simone NL, DeGraff WG, Choudhuri R, Cook JA, Mitchell JB. Loratadine dysregulates cell cycle progression and enhances the effect of radiation in human tumor cell lines. *Radiat Oncol* 2010 Feb; 3: 5: 8.
- Szasz T, Watts SW. Uric acid does not impact the acetylcholine-induced relaxation of aorta from normotensive and DOCA-salt hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2010 Mar 9.
- Takasaki K, Enatsu K, Kumagami H, Takahashi H. Concentrations of H₁-receptor antagonist in the human nasal mucosa. *Int J Otolaryngol* 2009; 495186. Epub 2009 Nov 25.
- Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 2010 Jan; 6 (1): 30-8.
- Yuksel H, Sogut A, Yilmaz H, Yilmaz O, Dinc G. Sleep actigraphy evidence of improved sleep after treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009 Oct; 103 (4): 290-4.



Interacciones fármaco-alimento

- Capítulo 17. Principales mecanismos responsables de las interacciones farmacológicas
- Capítulo 18. Interacciones farmacéuticas
- Capítulo 19. Interacciones fármaco-alimento de tipo farmacocinético
- Capítulo 20. Interacciones fármaco-alimento de tipo farmacodinámico
- Capítulo 21. Interacciones debidas a aditivos y contaminantes, tabaco y alcohol
- Capítulo 22. Interacciones de los fármacos con la nutrición artificial
- Capítulo 23. Prevención y gestión de las interacciones alimento-medicamento
- Capítulo 24. Interacciones fármaco-alimento en situaciones especiales: pediatría, embarazo, lactancia, geriatría, SIDA, cáncer, trasplantes de órganos

Principales mecanismos responsables de las interacciones farmacológicas

F. X. Sureda Batlle

CAPÍTULO

17

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Reconocer la importancia de las interacciones entre alimentos y fármacos y sus posibles implicaciones.
- Identificar aquellas situaciones en las que una interacción farmacológica puede comportar un mayor riesgo para la salud.
- Conocer los procesos por los cuales puede producirse un incremento o disminución del efecto de un fármaco debido a interacciones farmacológicas.

■ INTRODUCCIÓN

Una de las funciones del dietista-nutricionista es definir la dieta más adecuada para cada individuo, teniendo en cuenta tanto sus hábitos alimenticios como su estilo de vida, su estado fisiológico y de desarrollo, las enfermedades que padece, así como el tratamiento que recibe, sea o no farmacológico. Desde los inicios de la farmacología moderna se conoce que, en ocasiones, los fármacos no se comportan de igual forma cuando se administran por separado o de forma combinada, y asimismo, la ingesta de alimentos también puede influir en su efecto. Existen toda una serie de fenómenos que explican estas variaciones, y que se han denominado clásicamente **interacciones farmacológicas**. En esta parte de la obra se tratarán los mecanismos que dan lugar a estas interacciones mientras que en los Capítulos 18 a 22 se describirán aquellas interacciones entre los componentes de la dieta, aditivos y contaminantes con los fármacos, y que revisten significación clínica.

Por **interacción farmacológica** se entiende el proceso por el cual se produce la modificación del efecto de un determinado fármaco, causado por la presencia de sustancias que son administradas de forma simultánea al paciente. Tal interacción puede suponer un problema clínico tanto si produce un incremento en el efecto del fármaco (mayor toxicidad), como si se produce una disminución de sus efectos (menor efecto terapéutico).

En la mayoría de las ocasiones, las interacciones farmacológicas se producen debido a una menor o mayor exposición del paciente al fármaco. Por ejemplo, un determinado componente químico (ya sea un fármaco concreto, un componente de la dieta o bien una sustancia a la que el paciente pueda estar expuesto de manera habitual) puede inhibir una enzima que se encarga de metabolizar un fármaco determinado. En ese caso, la presencia del fármaco en el organismo se incrementa, y como consecuencia, también lo hacen sus efectos.

Desde un punto de vista epidemiológico, existe cierta discrepancia sobre cuál es la importancia real de las interacciones farmacológicas sobre la salud de la población. Por un lado, diferentes estudios señalan que, entre la población mayor (obsérvese que, en general, se trata de pacientes polimedicados) la incidencia de fenómenos adversos ocasionados a raíz de una interacción farmacológica puede ser relativamente alta, y aparece en aproximadamente uno de cada 25 casos en los que se prescribe un fármaco. Pero la aparición de una interacción farmacológica no siempre desemboca en una situación clínica grave. En un reciente metaanálisis, se calculó que sólo un 0,57% de los in-

gresos hospitalarios se debió a interacciones farmacológicas entre fármacos. Aun así, un 10% de esos ingresos hospitalarios se consideró urgencia médica. Y aunque su influencia sobre la salud en general pueda ser relativa, no deja de ser menos evidente que en la gran mayoría de los casos se trata de un problema evitable, por lo que la aplicación de medios informáticos o un mejor control sobre la medicación, alimentación y estado de salud del paciente puede disminuir apreciablemente el riesgo que suponen las interacciones farmacológicas para la salud.

Es obvio que el abordaje de las interacciones farmacológicas se basa tanto en su prevención como en la toma de medidas que pueden considerar tanto la sustitución del fármaco administrado, como la modificación de la pauta posológica o en cambios en el patrón de exposición a la sustancia o sustancias causantes de la interacción. Para ello, es indispensable que se recoja en la historia clínica del paciente toda la información posible sobre medicación y hábitos alimenticios, pero también su exposición a contaminantes como el humo del tabaco o el consumo habitual o puntual de complementos alimenticios o preparados a base de plantas medicinales.

Los alimentos pueden modificar las acciones de los medicamentos provocando cambios en su farmacocinética o bien antagonizando o potenciando su acción. En determinadas circunstancias, ello puede afectar de forma importante la salud del paciente.



■ ASPECTOS QUE CONDICIONAN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Como se ha expuesto anteriormente, las interacciones farmacológicas pueden constituir un problema de apreciable magnitud en algunos casos, y especialmente en geriatría, debido a que en general estos pacientes son tratados con varios medicamentos de forma simultánea y a que su ingesta dietética y estado de salud no suelen ser óptimos. Por ejemplo, y por lo

que se refiere sólo a las interacciones fármaco-fármaco, en un reciente estudio se ha cuantificado que la prevalencia de interacción en pacientes mayores de 50 años es superior a un 10%, y que se duplica a los 70 años. Si tenemos en cuenta las interacciones entre componentes de la dieta y fármacos, y aunque es un tema poco estudiado, se estima que en personas mayores el riesgo de interacción entre fármacos y alimentos se hallaría entre una y tres interacciones por paciente y mes, e involucraría especialmente trastornos gastrointestinales que afectarían a la biodisponibilidad de los fármacos.

Es evidente que se pueden identificar diferentes factores que predisponen a la aparición de interacciones farmacológicas de cualquier tipo. Entre ellos podemos citar:

- **Polimedicación.** Lógicamente, cuanto mayor sea el número de fármacos que tome el paciente, mayor será la posibilidad de aparición de una interacción farmacológica. Se ha determinado que, de media, un paciente hospitalizado recibe tratamiento con más de 6 fármacos al mismo tiempo.
- **Estado de salud.** Cuanto más delicado sea el estado de salud, peor se tolerará una determinada interacción. Al igual que sucede con la polimedicación, el ingreso en hospitales o la edad avanzada se relacionan con un peor estado de salud, lo que puede predisponer a interacciones.
- **Dieta poco variada.** Una dieta rica y variada siempre minimizará el riesgo de aparición de interacciones entre fármacos y alimentos y viceversa. Por ejemplo, existen casos de inducción de una mayor capacidad metabolizadora de fármacos en aquellos individuos que siguen dietas demasiado proteicas.
- **Margen terapéutico de los fármacos.** Las posibles interacciones difícilmente revestirán relevancia clínica si el margen de seguridad de los fármacos implicados en la interacción es elevado. En cambio, aquellos fármacos en los que un pequeño cambio en su efecto puede tener graves consecuencias para la salud del paciente pueden suponer

un mayor riesgo. En ese caso, puede ser conveniente monitorizar sus concentraciones plasmáticas o controlar el tratamiento farmacológico de manera más intensiva. En la tabla 17-1 se relacionan aquellos fármacos que por su estrecho margen terapéutico pueden ocasionar interacciones de mayor relevancia clínica.

La polimedicación, el tipo de fármacos que se administren, el estado de salud del paciente o su alimentación son factores que contribuyen a la aparición de interacciones entre los alimentos y los medicamentos.



TIPOS DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Con el fin de identificar el riesgo de interacción farmacológica, hay que considerar su clasificación, basada en la naturaleza química o física del agente que interactúa o el mecanismo de la interacción.

Interacciones con radiaciones u otros fenómenos físicos

En este caso, no se puede considerar que una sustancia química sea la causante de la interacción, por lo que la mayoría de autores no las consideran como interacciones farmacológicas. Aun así, poseen similitudes con las interacciones farmacológicas propiamente dichas. Como ejemplo, se puede citar la acción de la radiación solar ultravioleta sobre determinados fármacos. Esta radiación puede generar compuestos citotóxicos a partir del fármaco que se haya distribuido en la dermis, de forma que pueden aparecer lesiones cutáneas tras la exposición al sol.

Interacciones debidas a incompatibilidad fisicoquímica

Pueden aparecer entre el fármaco y excipientes de otros medicamentos o componentes que formarán parte de la alimentación del paciente. En este caso se considera que la interacción se produce previamente a la administración del

TABLA 17-1. Fármacos considerados de margen o índice terapéutico estrecho

Fármaco	Categoría terapéutica	Sustancias con las que suele interactuar
Acenocumarol	Anticoagulante oral	Rifampicina, alopurinol, antibacterianos, hormonas tiroideas, vitamina K
Carbamazepina	Antiepiléptico	Por ser un inductor enzimático, interacciona con numerosos fármacos
Ciclosporina	Inmunodepresor	Fenitoina, carbamazepina, macrólidos, zumo de pomelo
Digoxina y metildigoxina	Cardiotónicos	Diuréticos, verapamilo, amiodarona y otros fármacos cardiovasculares. AINE (antiinflamatorios no esteroideos), ciclosporina
Fenitoina	Antiepiléptico	Por ser un inductor enzimático, interacciona con numerosos fármacos
Levotiroxina	Hormona tiroidea	Anticoagulantes orales, antidiabéticos, digoxina, antiácidos
Litio	Antimaniaco	Antidepresivos ISRS, AINE, alcohol, cafeína, bicarbonato sódico
Tacrolimus	Inmunodepresor	Rifampicina, fenitoina, hipérico, macrólidos, zumo de pomelo
Teofilina	Broncodilatador	Fluoroquinolonas, betabloqueantes, carbamazepina, ranitidina, tabaco
Warfarina	Anticoagulante oral	Similares a acenocumarol

fármaco. En general, en la bibliografía y también en la presente obra se refiere a las mismas como "interacciones farmacéuticas", y se tratarán más extensamente en el Capítulo 18.

Interacciones farmacocinéticas

Son aquellas que se producen como resultado de la modificación de la exposición del organismo al fármaco. Por ejemplo, una determinada sustancia puede evitar la absorción del fármaco, por lo que se reduciría su ingreso en el organismo. En general, se suele producir una variación en las concentraciones plasmáticas del fármaco. Estas interacciones se revisarán en el Capítulo 19.

Interacciones farmacodinámicas

Se basan en la aparición de cambios en el efecto del fármaco debidos a potenciación o antagonismo de los efectos propios de las sustancias administradas. Por ejemplo, los opioides pueden producir un efecto sobre la motilidad intestinal que es contrario al que ejercen sustancias que pueden acelerar el tránsito intestinal, como las sales de magnesio. Las interacciones farmacodinámicas con los alimentos más relevantes se tratarán en el Capítulo 20.

Aparte de los diferentes tipos de interacciones farmacológicas relacionados más arriba, en la bibliografía biomédica también es habitual identificar la interacción farmacológica según el agente causante. Así, si se produce entre dos o más fármacos administrados de forma simultánea, se denomina interacción fármaco-fármaco, si es por componentes de la dieta y fármacos se habla de interacción alimento-fármaco. En otros casos, puede considerarse la interacción con productos a base de plantas medicinales o bien por agentes ambientales, como la exposición al humo de tabaco u otros contaminantes (por ejemplo, por exposición profesional).

Cabe destacar que las interacciones fármaco-fármaco son relativamente bien conocidas, ya que son estudiadas durante el desarrollo clínico de los fármacos, y existen protocolos específicos de farmacovigilancia diseñados para de-

tecar y comunicar adecuadamente cualquier alteración del efecto de un fármaco que pueda haberse producido por la administración simultánea de otro. Sin embargo, ello no suele ser así en el caso de las interacciones entre fármacos y alimentos u otros agentes químicos. Tanto la compleja composición química de los alimentos que ingerimos (hay que considerar también conservantes y otros aditivos alimentarios) como su variabilidad, dificultan el establecimiento de una relación causal entre un determinado componente de la dieta y el fármaco. Aun así, en los últimos años se ha producido un importante cambio de actitud en el estudio de las interacciones entre fármacos y nutrientes, lo que facilitará su detección y prevención.

La interacción entre el medicamento y la alimentación puede implicar interacciones físicas, químicas o bien mecanismos biológicos que directamente tienen relación con la presencia del fármaco en el organismo o con su efecto. Su detección puede ser más compleja que en el caso de las interacciones farmacológicas entre medicamentos.



MECANISMOS DE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

A continuación se revisarán los principales mecanismos por los cuales se puede producir una interacción farmacológica, haciendo especial énfasis en aquellas en las que intervienen los alimentos. Sin embargo, sólo nos referiremos aquí a aquellos casos en los que el efecto del fármaco es sistémico. Es decir, que el efecto del fármaco se produce en una zona alejada de donde se produce su administración. La forma más común de administración de los medicamentos es la oral, puesto que es cómoda, económica y conveniente, pero también es la que se halla bajo mayor influencia de posibles interacciones con componentes de la dieta o con la propia ingesta por sí misma. De hecho, la ingesta de alimentos tiene de por sí efectos sobre la cinética de los fármacos. Y al mismo tiempo,

los fármacos pueden modificar la forma como aprovechamos los nutrientes, y por tanto, dar lugar a un trastorno de tipo nutricional. En este caso, las interacciones más remarcables se revisarán en el Capítulo 25.

Principales mecanismos de interacción farmacológica de tipo farmacéutico o fisicoquímico

Este tipo de interacciones tienen lugar fundamentalmente por interacciones de tipo fisicoquímico entre el fármaco y sustancias químicas con las que puede entrar en contacto en la propia formulación del medicamento o en los diluyentes o materiales que se utilizan para su administración. Lógicamente, en los estudios galénicos que se llevan a cabo para conseguir una correcta formulación del medicamento ya se asegura la compatibilidad entre el fármaco y los excipientes o el material necesario para su administración. Sin embargo, sí pueden existir incompatibilidades entre excipientes de diferentes medicamentos cuando se mezclan entre ellos.

En general, se pueden producir procesos de **adsorción, quelación, degradación o precipitación** por cambios en el pH, en la fuerza osmótica, en el disolvente, etc. Este tipo de interacciones entre los componentes de diferentes medicamentos tiene especial relevancia en el medio hospitalario, y por lo que se refiere a los profesionales sanitarios que tienen cuidado de la nutrición del enfermo, se debe considerar la compatibilidad del medicamento a administrar con los preparados de nutrición enteral. En el Capítulo 22 se tratan las interacciones entre fármacos y la nutrición artificial.

Principales mecanismos de interacción farmacológica de tipo farmacocinético

Ya se ha comentado que en estos casos se produce una mayor o menor exposición del organismo al fármaco debido a su interacción con el alimento. Tal efecto puede deberse a alteraciones en el proceso de **absorción, distribución, excreción o metabolismo**.

Mecanismos que afectan la absorción

- **Efecto de la ingesta.** Uno de los aspectos mejor estudiados sobre la interacción entre alimentos y fármacos se refiere al efecto de la propia ingesta en el aprovechamiento del fármaco, es decir, en su efecto sobre las concentraciones plasmáticas del mismo. Los medicamentos suelen administrarse junto con las comidas fundamentalmente para mejorar el cumplimiento terapéutico, es decir, para facilitar que el paciente siga la pauta de administración prescrita por su médico. Aparte, en determinados casos se pueden obtener otros beneficios, como la optimización de la absorción del fármaco o bien la reducción de sus efectos adversos. En general, las interacciones que tienen lugar sobre la absorción dan lugar a un retraso en la misma o bien modifican la cantidad de fármaco que se absorbe. Recuérdese que en el Capítulo 3 se han revisado los parámetros que permiten estudiar las variaciones en la farmacocinética de los fármacos. El efecto de retraso en la absorción del fármaco que provoca la ingesta de comida se percibe por un incremento en el intervalo de latencia y por la disminución en la velocidad de absorción del fármaco, con un aumento del tiempo necesario para obtener la concentración plasmática mayor (t_{max}), y eventualmente una ligera disminución de la concentración máxima (C_{max}), pero sin efectos muy importantes sobre el área bajo la curva (AUC) (Figura 17-1). Ello es debido a que la mayoría de los fármacos se absorben en el duodeno, por lo que hasta que no se produce el vaciado gástrico y llega el fármaco a esa región del intestino delgado, no se observará incremento alguno en las concentraciones plasmáticas del fármaco. Cuanto más se retrase el vaciado gástrico, más se retrasará la absorción. En todo caso, si de la ingesta de alimentos se deriva un cambio importante en las concentraciones plasmáticas del fármaco, ello se indica en el prospecto o la ficha técnica del medicamento.

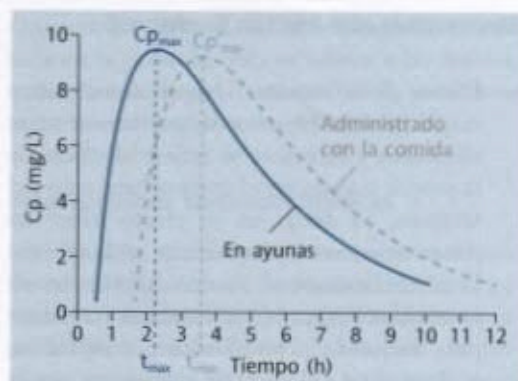


FIGURA 17-1. Efecto de la toma de alimentos en las concentraciones plasmáticas de los fármacos. Nótese que, en general, la ingesta de alimentos ocasiona un cierto retraso en la absorción de los fármacos.

- **Efecto del pH gástrico.** Si el fármaco se hidroliza en medio ácido, o es sensible a la presencia de enzimas proteolíticas, es lógico que disminuya su biodisponibilidad. Al mismo tiempo, hay que considerar que determinados nutrientes necesitan de un medio ácido para su aprovechamiento a partir de la dieta, y que aquellos fármacos que disminuyen la acidez gástrica, como los inhibidores del transportador de protones o los antagonistas de receptores H_2 (ver Capítulo 6), pueden afectar su absorción. Por ejemplo, el omeprazol puede disminuir la absorción del hierro presente en la dieta o tomado como suplemento ya que el medio ácido del jugo gástrico facilita el paso de la forma férrica a ferrosa, que es la que realmente se absorbe. Igualmente, determinados fármacos (como el itraconazol, un antifúngico oral) mejoran su absorción a pH ácido, con lo que su toma con bebidas ácidas como los refrescos de cola incrementa su AUC, y por tanto, su efecto terapéutico.
- **Formación de complejos, adsorción u otros fenómenos fisicoquímicos.** En algunas ocasiones, el fármaco puede formar complejos con determinados componentes de la dieta, que dificultarán su absorción al provocar su precipitación o dificultar el paso a través de

como algunas quinolonas o determinadas tetraciclinas, cuya absorción puede menguar debido a la presencia de iones de calcio presentes en los alimentos lácteos (ver Capítulo 19). Por otro lado, las resinas de intercambio iónico que pueden utilizarse como hipolipemiantes (ver Capítulos 8 y 19) pueden retener nutrientes o fármacos que se administren de forma simultánea. Y también es posible que los cambios en la composición del bolo fecal producidos por un fármaco puedan comportar un menor aprovechamiento de componentes de la dieta. Por ejemplo, el orlistat evita la absorción de grasas, por lo que incrementa la presencia de lípidos en el bolo fecal. Por una parte, se acelerará el tránsito intestinal disminuyendo el tiempo necesario para que los nutrientes se absorban, y por otra, aquellos nutrientes que sean especialmente liposolubles (como las vitaminas A, D, E y K) pueden hallarse en mayor proporción en las gotículas lipídicas de las heces, y por tanto, menos disponibles para su absorción.

- **Inhibición o competición sobre transportadores.** Algunos fármacos y nutrientes necesitan de la intervención de proteínas con función transportadora para su absorción. En algunos casos, estos transportadores son comunes para nutrientes y fármacos, por lo que pueden producirse fenómenos de competición que son responsables de la interacción (ver Capítulo 19). Por otra parte, se está investigando que determinados componentes de la dieta pueden inhibir transportadores de fármacos en el intestino encargados de su excreción. La denominada glucoproteína P es un transportador de fármacos situado en las células intestinales, de forma que expulsa algunas moléculas que ya se han absorbido y que son devueltas a la luz intestinal para ser excretadas en las heces. La inhibición de estos transportadores conduciría a un incremento en las concentraciones de estos fármacos.
- **Cambios de la motilidad intestinal.** Es bien conocido que algunos alimentos aceleran el

cultar la absorción de determinados fármacos. Al mismo tiempo, aquellos fármacos que aceleren el tránsito intestinal (procinéticos, laxantes, eritromicina) pueden, *a priori*, dificultar la absorción de nutrientes. En cambio, aquellos fármacos que ralentizan el tránsito intestinal como los agonistas opioides o los fármacos con actividad antimuscarínica, pueden ocasionar plenitud gástrica y en consecuencia, menor apetito. Por otra parte, las ingestas copiosas y ricas en grasas necesitan de mayor tiempo de digestión en el estómago y retrasan el vaciado gástrico, y por tanto, la absorción de fármacos administrados conjuntamente.

Mecanismos que afectan la distribución

Como se recordará, la distribución del fármaco incluye aquellos procesos que permiten que pase desde la circulación sanguínea a otras regiones del organismo. Uno de los fenómenos que en mayor medida condicionan la distribución del fármaco es la unión del mismo a proteínas plasmáticas como la albúmina. Las interacciones farmacológicas que se presentan debido a la competición por este tipo de proteínas se han estudiado intensamente, puesto que pueden ser clínicamente relevantes (por ejemplo, por lo que se refiere a las interacciones entre anticoagulantes orales y algunos AINE). No obstante, este tipo de mecanismo no reviste especial importancia en las interacciones entre alimentos y fármacos. Sí existen alteraciones en la distribución de los fármacos en determinadas enfermedades, como la diabetes, la obesidad o el ayuno, pero se tratarán en otro capítulo de esta obra (ver Capítulo 26).

Mecanismos que afectan el metabolismo

Los fármacos son eliminados del organismo a través de los procesos de metabolismo y excreción. En el caso del metabolismo, éste puede verse afectado por la dotación de enzimas que se encargan de eliminar el fármaco o por su inducción o inhibición específica. Las interacciones entre fármacos y componentes de la dieta pueden adscribirse a tres situaciones concretas:

- **Alteración del metabolismo del fármaco debido a macronutrientes presentes en la dieta.** Determinados tipos de dieta pueden provocar una mayor capacidad de metabolización a través del sistema oxidativo citocromo P450. Como se recordará, esta familia de isoenzimas es responsable del metabolismo de fármacos y otros xenobióticos. Se sabe que las dietas hiperproteicas facilitan este tipo de reacciones de oxidación mediadas por el citocromo P450. Se hipotetiza que tal efecto es debido a una mayor expresión de algunas de estas isoenzimas a nivel hepático, pero no se pueden descartar otros mecanismos. Algunos autores han puesto de manifiesto que las dietas ricas en cierto tipo de lípidos (ácidos grasos esenciales) podrían también incrementar la capacidad de metabolismo de fármacos a través de este sistema oxidativo, pero los resultados no son concluyentes. De forma similar, las dietas ricas en carbohidratos parecen relacionarse con una menor capacidad de metabolización oxidativa a través del citocromo P450. Al parecer, la nutrición artificial también puede disminuir la capacidad de metabolismo de fármacos a través de este mecanismo.
- **Efecto de determinados componentes de la dieta sobre el citocromo P450.** Algunos componentes concretos presentes en nuestra alimentación pueden modificar el metabolismo de fármacos. Es un fenómeno más específico y que suele revestir mayor relevancia terapéutica. Por ejemplo, es posible que un determinado componente pueda inhibir una determinada isoenzima del citocromo P450, por lo que se inhibirá, al menos en parte, el metabolismo de todos los fármacos que sean eliminados por esta vía en concreto. Por ejemplo, el zumo de pomelo contiene sustancias que inhiben el CYP3A4, de forma que se impide el metabolismo de fármacos como el nifedipino. En el Capítulo 19 se comenta con mayor detalle este tipo de interacción. Por su especial ubicación en el intestino y en el hígado, este citocromo parece ser especialmente

sensible a su inhibición por componentes de la dieta. Igualmente, existe la posibilidad de que la exposición a un determinado componente de la dieta pueda incrementar la expresión de algunas enzimas. Por ejemplo, la ingesta de dietas ricas en carne a la brasa puede incrementar la expresión del CYP1A2.

Mecanismos que afectan la excreción

En principio, la excreción de determinados fármacos se halla bajo influencia del pH sanguíneo. Aquellos fármacos de carácter ligeramente ácido pueden eliminarse mejor si se mantiene el pH sanguíneo en valores ligeramente básicos mediante la administración de soluciones de administración endovenosa bicarbonatadas, y al contrario, los fármacos de carácter básico pueden excretarse más rápidamente si el pH sanguíneo se acidifica (mediante administración de soluciones de sales de amonio). Hipotéticamente, estas modificaciones de la acidez del plasma también pueden conseguirse a través de la dieta, con alimentos que en general posean cenizas básicas o ácidas. Aun así, este mecanismo de interacción parece ser más teórico que real. Sí es cierto, en cambio, que numerosos fármacos pueden alterar la excreción de algunos nutrientes. Tal es el caso de la mayor pérdida de potasio provocada por determinados diuréticos

(hidroclorotiazida, furosemida, ...), si bien tal interacción bien podría clasificarse como de tipo farmacodinámico.

Principales mecanismos de interacción farmacológica de tipo farmacodinámico

En este caso, la interacción no se produce por cambios en la cinética del fármaco, si no porque determinados componentes de la dieta actúan de forma contraria o aditiva a la acción del fármaco. Por ejemplo, el efecto sedante del etanol presente en las bebidas alcohólicas se sumará al que ejercen los ansiolíticos o algunos antipsicóticos o antihistamínicos, por lo que se producirá una mayor somnolencia que puede acarrear graves consecuencias. Los mecanismos responsables de estas interacciones son muy variados y específicos de cada tipo de interacción, por lo que se revisarán con más detalle en el Capítulo 20. A grandes trazos, pueden diferenciarse según sean **aditivas o sinérgicas** o bien **opuestas o antagónicas**. En las primeras, sucede que un determinado nutriente puede potenciar el efecto o la toxicidad de un fármaco (por ejemplo, el alcohol potencia el efecto de los hipnóticos), mientras que en las últimas, se produce una inhibición de su efecto (por ejemplo, la vitamina K disminuye la eficacia de los anticoagulantes orales).

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Las interacciones entre alimentos y fármacos pueden producirse a través de múltiples mecanismos, tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico. La comprensión de estos mecanismos permite no sólo entender por qué se producen estas interacciones sino que, además, nos permiten predecir si podrán suceder en situaciones similares, aunque los actores (alimentos y fármacos) no sean los mismos. Asimismo, ante la sospecha de una interacción, el estudio de las características farmacológicas de un medicamento nos permitirá establecer hipótesis con validez científica que deberán ser contrastadas con la bibliografía biomédica disponible. En los casos no documentados, ello podrá ser objeto de futuras investigaciones clínicas o preclínicas.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cómo se denominan las interacciones que aparecen por incompatibilidad entre excipientes y fármacos?

- ☐ a. Farmacocinéticas.
- ☐ b. Farmacodinámicas.
- ☐ c. Farmacéuticas.

- ☐ d Farmacotoxicológicas.
2. ¿Cuál suele ser el efecto de la toma de alimentos en la cinética de un fármaco?
- ☐ a Aumento de la cantidad total de fármaco que se absorbe.
☐ b Retraso en la absorción del fármaco.
☐ c Incremento en su metabolismo.
☐ d Disminución en su excreción.
3. ¿Por qué razón conviene administrar el itraconazol (un antifúngico) con bebidas ácidas?
- ☐ a Porque disminuyen sus efectos adversos.
☐ b Porque mejora el cumplimiento terapéutico.
☐ c Porque de esta forma, el fármaco no se destruye en el estómago.
☐ d Porque mejora la absorción del fármaco.
4. Las dietas hiperproteicas suelen provocar:
- ☐ a Incremento en la excreción renal de determinados fármacos.
☐ b Aumento en el metabolismo de fármacos mediado por citocromo P450.
☐ c Disminución en la absorción de antibióticos aminoglucósidos.
☐ d Interacción de tipo farmacodinámico con anticoagulantes orales.
5. La interacción entre el etanol y los fármacos que deprimen la actividad del sistema nervioso central es de tipo:
- ☐ a Farmacocinético sobre la absorción del fármaco.
☐ b Farmacocinético sobre el metabolismo del fármaco.
☐ c Físicoquímico.
☐ d Farmacodinámico.

BIBLIOGRAFÍA

- Baxter K, Stockley: interacciones farmacológicas (3.^a ed.) Barcelona: Pharma Editores, 2009.
- Beatty SJ, Mehta BH, Rodis JL. Decreased warfarin effect after initiation of high-protein, low-carbohydrate diets. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 744-7.
- Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16 (6): 641-651.
- Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58 (11): 773-778.
- Guengerich FP. Influence of nutrients and other dietary materials on cytochrome P-450 enzymes. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Suppl): 651s-658s.
- Hornsby LB, Hester EK, Donaldson AR. Potential interaction between warfarin and high dietary protein intake. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 536-9.
- Lewis CW, Frongillo EA, Roe DA. Drug-nutrient interactions in three long-term-care facilities. *J Am. Diet Assoc* 1995; 95 (3): 309-315.
- McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004 Jan; 7 (1): 21-6.
- Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre. Boletín Oficial del Estado. 2008; 239. En: http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_1818-2009-1.pdf (último acceso, febrero 2010).
- Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008; 300 (24): 2867-2878.
- Santos CA, Boullata JL. An approach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (12): 1789-1800.

Interacciones farmacéuticas

C. Mestres Miralles
M. Duran Hortolà

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los principales mecanismos causantes de incompatibilidades que pueden producirse al administrar fármacos mezclados con bebidas y alimentos.
- Saber aconsejar al paciente, cuidadores u otros profesionales sanitarios sobre los posibles problemas al mezclar fármacos con alimentos.

■ INTRODUCCIÓN

Este tipo de interacciones tienen lugar antes de que el fármaco llegue al organismo, o sea, durante la etapa de la administración.

Durante la administración, un fármaco puede interaccionar con otro fármaco cuando son administrados conjuntamente o con diluyentes o alimentos utilizados para su administración.

Dentro de esta categoría de interacciones se hallan las incompatibilidades de fármacos en la administración en mezclas intravenosas. Este tipo de interacciones no serán tratadas en este libro, debido a que no son de especial interés para dietistas-nutricionistas. Otras interacciones farmacéuticas son las que se producen en la administración de nutriciones parenterales y enterales, sea entre los componentes de la nutrición o con fármacos que se administren simultáneamente. Estas interacciones se tratarán en el Capítulo 22. Finalmente, también pertenecientes a este tipo de interacciones, se hallan las que se producen entre fármacos y alimentos o bebidas utilizadas para administración oral de fármacos, que se tratarán a continuación.

■ CAUSAS DE LAS INTERACCIONES FARMACÉUTICAS

Las interacciones farmacéuticas se producen mediante mecanismos fisicoquímicos. Entre ellas se halla la incompatibilidad y la inestabilidad. La incompatibilidad implica una precipitación o insolubilidad del fármaco. La inestabilidad hace referencia a una degradación del fármaco mediante reacciones de hidrólisis, oxidación o reacciones químicas covalentes.

Reacciones ácido-base

La principal causa de precipitación por incompatibilidad (formación de cristales, opalescencia o turbidez) cuando se mezcla un fármaco con otro fármaco, diluyente, bebida, alimento, ... es debida a fenómenos ácido-base.

La gran mayoría de fármacos son electrolitos orgánicos débiles, por tanto las reacciones ácido-base son la causa más común de incompatibilidad, al formarse sales insolubles. El ratio o porcentaje de formas ionizadas y no ionizadas del electrolito débil depende del pH de la solución en la que se encuentra y el pKa del fármaco, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch. La formación de estas sales tiene lugar al:

- Combinar aniones orgánicos con cationes orgánicos. Siendo uno de ellos el fármaco y el otro un componente de una bebida o alimento.
- Al mezclar un fármaco con otra sustancia que tengan más de una unidad de diferencia de pKa en solución. En estos casos, uno ac-

túa como un ácido y el otro como una base en relación al primero.

Sales de iones inorgánicos

Se puede producir precipitación cuando iones orgánicos, de carga opuesta y que contienen anillos aromáticos de carga opuesta son combinados a elevadas concentraciones.

■ INTERACCIONES FARMACÉUTICAS EN LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE FÁRMACOS

La forma más idónea de administración oral de fármacos es con agua. Tanto si se trata de una forma farmacéutica sólida para ayudar a tragar o una forma farmacéutica que precisa ser disuelta como el caso de los sobres, el agua es la forma ideal debido a sus características de pH y de ser inerte para interaccionar con los fármacos.

Sin embargo, existen diversas situaciones que hacen necesario utilizar otros vehículos para la administración oral de fármacos, tales como:

- Pacientes con dificultad de deglución. Pacientes geriátricos, pacientes con disfagia o pediatría.
- Administración de medicamentos no ideados para la administración oral y que por tanto no tienen características organolépticas apropiadas. (Por ejemplo, la acetilcisteína parenteral utilizada en la intoxicación por paracetamol, suele mezclarse con zumos o bebidas refrescantes para enmascarar su olor y sabor desagradable.)

En estos casos, para la administración de fármacos se utilizan diversas estrategias, como:

- Administrar la forma farmacéutica sólida íntegra o los sobres disueltos con bebidas que faciliten la aceptación por parte del paciente como zumos, etcétera.
- Triturar la forma farmacéutica sólida o vaciar la cápsula en una bebida que no sea agua o mezclado con un alimento semisólido.

En este segundo caso sólo se deben triturar los comprimidos que no sean entéricos o con cubierta, en el Capítulo 22 se trata con detalle este punto.

Cuando no se utiliza agua en la administración, hay que tener en cuenta la estabilidad y compatibilidad del fármaco con la bebida o alimento utilizado. También hay que tener en cuenta que, en ocasiones, la mezcla del fármaco con la bebida o alimento se realiza varias horas antes de la administración, aumentando la probabilidad de que tenga lugar la interacción y que la inactivación del fármaco llegue a proporciones elevadas.

Al mezclar el fármaco con bebidas o alimentos semisólidos hay que tener en cuenta:

- La estabilidad del fármaco en ese vehículo. Posible degradación del fármaco, en cuanto tiempo y en qué cantidad.
- Homogeneidad de la mezcla. Especialmente importante en alimentos semisólidos. A fin de que el paciente tome la dosis de fármaco correctamente, éste debe quedar mezclado de forma homogénea en el alimento o bebida.
- El paciente deberá tomar toda la bebida o ración de alimento en el que se ha mezclado el fármaco, dado que en caso contrario no recibirá toda la dosis. Esto es de especial interés en pacientes geriátricos o pediátricos que pueden rechazar el terminar el alimento o la bebida.

■ ESTABILIDAD DE FÁRMACOS EN BEBIDAS Y ALIMENTOS SEMISÓLIDOS UTILIZADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Por desgracia, cuando se comercializa un nuevo medicamento no suele haber información sobre su posible administración oral en vehículos que no sean agua. En los últimos años, han empezado a publicarse estudios de estabilidad de algunos medicamentos mezclados con diferentes bebidas, aunque sólo abarca a unos pocos medicamentos. Aún más deficiente es la información sobre la compatibilidad de fármacos con ali-

mentos semisólidos, aunque estos van apareciendo, debido a la creciente utilización en la población geriátrica de alimentos semisólidos para administrar fármacos.

Sin embargo, en la práctica diaria, constantemente se administran fármacos mezclados con bebidas y alimentos desconociéndose si en esta mezcla se produce algún problema de inactivación del fármaco o de falta de homogeneidad que pueden comprometer el efecto terapéutico en el paciente.

A la hora de decidir administrar un fármaco con un vehículo diferente del agua, hay que tener en cuenta sus diversas características, como pH, presencia de enzimas, dificultad para homogeneizar el fármaco, etcétera.



En la tabla 18-1 se relacionan los pH de diversas bebidas y alimentos.

Bebidas

Zumos de frutas

El zumo de naranja y de manzana son los más utilizados en la administración de fármacos. Ambos tienen pH ácido de entre 3,8 y 3,2; por lo tanto, hay que tener en cuenta que pueden ser incompatibles con fármacos básicos.

En diversos estudios publicados, fármacos como el ramipril, duloxetine y ondansetron mostraron ser estables durante al menos 24 horas en estos zumos.

Leche

La leche también es utilizada en muchas ocasiones para la mezcla de fármacos para su administración oral. Tiene un pH alrededor de 6,7, pero hay que tener en cuenta que contiene enzimas que pueden degradar algunos fármacos. En algunos casos también puede haber problemas de homogeneidad y solubilización. En el caso de que se produzcan precipitados su opacidad no permite observarlos. Es de especial importancia tener en cuenta que algunos fármacos forman complejos insolubles con el cal-

TABLA 18-1. Valores medios de pH de algunas bebidas y alimentos comunes

Bebida o alimento	pH medio o rango
Agua con gas	5,4-8,3
Agua de la red	7,2-8,2
Agua mineral (sin gas)	6-7,5
Bebidas de chocolate con leche	5-7
Bebidas de cola	2,8-2,9
Bebidas de té	3,6-3,5
Bebidas refrescantes de frutas	2,6-2,7
Café	4,9-5,1
Café descafeinado	5,1-5,2
Gelatina de frutas	2,9-3,4
Leche (entera, semidescremada o descremada)	6,6-6,7
Mermeladas de frutas	3,5
Néctar de melocotón	3,6
Pudding manzana	3,5
Té (según el agua y tipo de té)	5,5-6,5
Yogur	3,9
Zumo de arándanos	2,6-2,7
Zumo de manzana	3,2-3,6
Zumo de naranja	3,4-3,8
Zumo de piña	3,4-3,9
Zumo de pomelo	3,5
Zumo de tomate	4,3
Zumo de uva	3,3-3,4

cio y que por lo tanto nunca deben administrarse conjuntamente con leche. Aunque esta interacción se discutirá con más detalle en el Capítulo 19, avanzamos que se trata de fármacos antiinfecciosos como las quinolonas y las tetraciclinas.

Té

Aunque no tan habitual, algunos pacientes pueden utilizar esta bebida para tomar fármacos. El té, tal como se comentará en el Capítulo 19, a nivel farmacocinético interacciona con el hierro, por tanto no deben mezclarse antes de administrarse medicamentos a base de hierro con esta bebida.

Existe poquísima literatura en la que se hayan estudiado las posibles interacciones farmacéuticas con el té. En un estudio de estabilidad de preparados de ondansetron a partir de inyectables de este fármaco, se constató que se producía precipitación del fármaco. Esto se atribuyó a una disminución de la solubilidad del ondansetron que tiene un pK_a de 7,4 al encontrarse en solución en el té que tenía un pH de 5,3.

Bebidas refrescantes

Las bebidas refrescantes de frutas o cola también son de aceptada utilización, aunque no tan habitualmente como los zumos. Sin embargo, los estudios publicados de administración con estas bebidas son muy escasos.

Alimentos semisólidos

En los pacientes con problemas de disfagia, los alimentos semisólidos o los espesantes ayudan en la deglución. La utilización de éstos como vehículos para administrar fármacos está cada vez más extendida entre la población geriátrica.

Pudding de manzana

El pudding de manzana es uno de los alimentos semisólidos de los que se dispone más estudios de su posible utilización en la administración de fármacos. Existen diversos medicamentos que son estables en este medio, sin embargo, en algunos casos, el principal inconveniente es la

dificultad de disolución de los fármacos en el pudding.

Yogur

Aunque es uno de los alimentos más utilizados en la administración de medicamentos, no existen prácticamente estudios de estabilidad de fármacos en él. Hay que tener en cuenta que la determinación de estabilidad y homogeneidad de fármacos en este tipo de alimentos es complejo.

Pudding y crema de chocolate

En principio se trata de un alimento, que debido a su buena aceptación por parte de los pacientes, tendría buenas posibilidades para administrar medicamentos tanto a pacientes geriátricos como pediátricos. Sin embargo, algunos estudios realizados no han mostrado un perfil adecuado. En el caso del fármaco antidepresivo duloxetine, se observaron problemas debidos al elevado pH (5,5-6) del pudding. Aunque quizás sí que se podría pensar en su posible utilidad para administrar fármacos básicos. Una dificultad importante en la realización de estudios con estos preparados es su elevada viscosidad.

Espesantes

Los estudios de idoneidad de espesantes para la administración de fármacos están ahora en sus inicios. En el caso de estos productos, hay que tener en cuenta que todos no tienen la misma composición y que hay que ser muy prudentes a la hora de extrapolar resultados obtenidos en diferentes productos comercializados. En un estudio publicado, se ha constatado que el bifosfonato risedronato sódico, utilizado en el tratamiento de la osteoporosis es compatible con una serie de marcas de espesantes comercializadas en Estados Unidos.

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

- El agua es el vehículo más adecuado para administrar fármacos, dado que no presenta interacciones con éstos.
- Si se debe o quiere utilizar otro vehículo como bebidas o alimentos antes debe conocerse la estabilidad del fármaco en éste, especialmente si la administración no se realiza inmediatamente después de hacer la mezcla.
- Cuando se utilizan alimentos semisólidos, también hay que tener en cuenta la homogeneidad de la mezcla.

CASO PRÁCTICO

A un niño con epilepsia, debido a que le cuesta tomar la medicación (ácido valproico), su madre decide triturar los comprimidos y espolvorearlos sobre gelatina de frutas, para que su hijo se lo tome.

¿Qué consejo se le debería dar a esta madre?

Antes de decidir si se pueden triturar comprimidos, hay que comprobar si son comprimidos con cubierta entérica. En este caso no se deben triturar.

Habría que intentar buscar información sobre la estabilidad del ácido valproico en la gelatina de frutas o en su defecto con zumos de frutas, que sería lo más similar. En caso de no encontrar información, se puede sugerir a la madre que prepare la mezcla justo antes de dársela a su hijo, para no dar tiempo a que se produzcan reacciones de incompatibilidad o inestabilidad del fármaco en la gelatina.

También habría que indicar a la madre que debe asegurarse de que el fármaco quede uniformemente repartido en la gelatina y asegurarse que el niño se la tome toda. En caso contrario, no recibiría la totalidad de la dosis.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. En algunas ocasiones se utilizan alimentos semisólidos para administrar medicamentos, debido a que:

- ☐ a La absorción del fármaco es mayor.
- ☐ b Se reducen las reacciones adversas.
- ☐ c Es adecuado en los pacientes con problemas de deglución.
- ☐ d Todas son ciertas.

2. En la administración de fármacos con yogur, hay que tener en cuenta:

- ☐ a Que la mezcla sea homogénea.
- ☐ b Que se suele tener muy poca información sobre la estabilidad de fármacos en este medio.
- ☐ c Es poco utilizada.
- ☐ d Todas son correctas.

3. Las interacciones farmacéuticas se producen:

- ☐ a Durante la administración del fármaco.
- ☐ b Durante el metabolismo.
- ☐ c Durante la excreción.
- ☐ d Durante la distribución.

4. La principal causa de incompatibilidad es:

- ☐ a La presencia de sales.
- ☐ b Las reacciones ácido-base.
- ☐ c La formación de complejos.
- ☐ d La presencia de iones.

5. La inestabilidad de un fármaco hace referencia a la:

- ☐ a Degradación de fármaco.
- ☐ b Precipitación.
- ☐ c Solubilización.
- ☐ d Incompatibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen LV, Stiles ML, Prince SJ, McLaury H, Sylvestri MF. Stability of ramipril in water, apple juice, and applesauce. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 2433-6.
- Carrier MN, Garinot O, Vitzling C. Stability and compatibility of Tegaserod from crushed tablets mixed in beverages and foods. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 1135-42.
- Crouch BL, Caravati EM, Dandoy C. Effect of dilution with beverages on the smell and taste of oral acetylcysteine. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64: 1965-8.
- Dansereau RJ, Crail DJ. Compatibility of risedronate sodium tablets with food thickeners. *Am J Health-Syst Pharm* 2008; 65: 2133-6.
- Guía de administración oral de medicamentos. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. www.elcomprimido.com/.../BASESGUIAADMONPARRES.PDF (último acceso, 11 de abril de 2010).
- Wells KA, Losin WG. In vitro stability, potency and dissolution of duloxetine enteric-coated pellets after exposure to applesauce, Apple juice, and chocolate pudding. *Clin Ther* 2008; 30 (7): 1300-8.
- Yamreudeewong W, Danthi SN, Hill RA, Fox JL. Stability of ondansetron hydrochloride injection in various beverages. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 2011-4.

Interacciones fármaco-alimento de tipo farmacocinético

C. Mestres Miralles
M. Duran Hortolà

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las interacciones alimento-medicamento de tipo farmacocinético.
- Identificar dichas interacciones en la práctica profesional.
- Saber realizar las recomendaciones pertinentes para cada interacción.

INTRODUCCIÓN

Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando la absorción, distribución, metabolismo o excreción de un fármaco se modifica por efecto de otro fármaco, alimento, etc. (ver Capítulo 17).

Dadas las ventajas de la administración oral, esta es la vía mayoritariamente utilizada en la administración de medicamentos. Permite un mejor cumplimiento del tratamiento, al administrarse el medicamento coincidiendo con las ingestas de alimentos. Muchos fármacos producen irritación en el tracto gastrointestinal, por lo tanto, la administración conjunta con alimentos puede disminuir estos efectos.

Cuando se administran fármacos conjuntamente con alimentos, se pueden producir interacciones farmacocinéticas, que se reflejan en cambios en los niveles plasmáticos de fármaco. A menudo, estos cambios están ocasionados por los efectos de los alimentos en la absorción oral, y son especialmente importantes en los medicamentos de margen terapéutico estrecho. También se pueden producir alteraciones en la farmacocinética del fármaco como resultado de

cambios en el metabolismo y la excreción por efecto de los alimentos.

■ INTERACCIONES EN LA ABSORCIÓN ORAL DEBIDAS A LA PRESENCIA DE ALIMENTOS

Utilizando la clasificación de Welling, las interacciones a nivel de la absorción se pueden dividir en las que causa: retraso, reducción, aumento y aceleración de la absorción y aquellas en que los alimentos no tienen ningún efecto.

Retraso en la absorción

El retraso en la absorción de fármaco por parte de los alimentos, generalmente es el resultado de un retraso en el vaciado gástrico y/o aumento del pH gástrico. Farmacocinéticamente esto se manifiesta en una disminución de la concentración máxima (C_{max}) de fármaco en sangre. El retraso en el vaciado gástrico retrasa el inicio de la absorción y, por tanto, es probable que se retrase el inicio del efecto farmacológico, que puede tener o no implicaciones clínicas.

Reducción de la absorción

La reducción en la absorción de fármacos por efecto de los alimentos puede ser debida a diversas causas:

Formación de quelatos

Consiste en la formación de complejos entre un ión metálico y uno o más grupos polares de una

misma molécula. La mayoría de fármacos afectados por la quelación con iones multivalentes (calcio, magnesio, hierro) son antiinfecciosos, quinolonas, tetraciclinas y algunas cefalosporinas orales. La formación de complejos entre estos antiinfecciosos y el calcio está muy descrito y de hecho constituye una de las pocas interacciones alimento-medicamento sobre las que se advierte al paciente.

La biodisponibilidad de las tetraciclinas se reduce entre 46-57% cuando se administran con alimentos, entre 50-65% cuando se administran con lácteos y hasta un 81% si se administran conjuntamente con suplementos de hierro. De todas las tetraciclinas, la doxiciclina es la menos afectada por esta interacción. En el caso de las quinolonas, la biodisponibilidad no se modifica por la presencia de alimentos, pero se reduce alrededor 30-36% por la presencia de derivados lácteos.

Con la creciente disponibilidad de productos fortificados con calcio no lácteos (p. ej.: zumo de frutas fortificados con calcio), los pacientes-consumidores deben también ser advertidos de la posibilidad de que se produzca esta interacción al consumir estos productos con estos fármacos.

Interacción con sales biliares

En algunos fármacos betabloqueantes como el atenolol se ha detectado que su biodisponibilidad oral se reduce en presencia de alimentos. La causa parece ser una interacción de mecanismo fisicoquímico de estos fármacos hidrófilos con los ácidos biliares.

Efecto del pH

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, produce un ligero aumento del pH. Este incremento de pH, puede aumentar la ionización y disolución de fármacos ácidos. Se podría deducir que el aumento de disolución produciría un aumento en la absorción oral, sin embargo, el aumento de moléculas ionizadas reduce la absorción, ya que el aumento de solubilidad reduce la difusión pasiva a través de las membranas de las células de la mucosa gastro-

intestinal. El mismo efecto se produce en los pacientes que toman fármacos antiulcerosos que producen un aumento del pH.

Competición sobre transportadores

Se han publicado diferentes trabajos señalando que las ingestas con alto contenido de proteínas disminuyen la respuesta a la levodopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Esta interacción se ha explicado en base al establecimiento de una competencia entre la levodopa y los aminoácidos neutros de cadena larga presentes en la ingesta, por los transportadores a nivel intestinal; produciéndose una reducción en la absorción del fármaco. Esto ha conllevado la aplicación de diversas variantes de dietas con diferente aporte proteico en las ingestas, aplicadas a estos pacientes. Sin embargo, estudios y revisiones más recientes indican que las fluctuaciones en los efectos farmacológicos de levodopa no se correlacionan con las alteraciones en los niveles plasmáticos derivados de la variación en la absorción intestinal. Al parecer, el principal mecanismo responsable de las alteraciones en los efectos de la levodopa sería la competencia entre el fármaco y los aminoácidos neutros de cadena larga a nivel del transporte a través de la barrera hematoencefálica.

Aumento o aceleración de la absorción

Los fármacos con baja solubilidad en los fluidos gastrointestinales aumentan su absorción cuando se administran en presencia de alimentos. El aumento en la absorción intestinal es debido a un retraso en el vaciado gástrico y a un aumento de la secreción de sales biliares que incrementan la solubilización. Ejemplos de fármacos cuya absorción es favorecida por las sales biliares son la ciclosporina, carbamazepina y anticoagulantes orales. El aumento de fluidos gastrointestinales inducido por la ingesta de alimentos puede aumentar la solubilidad y consiguiente disolución del fármaco, como ocurre en el caso del fármaco antirretroviral saquinavir.

■ INFLUENCIA DE LA COMPOSICIÓN DE LA INGESTA: GRASA Y FIBRA

Efecto del contenido en grasa de la ingesta

En general, las ingestas ricas en grasa aumentan la biodisponibilidad de los fármacos en comparación con dietas ricas en proteínas e hidratos de carbono. El mecanismo por el que aumenta la absorción de fármaco es desconocido, aunque se supone que es el resultado de un aumento de la secreción de sales biliares, jugo pancreático, enzimas digestivas y hormonas gástricas que se produce con las ingestas ricas en grasa.

En el caso de algunos fármacos hidrosolubles, el efecto es el contrario. Así se ha detectado una reducción de la biodisponibilidad de pravastatina que es una estatina hidrofílica.

Efecto de la fibra

La fibra dietética está formada por polisacáridos (celulosa, hemicelulosa, lignina y pectina) provenientes de la pared celular de los vegetales, que son resistentes a la hidrólisis de las enzimas intestinales. Se ha señalado que las dietas ricas en fibra disminuyen la absorción de las estatinas y también de la tiroxina. El mecanismo más probable de esta interacción parece ser la formación de complejos a nivel del lumen intestinal.

■ BEBIDAS

Tal como se ha indicado anteriormente, los productos lácteos disminuyen la absorción de algunos antiinfecciosos, debido a la formación de quelatos con el calcio.

Los taninos presentes en el té pueden impedir la absorción de hierro, que puede ser importante en los grandes bebedores de té que toman dietas bajas en hierro. El efecto negativo de los taninos se puede contrarrestar en alguna medida con la ingesta conjunta de alimentos ricos en vitamina C, como puede ser el té con limón.

Algunas personas utilizan los zumos de frutas para tomar medicación, lo que puede afectar la absorción debido a cambios del pH gástrico.

Las bebidas de cola tienen un pH ácido dado su contenido en ácidos inorgánicos como el fosfórico y carbónico. Aunque parece que su ingesta pueda producir una disminución del pH gástrico, no está claro su efecto. Pero algunos autores han descrito un aumento en la absorción de algunos fármacos como itraconazol en pacientes con hipocloridia al administrarlos con estas bebidas. Hay que tener en cuenta que las bebidas refrescantes pueden tener diferentes efectos sobre la absorción debido a sus diversas particularidades, como:

- Si la absorción del fármaco está influenciada por la cantidad de líquido ingerida, la velocidad de absorción puede disminuir debido al incremento de volumen.
- El ácido fosfórico y el azúcar disminuyen la velocidad del vaciado gástrico.
- Generalmente, estas bebidas se consumen frías; las bajas temperaturas producen vasoconstricción y por lo tanto reducen el riego gástrico gastrointestinal.
- El contenido de gas puede aumentar la disolución y posiblemente la motilidad gastrointestinal.

De esto se desprende que el resultado final dependerá del tipo de fármaco y de la composición exacta de la bebida refrescante y, por tanto, es poco predecible.

Las interacciones a nivel de la absorción oral son muy variables, dependiendo del tipo de fármaco (ácido o base), la composición de la ingesta (contenido de calcio, grasas, fibra, etc.). Se debe evaluar cada caso de forma individual, teniendo en cuenta el tipo de fármaco y la composición de la dieta. Existen en la bibliografía tablas de recomendaciones sobre administración conjunta de fármacos con alimentos.



■ INTERACCIONES EN EL METABOLISMO

Inducción enzimática

Algunos alimentos contienen sustancias con capacidad para aumentar el metabolismo hepá-

tico de algunos fármacos (inducción enzimática, ver Capítulo 17). Esto se traduce en una disminución de la vida media del fármaco y su efecto farmacológico.

Este tipo de interacción se ha descrito para el caso de los vegetales de la familia de las crucíferas como: coles, coliflor, brócoli, etc., que contienen indoles. Los indoles tienen capacidad inductora enzimática y se han descrito interacciones de reducción del efecto farmacológico de fármacos como los anticoagulantes orales.

También las aminas heterocíclicas existentes en las carnes a la brasa y en los ahumados tienen efectos inductores enzimáticos. Se ha comprobado que incrementan el metabolismo de los anticoagulantes orales y de la teofilina.

Inhibición enzimática

En los años noventa, se detectó que el zumo de pomelo aumentaba significativamente la biodisponibilidad oral del felodipino, un fármaco antagonista de los canales del calcio; con el consiguiente aumento de su efecto antihipertensivo.

Posteriormente, se ha establecido la base de esta interacción, y también se ha detectado que también afecta a muchos otros fármacos (Tabla 19-1). El mecanismo de esta interacción es la inhibición producida por el zumo de pomelo, sobre la enzima CYP3A4, perteneciente al citocromo P450. Esta interacción tiene lugar a nivel de los enterocitos del intestino delgado, y también a nivel hepático.

Se ha responsabilizado de este efecto inhibitorio a diversos componentes del pomelo, los flavonoides: narigina y naringerina entre otros. Sin embargo, en estudios más recientes, se ha identificado también como posible causante a las furanocumarinas que contiene esta fruta.

Dado que el efecto inhibitorio es prolongado, con la ingesta repetida de esta fruta o su zumo, cabe esperar un efecto acumulativo que aumenta la magnitud de la interacción.

A la hora de realizar recomendaciones, hay que tener en cuenta que:

TABLA 19-1. Fármacos con interacción significativa con el zumo de pomelo

Antagonistas de los canales del calcio	Felodipino Nifedipino Nimodipino Nisoldipino Nitrendipino
Antiinfecciosos	Albendazol Eritromicina Itraconazol Saquinavir
Antihistamínicos	Ebastina
Antirretrovirales	Saquinavir
Benzodiazepinas	Diazepam Midazolam Triazolam
Estatinas	Atorvastatina Lovastatina Simvastatina
Estrógenos	Etinilestradiol
Inmunosupresores	Ciclosporina Sirolimus Tracolumus
Otros fármacos del sistema nervioso central	Buspirona Clomipramina
Otros fármacos	Amiodarona Sildenafil

- Al parecer un solo baso de zumo de 200 mL, es capaz de producir un efecto inhibitorio cercano al máximo.
- La ingesta crónica produce efectos acumulativos y aumenta la magnitud de la interacción.
- El consumo de zumo un día, tiene la capacidad de inhibir el metabolismo de un fármaco que se ingiera al día siguiente.

Por lo tanto, es recomendable que se evite el consumo de esta fruta y su zumo, cuando haya la posibilidad de un aumento de toxicidad del fármaco, debido a un excesivo aumento de sus niveles plasmáticos.

Aunque la evidencia no es del todo clara, también se ha reportado el posible efecto inhibidor enzimático derivado de alimentos como el mango, zumo de arándanos y zumo de granada.

Numerosos fármacos presentan interacción con el zumo de pomelo. En caso de que se detecte en un paciente que toma un fármaco que presente la interacción, se le deberá aconsejar el no tomar esta fruta durante el tratamiento.

y una disminución de la eliminación de los básicos.

El caso contrario tiene lugar con la ingesta de alimentos que acidifican la orina, como las carnes, mariscos, pastas, etc. (Tabla 19-2).

■ INTERACCIONES EN LA EXCRECIÓN RENAL

Tal como se ha comentado en el Capítulo 17, en la excreción renal de fármacos la última etapa del proceso, la reabsorción tubular pasiva, el grado de excreción depende del pH de la orina. En función de este pH, parte del fármaco puede ser reabsorbido y volver de nuevo a la circulación sistémica. Los alimentos que modifican la excreción renal de fármacos son aquellos que modifican el pH de la orina. La orina puede basificarse, pasando el pH de 5,5 a valores de hasta 7,5 con la ingesta de alimentos como las verduras, mantequilla, leche, etc. (Tabla 19-2). Este cambio de pH provoca un aumento en la eliminación de fármacos ácidos

TABLA 19-2. Alimentos con capacidad acidificante y alcalinizante de la orina

Alimentos acidificantes	Carne Pescado Marisco Huevos Queso Cereales Frutos secos (avellanas, cacahuetes) Pasteles Lentejas Ciruelas Arándanos
Alimentos alcalinizantes	Leche Verduras Legumbres (excepto lentejas) Frutas (excepto ciruelas y arándanos) Zumos Frutos secos (almendras, castañas, coco)

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

- La presencia de alimentos puede modificar la absorción oral de fármacos. Por lo tanto, antes de recomendar el tomar un fármaco con alimentos, hay que asegurarse de que su absorción no se verá modificada.
- Las tetraciclinas y las quinolonas no deben administrarse con lácteos y otros alimentos ricos en calcio.
- Puede haber diferencias en la absorción según la composición de la ingesta. Las ingestas muy grasientas o con alto contenido de fibra pueden interaccionar con algunos fármacos.
- Aunque el fármaco se administre en ausencia de alimentos, hay que tener en cuenta el tipo de vehículo que se utiliza para su administración si no se trata de agua. El té debido a su contenido en taninos interacciona con algunos fármacos. Las bebidas refrescantes producen efectos variables sobre la absorción oral.
- Las ingestas ricas en vegetales del grupo de las crucíferas, debido a su contenido en indoles, pueden producir una reducción del efecto de los anticoagulantes orales.
- El pomelo y su zumo interaccionan con numerosos fármacos, inhibiendo su metabolismo y, por tanto, pudiendo potenciarse su efecto, con la consiguiente aparición de reacciones adversas.
- Los cambios de pH de la orina originados por algunos alimentos pueden influir en la excreción de algunos fármacos.

TABLA RESUMEN

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS		
Fármaco - Grupo farmacológico	Alimento	Interacción
Anticoagulantes orales: acenocumarol, warfarina	Crucíferas: brocoli, coles de Bruselas, col, coliflor	Disminución del efecto anticoagulante debido a un aumento del metabolismo hepático por inducción enzimática
Antirretrovirales: didanosina, indinavir, zidovudina	Ingestas ricas en grasa	Reducción de la absorción oral
Antirretrovirales: sanquinavir	Ajo en cantidades altas	Reducción de la absorción y/o aumento del metabolismo
Tetraciclinas: doxiciclina, tetraciclina	Lácteos, alimentos ricos en calcio. Sales de hierro	Formación de complejos. Reducción de la absorción oral
Fluoroquinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, norfloxacino	Lácteos, alimentos ricos en calcio. Sales de hierro	Formación de complejos. Reducción de la absorción oral
Bifosfonatos	Lácteos, alimentos ricos en calcio. Sales de hierro	Formación de complejos. Reducción de la absorción oral
Fármacos de la tabla 19-1	Zumo de pomelo	Aumento del efecto farmacológico y reacciones adversas debido a la inhibición del metabolismo
Estatinas: simvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina	Fibra	Reducción de la absorción oral
Hierro	Té	Formación de complejos. Reducción de la absorción oral



CASO PRÁCTICO

Un paciente que está realizando una dieta de adelgazamiento acude a su dietista para control. Se trata de un paciente con síndrome metabólico y que, por tanto, toma metformina para controlar sus niveles de glucosa, un antiagregante plaquetario y simvastatina para reducir sus niveles de colesterol.

El paciente comenta al dietista que desde hace unas semanas tiene dolores musculares, especialmente en una pierna, pero que es posible que sea debido a que se ha excedido un poco últimamente en sus sesiones de gimnasio.

El dietista revisa con el paciente sus hábitos alimenticios y entre otros el paciente comenta que cada mañana con el desayuno toma zumo de pomelo.

Comentario: Este paciente toma una estatina (simvastatina), una de cuyas reacciones adversas graves es la de producir miopatías. Si se detectan precozmente (dolores musculares), mediante la determinación de la creatininfosfoquinasa en sangre y se cambia el tratamiento, no tiene mayor trascendencia, pero en caso contrario puede degenerar en rabdomiolisis y fallo renal.

Dado que el paciente toma habitualmente zumo de pomelo, se ha comprobado que la inhibición enzimática producida sobre algunas estatinas incrementa el riesgo de tener reacciones adversas a estos fármacos.

En este caso, sería recomendable que el dietista indicase al paciente que fuera a su médico para control y poder determinar si es o no una reacción adversa causada por la estatina y quizás incrementada por la interacción con el zumo de pomelo. Por otra parte preventivamente se le puede recomendar dejar de tomar el zumo de pomelo.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. La administración de un fármaco con una bebida refrescante producirá:

- ☐ a) Aumento en la absorción.
- ☐ b) Un retraso en la absorción.
- ☐ c) Un incremento de la absorción.
- ☐ d) Es difícil predecir si la absorción se modificará y cómo.

2. La ingesta de zumo de pomelo durante ciertos tratamientos farmacológicos:

- ☐ a) Se debe desaconsejar, ya que puede reducir el efecto farmacológico.
- ☐ b) Se debe aconsejar, ya que incrementa la respuesta a algunos fármacos.
- ☐ c) Se debe desaconsejar, ya que incrementa la respuesta y pueden aparecer reacciones adversas.
- ☐ d) Se debe aconsejar, ya que disminuye los efectos gastrolesivos.

3. En los tratamientos hipolipemiantes:

- ☐ a) En caso de tomar ingestas ricas en fibra o suplementos de fibra, nunca deben tomarse conjuntamente con el fármaco.

- ☐ b) Se deben tomar conjuntamente con el suplemento de fibra, ya que incrementa la absorción.
- ☐ c) No se debe aconsejar ingerir suplementos de fibra.
- ☐ d) Sólo se debe recomendar la fibra soluble.

4. Se debe tener precaución en la ingesta de productos fortificados con calcio en pacientes que toman:

- ☐ a) Estatinas.
- ☐ b) Quinolonas.
- ☐ c) Tetraciclinas.
- ☐ d) b y c son correctas.

5. La reducción en la absorción de hierro debido a la ingesta conjunta con té, se puede compensar tomándolo con:

- ☐ a) Vitamina D.
- ☐ b) Limón.
- ☐ c) Leche.
- ☐ d) Leche y limón.

BIBLIOGRAFÍA

de Andres S, Lucena A, de Juana P. Interacciones entre alimentos y estatinas. *Nutri Hosp* 2004; XIX: 195-201.

Holbrook A, Pereira JA, Labiris R, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2009; 165: 1095-1106.

Important drug and food information. http://www.cdc.nih.gov/ccp/patient_education/drug_nutrient/grapefruit1.pdf (último acceso, 4 de febrero de 2011).

Paine MF, Widmer WW, Hart HL, Pusek SN, Beavers KL, et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1097-105.

Singh BN. Effects of Food on Clinical Pharmacokinetics. *Drugs* 1999; 37 (39): 213-55.

Welling, PG. Effects of food on drug absorption. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 383-415.

Interacciones fármaco-alimento de tipo farmacodinámico

C. Mestres Miralles
M. Duran Hortolà

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las interacciones alimento-medicamento de tipo farmacodinámico.
- Identificar dichas interacciones en una situación real.
- Saber realizar las recomendaciones pertinentes, para cada interacción.

■ INTRODUCCIÓN

Tal como ya se ha explicado ampliamente en el Capítulo 17, las interacciones farmacodinámicas son aquellas que están relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco. Esta interacción puede ser directa o indirecta y puede producir tanto un incremento (sinergismo), como una disminución del efecto farmacológico. Algunos componentes de los alimentos y/o diferentes aditivos alimentarios pueden tener efectos contrarios al efecto farmacológico. En otros casos, estos componentes y/o aditivos pueden dar lugar a una potenciación del efecto, con la consiguiente aparición de reacciones adversas.

■ INTERACCIONES QUE IMPLICAN UNA DISMINUCIÓN DEL EFECTO FARMACOLÓGICO

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina)-alimentos ricos en vitamina K

El mecanismo de acción de los anticoagulantes orales (ver Capítulo 7) se basa en la competi-

ción con la vitamina K en el hígado, en la síntesis de factores de la coagulación. La reducción en la síntesis de factores de la coagulación se traduce en que disminuye la producción de protrombina, proteína clave en la coagulación sanguínea. La ingesta elevada de vitamina K en la dieta produce un desplazamiento en el equilibrio, aumentando la síntesis de factores de coagulación y por tanto contrarrestando el efecto del anticoagulante.

La ingesta de vitamina K suele ser elevada cuando se realizan dietas ricas en vegetales verdes (espinacas, coles, brócoli, etc.), hígado, cereales, preparados con algas (ver Apéndice), lo que puede resultar en una disminución en el efecto del anticoagulante. La disminución del efecto se evidencia en una disminución en el INR (*international normalized ratio*) y del tiempo de protrombina, parámetros utilizados para la monitorización del efecto de estos fármacos.

Una sola excesiva toma de alimentos ricos en vitamina K no tiene un impacto significativo en el efecto del anticoagulante, sin embargo la ingesta continua de alimentos ricos en vitamina K, sí que puede tener consecuencias negativas sobre el tratamiento, y precisarse un ajuste de dosis de anticoagulante. Hay recomendaciones que sugieren mantener la ingesta de vitamina K estable en el día a día, limitando la ingesta de alimentos con alto contenido de vitamina K a no más de una ración al día (por ejemplo, vegetales de hojas verde oscuro), y limitar la ingesta de alimentos con moderado contenido de vitamina K a como máximo tres raciones al día (alimentos con 50-160 µg vitamina K/ración).

Otra de las fuentes menos conocida de vitamina K en la dieta es el natto (soja fermentada con *Bacillus subtilis*), que contiene elevadas cantidades de esta vitamina, muy utilizado en países asiáticos como Japón. Además del alto contenido en vitamina K, contiene *Bacillus subtilis* vivos, que continúan sintetizando vitamina K en el intestino durante varios días después de la ingesta del natto. También, se han publicado algunos casos de disminución de la efectividad de anticoagulantes orales relacionados con la ingesta de leche de soja.

El dietista también debe tener en cuenta otras fuentes de vitamina K, como los preparados polivitamínicos. Aunque en la mayoría de los casos, el contenido de vitamina K de estos productos es bajo, es importante que se compruebe y se tenga en cuenta.

Las dietas ricas en alimentos en alto contenido de vitamina K como vegetales verdes (espinacas, brócoli, etc.) y cereales, pueden dar lugar a una disminución en el efecto de los anticoagulantes orales.

por un antagonismo. También hay implicaciones negativas en los tratamientos con antihipertensivos, ya que el aumento de volumen plasmático repercute directamente en un incremento de la tensión arterial. Por tanto, la ingesta crónica de regaliz, produce un efecto contrario al de fármacos como antihipertensivos y diuréticos, disminuyendo su efectividad.

En el caso de los fármacos digitálicos (digoxina), la disminución en los niveles plasmáticos de potasio puede conllevar el aumento de la toxicidad, dado que la toxicidad de éstos está directamente relacionada con los niveles de potasio en sangre.

También se han detectado efectos sobre el cortisol que repercuten potenciando los efectos de los tratamientos con corticoides orales o tópicos, y posible aparición de reacciones adversas.

La ingesta continua de regaliz o productos derivados que contengan glicirrizina puede tener efectos antagónicos con diuréticos y antihipertensivos, disminuyendo su efecto farmacológico.

Regaliz-diuréticos, corticoides, antihipertensivos y digitálicos

El regaliz y el extracto de regaliz son ingredientes de algunos suplementos dietéticos y también se consume de forma directa (regaliz en rama, pastillas, caramelos). Contiene un glucósido, la glicirrizina (también utilizada como edulcorante con un poder endulzante 50 veces el de la sacarosa), que a nivel intestinal es hidrolizada a ácido glicinorreico. El ácido glicinorreico es un potente inhibidor de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, produciendo un aumento del acceso del cortisol a los receptores mineralocorticoides, dando lugar a retención de sodio y pérdida de potasio. La retención de sodio va acompañada de una retención de agua, por lo tanto, aumenta el volumen plasmático. Estos efectos pueden tener implicaciones negativas en los tratamientos con diuréticos como furosemida, torasemida, tiazidas, dado que se están produciendo efectos totalmente contrarios a los del fármaco, disminuyendo su efecto farmacológico

■ INTERACCIONES QUE IMPLICAN UN AUMENTO DEL EFECTO FARMACOLÓGICO

En este tipo de interacciones, componentes de los alimentos ejercen acciones iguales a los del fármaco, produciéndose una potenciación del efecto farmacológico. Esta potenciación o sinergismo se traduce en la aparición de reacciones adversas debido a este incremento del efecto del fármaco.

Anticoagulantes y antiagregantes con cebolla y ajo

Se ha descrito que la cebolla contiene sustancias con actividad antiagregante plaquetaria y fibrinolítica. El ajo contiene aceites esenciales con probables efectos sobre la síntesis de tromboxano, inhibiendo la agregación plaquetaria. La ingesta regular de estos alimentos no supone ningún problema a nivel de interacción. Sin embargo, un consumo excesivo o el tomar suple-

mentos a base de ajo o cebolla sí que podría tener consecuencias en los tratamientos con anti-coagulantes y antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, etc.). En estos casos, es importante controlar a los pacientes ante la aparición de cualquier signo de sangrado.

Alimentos ricos en potasio-IECA, diuréticos ahorradores de potasio

La ingesta excesiva de alimentos ricos en potasio como el kiwi, plátano, espinacas, etc. (ver Apéndice), o el empleo de sustitutos de la sal, debe evitarse cuando se está en tratamiento con medicamentos que producen aumento de los niveles de este ión, como los diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA: captoprilo, enalapril). Se ha documentado un aumento de los niveles plasmáticos de potasio, con la consiguiente aparición de arritmias cardíacas.

Nitritos y nitratos-antihipertensivos, nitroglicerina

Los nitritos y nitratos (nitrito potásico-E-249; nitrito sódico-E-250; nitrato sódico-E-251 y nitrato potásico-E252) se hallan en los alimentos como aditivos o procedentes de la utilización de abonos nitrogenados. Su interés como conservantes es debido a su acción contra *Clostridium botulinum*. Se utilizan principalmente en productos cárnicos, donde tienen diversas funciones además de la acción antimicrobiana. Los nitritos reaccionan con la mioglobina, estabilizando el color rojo-rosáceo de estos productos. Son esenciales en el desarrollo del sabor y aroma y retardan la oxidación de lípidos y la producción de aromas indeseables en las carnes curadas.

Los nitritos y nitratos tienen efecto vasodilatador-hipotensor, y por lo tanto, pueden sumarse a los efectos vasodilatadores de fármacos antihipertensivos y antianginosos (nitroglicerina, IECA, ARA2, inhibidores de los canales del calcio, betabloqueantes, vasodilatadores directos), produciéndose un efecto superior al esperado, que se puede traducir en hipotensión.

Uno de los problemas de los tratamientos con nitratos es la aparición de tolerancia en los tratamientos prolongados. Se ha observado que la ingesta repetitiva de productos con nitratos, puede producir un efecto similar a la de una administración repetitiva de fármaco y dar lugar a la aparición de tolerancia al tratamiento.

Los nitritos y nitratos tienen efectos vasodilatadores. Un abuso en el consumo de alimentos que contengan estos productos como conservantes puede derivar en una potenciación de los efectos de fármacos vasodilatadores, con la consiguiente aparición de reacciones adversas: hipotensión, cefalea y tolerancia en el caso de los tratamientos con nitratos.



Glutamato sódico-diuréticos

El glutamato sódico (E-621) es ampliamente utilizado como potenciador del sabor en diversos productos (salsa de soja, sopas deshidratadas) y también se halla en una concentración considerable en algas, etcétera.

Se ha asociado este compuesto con el denominado "síndrome del restaurante chino", que se caracteriza por cefalea, rigidez, debilidad y alteración del ritmo cardíaco. Aunque no está del todo clara la relación con el glutamato, o si se trata de una reacción idiosincrática de algunas personas al glutamato, al parecer, este efecto estaría relacionado con una hiponatremia transitoria. Los pacientes en tratamiento con diuréticos serían, por lo tanto, más sensibles a estos efectos dado que se suman las depleciones de sodio producidas por el diurético y el glutamato. Es recomendable que los pacientes con este tratamiento se abstengan de ingerir excesivos productos que contengan este producto.

Alimentos ricos en tiramina-IMAO

Los antidepresivos inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (IMAO) (fenelzina, isocarbazida, tranilcipromida, iproniazida, moclobenide), se introdujeron en la terapéutica a mediados de los años cincuenta. El efecto antidepresivo de estos fármacos se produce, tal

como su nombre indica, en la inhibición de la enzima MAO, responsable de la degradación de neurotransmisores excitadores (serotonina, adrenalina y noradrenalina) a nivel del sistema nervioso central. La inhibición de la degradación de estos neurotransmisores se traduce en un aumento de sus niveles en el espacio intersináptico, dando lugar al efecto antidepressivo.

Al poco tiempo de estar registrados estos fármacos, se detectó una interacción potencialmente fatal con los alimentos ricos en tiramina. Esta interacción produce una vasoconstricción intensa que puede llevar a crisis hipertensivas, con síntomas que incluyen la aparición aguda de cefalea intensa, náuseas, rigidez de nuca, palpitaciones y confusión, pu-

diendo derivar en un accidente vascular cerebral y la muerte.

La tiramina es un aminoácido que se halla presente en diferentes alimentos como chocolate, quesos curados, embutidos, conservas, algunos tipos de vino, etc. (ver Apéndice). Normalmente la MAO, que tiene dos isoformas, MAO-A y MAO-B, del tracto digestivo, mantiene los niveles de tiramina dentro de niveles seguros, aunque se ingieran estos alimentos. Cuando se toman medicamentos inhibidores de la MAO, esta enzima ya no se encuentra en disposición de regular los niveles de tiramina, al estar inhibida por el fármaco, por lo que aumentan los niveles de este aminoácido, que tiene unas propiedades vasoconstrictoras muy potentes (Figura 20-1).

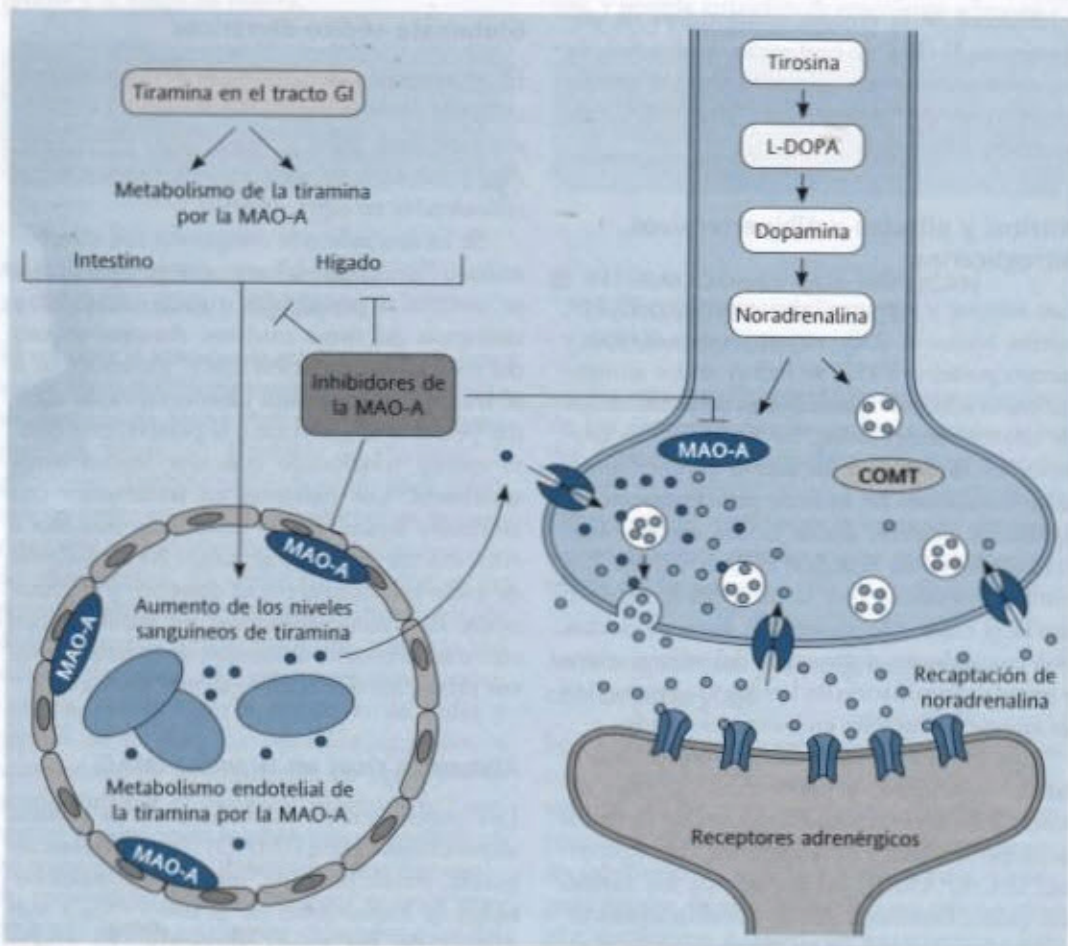


FIGURA 20-1. Mecanismo de acción de los IMAO.

Los antidepresivos son inhibidores irreversibles de las dos isoformas de MAO, por lo que la interacción farmacológica se mantiene hasta dos semanas después de haber dejado el tratamiento.

Existen otros fármacos que también inhiben la MAO, aunque su efecto inhibitor no sea tan potente, pero en los que también es recomendable tomar ciertas precauciones. En este grupo se incluyen el fármaco antiparkinsoniano selegilina, que es un inhibidor selectivo reversible de la MAO-B. También el antituberculoso isoniazida y el antimicrobiano linezolid, que se han asociado con interacciones asociadas a la tiramina.

Los pacientes que toman inhibidores de la MAO deben restringir la ingesta de alimentos ricos en tiramina. El objetivo de las modifica-

ciones dietéticas es combinar la seguridad con aspectos prácticos como el cumplimiento y la calidad de vida. Las modificaciones dietéticas deben iniciarse desde el principio del tratamiento y continuar hasta 2-3 semanas después de retirarlo. Aunque las guías están basadas en revisiones de la literatura y análisis de la composición de alimentos, es esencial que se den consejos dietéticos individualizados a cada paciente.

En los pacientes que toman fármacos inhibidores de la MAO, se debe restringir la ingesta de alimentos ricos en tiramina. Dada la importancia y gravedad de las consecuencias de esta interacción, es muy recomendable dar recomendaciones dietéticas individualizadas a estos pacientes.



TABLA RESUMEN

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS		
Fármaco-grupo farmacológico	Alimento	Interacción
Antiagregantes plaquetarios	Ajo, cebolla	Potenciación del efecto antiagregante
Anticoagulantes orales	Alimentos ricos en vitamina K (espinacas, coles, cereales, natto)	Disminución del efecto anticoagulante
	Ajo, cebolla	Potenciación del efecto anticoagulante
Antihipertensivos	Regaliz	Disminución del efecto antihipertensivo. Posible hipertensión
	Nitritos y nitratos conservantes	Potenciación del efecto vasodilatador
Corticoides	Regaliz	Potenciación del efecto
Diuréticos	Regaliz	Disminución del efecto diurético
Diuréticos ahorradores de potasio	Alimentos ricos en potasio	Aumento de niveles plasmáticos de potasio
IECA	Alimentos ricos en potasio	Aumento de niveles plasmáticos de potasio
Inhibidores de la MAO	Alimentos ricos en tiramina	Vasoconstricción potente. Crisis hipertensivas
Nitratos	Nitritos y nitratos conservantes	Potenciación del efecto vasodilatador, inducción tolerancia



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

El dietista tendrá que tener en cuenta que:

- Si un paciente toma anticoagulantes orales, no debe realizar una dieta excesivamente rica en vitamina K.
- A los pacientes hipertensos, o que toman diuréticos, cualquier tipo de antihipertensivo o digitálicos, recomendar que no abusen de preparados a base de regaliz.
- A los pacientes que toman diuréticos que producen pérdida de potasio, recomendarles que tomen alimentos ricos en potasio, para prevenir la aparición de rampas.
- No hay que hacer esta recomendación si el paciente toma IECA o diuréticos ahorradores de potasio, ya que estos medicamentos producen retención de potasio.
- No se debe abusar de embutidos y productos que contengan nitritos o nitratos en tratamientos con nitroglicerina o antihipertensivos.
- Los pacientes en tratamiento con diuréticos, no deben abusar de alimentos que contengan glutamato sódico.
- Los pacientes en tratamiento con medicamentos IMAO, deben restringir la ingesta de alimentos ricos en tiramina. Se deben dar recomendaciones pormenorizadas a cada paciente en función de sus hábitos alimenticios. Es muy importante elaborar dietas específicas con listados de alimentos a evitar o restringir.



CASO PRÁCTICO

Un hombre de 70 años está tomando el siguiente tratamiento farmacológico para su patología cardiovascular: enalapril 20 mg/24 horas; warfarina 3 mg/24 horas; hidroclorotiazida 12,5 mg/24 horas.

Su médico lo remite al dietista para que valore el establecimiento de una dieta para su hipertensión y problemas cardíacos.

El dietista, al hablar con el paciente, detecta que éste no tiene información sobre las posibles interacciones entre su tratamiento farmacológico y los alimentos.

¿Qué información puede dar el dietista al paciente?

Dado que toma medicamentos para el tratamiento de la hipertensión: un IECA (enalapril) y un diurético (hidroclorotiazida), es recomendable que no abuse de productos que contengan regaliz.

La hidroclorotiazida produce moderada pérdida de potasio, pero, en este caso, puede no ser necesario dar suplementos, dado que el paciente toma un IECA que produce retención de este ión.

A fin de ingerir una dieta saludable, es recomendable que el paciente tome verduras, pero se debe recomendar no realizar ingestas importantes, dado que el contenido de vitamina K puede antagonizar el efecto de la warfarina. También, para evitar el mismo problema, se debe recomendar al paciente que sea prudente en la ingesta de aguacates.



PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. Una persona en tratamiento con warfarina, debe realizar una dieta en la que no predomine la ingesta de:

- ☐ a Cebollas.
- ☐ b Hortalizas de hoja verde.
- ☐ c Cereales.
- ☐ d Todas son ciertas.

2. La ingesta elevada de regaliz

- ☐ a Disminuye los efectos de los antihipertensivos.
- ☐ b Aumenta los efectos de los antihipertensivos.
- ☐ c Aumenta los efectos de los anticoagulantes.

☐ b y c son correctas.

3. La ingesta de chocolate debe regularse en tratamientos con:

- ☐ a IECA.
- ☐ b Diuréticos.
- ☐ c Isoniazida.
- ☐ d Digoxina.

4. Se ha supuesto que el "síndrome del restaurante chino" puede ser debido a una:

- ☐ a Hipernatremia.
- ☐ b Hiponatremia.

☐ c Hiperpotasemia.

☐ d Hipopotasemia.

5. Se puede presentar una tolerancia en el tratamiento con nitroglicerina debido a:

- ☐ a El contenido de glutamato de los alimentos.
- ☐ b El contenido de ácido glicínorrico del regaliz.
- ☐ c El uso de nitritos/nitratos como conservantes.
- ☐ d Ninguna es correcta.

BIBLIOGRAFÍA

- Bush RK, Taylor SL, Hefle SL. Adverse reactions to food and drug additives. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST (eds.). Middleton's Allergy: Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2003: chap 90.
- Fugh-Berman A. Herbal - drug interactions. Lancet 2000; 355 (9198): 134-8.
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its food and drug interactions. JAMA 2005; 165: 1095-1106.
- Important drug and food information to know when you are taking any of the following drugs: Monoamine oxidase inhibitor (MAOI) medications. http://www.cc.nih.gov/ccc/patient_education/drug-nutrient/maoi1.pdf (último acceso, 4 de febrero de 2011).
- Karlson B, Leijd B, Hellstrom K. On the influence of vi-

tamine K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. Acta Med Scand 1986; 220 (4): 347-50.

Kempin SJ. Warfarin resistance caused by broccoli. N Engl J Med 1983; 308: 1229-30.

McCabe BJ. Dietary tiramine and other pressor amines in MAOI regimens: a review. J Am Diet Assoc 1986; 86 (8): 1059-64.

Morgan, TO. Clinical use of potassium supplements and potassium sparing diuretics. Drugs 1973; 6 (3): 222-9.

Ray K, Dorman S, Watson R. Severe hyperkalaemia due to the concomitant use of salt substitutes and ACE inhibitors in hypertension: a potentially life threatening interaction. J Hum Hypertens 1999; 13 (10): 717-20.

Van Uum SH. Liquorice and hypertension. Neth J Med 2005 Apr; 63 (4): 119-20.

La interacción fármaco-alimento deriva del efecto farmacológico de uno o ambos. Se aplica a los medicamentos que actúan sobre el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico. Las interacciones fármaco-alimento pueden ser de tipo farmacodinámico o farmacocinético. Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando el efecto de un fármaco se potencia o se atenúa por la ingestión de un alimento. Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando la absorción, la distribución, el metabolismo o la eliminación de un fármaco se ven afectados por la ingestión de un alimento.

Las interacciones fármaco-alimento pueden ser de tipo farmacodinámico o farmacocinético. Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando el efecto de un fármaco se potencia o se atenúa por la ingestión de un alimento. Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando la absorción, la distribución, el metabolismo o la eliminación de un fármaco se ven afectados por la ingestión de un alimento.

Las interacciones fármaco-alimento pueden ser de tipo farmacodinámico o farmacocinético. Las interacciones farmacodinámicas se producen cuando el efecto de un fármaco se potencia o se atenúa por la ingestión de un alimento. Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando la absorción, la distribución, el metabolismo o la eliminación de un fármaco se ven afectados por la ingestión de un alimento.

Interacciones debidas a aditivos y contaminantes, tabaco y alcohol

M. R. Nogués Llor
N. Aranda Pons

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los xenobióticos que pueden causar interacciones con fármacos o nutrientes.
- Saber las interacciones que son significativas en clínica.
- Identificar efectos adversos derivados de dichas interacciones.

■ INTRODUCCIÓN

En este capítulo se revisan algunas de las interacciones más importantes de los nutrientes y los fármacos con otras moléculas como el alcohol y distintos xenobióticos.

La palabra xenobiótico deriva del griego *xeno* (extraño) y *biótico* (vida). Se aplica a los compuestos cuya estructura química en la naturaleza es poco frecuente o inexistente debido a que son compuestos sintetizados por el hombre. La mayoría han aparecido en el medio ambiente durante los últimos 100 años. Son moléculas muy estables en el medio con una degradación muy lenta, que pueden integrarse en la cadena alimentaria contaminando algunos alimentos y, por tanto, son susceptibles de interacción con los nutrientes o con medicamentos y causar problemas para la salud.

Los xenobióticos motivo del estudio de este capítulo son: los aditivos alimentarios, los contaminantes industriales o microbianos, y el tabaco y sus productos.

■ INTERACCIONES CON ADITIVOS ALIMENTARIOS

Los aditivos alimentarios son sustancias con o sin poder nutritivo añadidas intencionadamente a los alimentos para mejorar sus propiedades físicas o químicas, modificar sus técnicas de elaboración o conservación, o para mejorar la adaptación al uso al que se destina.

Algunos son naturales, como la sal o el vinagre, y otros son sintéticos. Aparecen en más de las 2/3 partes de los alimentos que consumimos y, aunque se añaden a dosis muy bajas, su consumo es continuo. Los más utilizados son los edulcorantes, colorantes, aromatizantes, conservantes, antioxidantes, espesantes y los potenciadores del sabor.

Las consideraciones ligadas a la protección de la salud hacen que los aditivos estén sometidos a un control legal estricto en todos los países. En los países de la Unión Europea, los aditivos alimentarios autorizados se designan mediante un código formado por la letra E y un número de tres o cuatro cifras. A nivel mundial, el JECFA (*Joint Experts Committee on Food Additive*) es el organismo que evalúa estos productos, revisa su seguridad y elabora las listas de los aditivos permitidos con sus dosis máximas diarias admisibles. En España, el uso de aditivos está regulado por ley en el Código Alimentario Español (CAE). Se han descrito reacciones adversas y/o algunas interacciones con edulcorantes, colorantes, conservantes y potenciadores del sabor. Algunas sólo se describen desde un punto de vista teórico y además existen pocos estudios clínicos.

Edulcorantes

Son aditivos alimentarios para endulzar. Se añaden a una amplia variedad de alimentos, bebidas, medicamentos y productos higiénicos. Se clasifican en:

- **Naturales:** son hidratos de carbono no asimilables que debido a su carácter altamente hidrófilo pueden actuar como laxantes osmóticos, lo que limita su dosis máxima permitida. Ejemplo: fructosa, lactosa, maltosa, manitol, sorbitol, xilitol.
- **Artificiales:** con un mayor "poder dulce":
 - de primera generación, sacarina (E-954), aspartamo (E-951) y ciclamato sódico (E-952); y
 - de nueva generación, acesulfamo (E-950), sucralosa, neotamo.

La sacarina y el ciclamato no han estado exentos de polémica debido a la acción oncogénica en vejiga urinaria observada en ratas en los años ochenta. Estudios epidemiológicos en humanos no han mostrado dichos efectos y, en el año 2000 se retiraron de la lista de productos cancerígenos ya que las dosis administradas en ratas fueron muy superiores a las dosis diarias permitidas. El ciclamato es metabolizado a ciclohexilamina con efectos simpaticomiméticos; puede aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca por lo que podría potenciar la acción de fármacos adrenérgicos.

El aspartamo se encuentra en bebidas y preparados farmacéuticos, se metaboliza en ácido aspártico y fenilalanina. No existe evidencia que el aspartamo sea carcinogénico. Existen estudios en animales de experimentación en los que se describe un efecto sinérgico de aspartamo con fármacos opioides (morfina y pentazocina) y AINE (nimesulida y naproxeno).

Todavía es pronto para establecer cualquier evidencia epidemiológica acerca de posible riesgo carcinogénico en el caso de los edulcorantes artificiales de nueva generación.

Estudios sobre la ingestión de edulcorantes artificiales en diferentes países indican que la media del consumo de acesulfamo, aspartamo,

ciclamato y sacarina por parte de la población adulta está por debajo de los valores aceptables de la dosis máxima diaria permitida.

Colorantes

El coloreado de los alimentos es una actividad "cosmética", que no contribuye a mejorar su conservación o calidad nutritiva, por lo que el nivel de riesgo aceptable para un beneficio pequeño ha de ser forzosamente muy bajo. Son colorantes: las clorofilas, el caramelo, la curcumina, riboflavina, tartracina, etcétera.

Se han descrito casos de reacciones alérgicas después de un consumo excesivo de gominolas debido a los colorantes artificiales que contienen.

La clorofilina (E-141), derivado soluble de la clorofila, forma complejos con mutágenos como el naranja de acridina y la quina-crina, así como también con el fármaco antitumoral doxorubicina. Por ello, algunos estudios, sugieren la posibilidad de utilizarla como un inhibidor de la mutagénesis en diferentes aplicaciones *in vitro* o *in vivo*. Su habilidad para interactuar con doxorubicina podría, potencialmente, ser usada para desintoxicar pacientes sobredosificados con este fármaco o similares.

La tartracina (E-102) ha presentado reacciones alérgicas, cutáneas y respiratorias, en pacientes asmáticos; y existen también estudios discutidos de posibles reacciones cruzadas de este colorante con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La curcumina (E-100) muestra, en estudios recientes en ratón y cultivos celulares, cierta actividad anticancerígena en el mieloma múltiple (MM). El mecanismo de acción descrito es por inhibición del factor nuclear kappa B (NF-kappa B), molécula estrechamente relacionada a la quimioresistencia de los tumores, e inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias asociadas a la progresión del MM. Además, interacciona con talidomida y bortezomib potenciando el efecto apoptótico de ambos fármacos debido a la *down-regulation* del NF-kappa B.

Conservantes

Los conservantes son sustancias que se añaden al alimento con el fin de mantener su estabilidad y seguridad microbiológica. Entre los conservantes inorgánicos se encuentran los nitratos y nitritos. Se utilizan como antimicrobianos y para el curado de productos cárnicos, pues los protegen del *Clostridium botulinum*. Los nitratos en sí son relativamente poco tóxicos. Su toxicidad viene determinada por su conversión a nitrito. El nitrato puede transformarse en nitrito por reducción bacteriana tanto en los alimentos (durante el procesado y el almacenamiento), como en el propio organismo (en la saliva y el tracto gastrointestinal). Los nitritos en sangre oxidan el hierro de la hemoglobina produciendo metahemoglobinemia, incapaz de transportar el oxígeno. Por otro lado, los nitratos reaccionan con los aminoácidos de los alimentos en el estómago, produciendo nitrosaminas y nitrosamidas, sustancias que han demostrado tener efectos cancerígenos. Este hecho ha obligado a una estricta regulación de su uso. Citamos a título de ejemplo: nitrito potásico (E-249), nitrito sódico (E-250).

Los nitratos y los nitritos pueden ejercer un efecto agonista con fármacos colinérgicos e hipotensores y un efecto antagonista con adrenalina y noradrenalina. La interacción es debida a que los nitratos tienen un efecto claramente vasodilatador. En las células son precursores del óxido nítrico (NO), un mediador celular cuyo mecanismo de acción es actuar sobre la guanilato-ciclasa y aumentar el guanosinmonofosfato cíclico (GMPc). Este mensajero secundario provoca la vasodilatación por fosforilación de las proteínas contráctiles. Por tanto, se potencia el efecto de otros fármacos vasodilatadores, y se puede antagonizar el efecto de fármacos vasoconstrictores como las aminas simpáticas. Esta interacción se explica en el Capítulo 20.

Bajo la denominación de sulfitos se incluyen el dióxido de azufre (E-220), el ácido sulfuroso y los sulfitos inorgánicos que pueden liberar SO_2 , como los metabisulfitos sódico (E-223) y potásico (E-224), bisulfitos sódico (E-222) y

potásico (E-228) y sulfitos sódico (E-221) y potásico (E-225). Se comportan como antimicrobianos y antioxidantes (evitan el oscurecimiento de los alimentos). Se utilizan fundamentalmente en ensaladas, comidas preparadas, alimentos deshidratados (fundamentalmente frutas y verduras), patatas, mariscos y algunas bebidas (vino, champán, mosto, zumo de frutas). Los sulfitos también se encuentran de forma natural en algunos alimentos, especialmente los fermentados, como los vinos. Igualmente, se utilizan con mucha frecuencia como antioxidantes en medicamentos.

La exposición a sulfitos en individuos normales no parece que tenga apenas riesgo. Aunque se han atribuido numerosas reacciones a los sulfitos, en la mayoría de los casos no se han hecho pruebas de exposición para confirmar las posibles reacciones adversas. Es mejor conocida la importancia de los sulfitos en la producción de broncoespasmo y asma grave. Se ha estimado que entre un 2 y un 5% de pacientes asmáticos pueden presentar crisis asmáticas tras la ingestión de sulfitos.

Debido a dicho problema, han sido reemplazados en algunos productos y se buscan alternativas válidas.

Respecto a posibles interacciones con fármacos o nutrientes se han descrito casos de inactivación de la tiamina (vitamina B_1).

El butilhidroxianisol (BHA) (E-320) y el butilhidroxitolueno (BHT) (E-321) son inductores enzimáticos; por ello, podrían interactuar con el metabolismo hepático de algunos fármacos, pero a las dosis que se utilizan en los alimentos no se cree que la interacción presente relevancia en la clínica humana.

Potenciadores del sabor

Son sustancias cuya función es la de reforzar el sabor del alimento. Son potenciadores del sabor: glutamato sódico (E-621), glutamato potásico (E-622), glutamato cálcico (E-623) añadidos fundamentalmente en caldos, salsas y platos precocinados y los guanilatos sódico, potásico y cálcico que se utilizan en derivados cárnicos, fiambres y productos de repostería.

El glutamato puede plantear problemas en personas sensibles cuando consumen elevadas cantidades de alimentos que lo contengan. A esta intolerancia se la conoce con el nombre del "síndrome del restaurante chino". Puede producir síntomas como cefalea, sensación de quemazón en cuello, tirantez, dolor y parestias en la parte anterior del tórax, rigidez en la nuca, sudoración, palpitaciones y debilidad general. Cede en 2-3 horas. En estudios controlados a doble ciego se ha observado que la dosis umbral está alrededor de 2,5 g de glutamato sódico, muy superior a la habitualmente consumida. El glutamato es un excitador neuronal a nivel central que actúa aumentando la permeabilidad al ión Na^+ . Estos síntomas podrían corresponder a una hiponatremia con valores de sodio en sangre inferiores a 130 mEq/L.

Se ha pensado, también, que los anticonvulsivantes, como la carbamazepina, cuyo mecanismo de acción es disminuir los niveles de glutamato y bloquear los canales del sodio, podrían interactuar, al menos en teoría, con el glutamato de la dieta.

■ INTERACCIONES CON CONTAMINANTES

Los contaminantes industriales y microbiológicos más susceptibles de interacción son los hidrocarburos policíclicos aromáticos, los pesticidas, los metales pesados y las aflatoxinas.

Los contaminantes son, en muchos casos, inductores o inhibidores enzimáticos; por tanto pueden afectar al metabolismo de algunos fármacos disminuyendo o aumentando su efecto respectivamente.

La mayoría de casos descritos en la bibliografía no se refieren a la ingestión de los mismos, sino a exposiciones en el ámbito laboral o a intoxicaciones.

Hidrocarburos policíclicos aromáticos

Están presentes en el humo procedente de la combustión de sustancias orgánicas. Pueden

afectar a alimentos ahumados o cocidos a la brasa. Aparte de ser cancerígenos, son potentes inductores del sistema microsomal hepático, e sea de las enzimas del citocromo P450 responsables del metabolismo oxidativo del 90% de los fármacos. Esta interacción podría ser clínicamente relevante para aquellos fármacos con un margen terapéutico estrecho, como la teofilina. Así, se han descrito casos de una disminución en el tiempo de semivida plasmático ($t_{1/2}$) de la teofilina, lo que indica un aumento de su eliminación.

Pesticidas

Son compuestos perfectamente legislados, con listas de sustancias prohibidas y en algunos casos con normativa de uso y cantidad máxima determinadas.

Los más utilizados son los organofosforados, malatión y paratión. Tienen efectos parasimpaticomiméticos indirectos porque inhiben la acetilcolinesterasa, por tanto pueden potenciar la acción de fármacos colinérgicos e inhibir el efecto de anticolinérgicos y adrenérgicos. Pueden potenciar la acción de despolarizantes neuromusculares como el suxametonio e inhibir los efectos de los bloqueantes de la placa motriz competitivos como el rocuronio.

Los organofosforados tienen interés toxicológico porque presentan una intensa actividad colinérgica periférica, central y sobre la placa motora. En caso de ingestión accidental o absorción a través de la piel, la sintomatología que se presenta es: broncoconstricción, miosis, visión borrosa, sudoración profusa, hipersalivación (efectos muscarínicos) que se alternan con taquicardia e hipertensión (efectos nicotínicos). Aparecen fasciculaciones musculares, convulsiones, temblores y confusión (hiperactividad motora y del SNC). Sus efectos duran varios días porque bloquean la acetilcolinesterasa de forma irreversible. El tratamiento de la intoxicación es: atropina (anticolinérgico) y pralidoxima (activa la acetilcolinesterasa).

Metales pesados

Los metales pesados pueden afectar a grupos de diversas proteínas y enzimas, y por tanto alterar algunos procesos metabólicos. Los más tóxicos son el plomo y el cadmio. Las principales fuentes de exposición al plomo son el aire y los alimentos. El plomo se encuentra en productos derivados del petróleo, tuberías y pinturas. Afecta a dos enzimas de la cadena de síntesis de la hemoglobina. Su intoxicación se denomina saturnismo. Los síntomas del saturnismo son: irritabilidad, pérdida del apetito, irritación gástrica, hiperactividad en niños, debilidad, cansancio, cefalea, hipertensión arterial, anemia y pérdida de facultades mentales y de la memoria. Parece ser que también inhibe el metabolismo de fármacos.

El cadmio se usa en la fabricación de pilas alcalinas y puede contaminar el agua o los alimentos regados con ella. Se absorbe mayoritariamente vía respiratoria y por vía oral. Se ha detectado en alimentos a base de cereales, frutos secos, tubérculos y carne; aunque la mayor fuente de exposición al cadmio es el tabaco en las personas fumadoras. Se distribuye por casi todos los tejidos con una semivida de eliminación entre 10 y 30 años. La clínica de su intoxicación cursa con irritación respiratoria, tos, gusto dulce en boca, irritaciones gástricas, úlceras, enfisema, etc. Es inhibidor del sistema microsomal hepático, por tanto puede aumentar los efectos tóxicos de fármacos que sean metabolizados por este sistema.

En las intoxicaciones con metales pesados se requiere tratamiento con fármacos quelantes.

Aflatoxinas

Las aflatoxinas son un grupo de compuestos tóxicos producidos principalmente por algunas especies de *Aspergillus*. Pueden contaminar los alimentos en el cultivo, procesado, transformación o almacenamiento siempre que se den las condiciones favorables de temperatura, pH y humedad. Los mayores niveles de contaminación por aflatoxinas se encuentran en cereales, frutos secos y leche.

Las aflatoxinas son un grupo de derivados difuranocumarínicos con actividad mutagénica y carcinógena. Además presentan diversas interacciones con nutrientes tanto en la absorción como en el metabolismo. En general, inhiben la síntesis proteica, lo que afecta a multitud de enzimas. Por ejemplo, las aflatoxinas disminuyen la actividad de enzimas digestivas, alterando el proceso de digestión de las grasas, lo cual se expresa en un síndrome de mala absorción. También interfieren en la síntesis de enzimas involucradas en el metabolismo lipídico provocando procesos de degeneración grasa a nivel hepático. Las aflatoxinas pueden causar anemia hemolítica por mecanismos desconocidos, situación que se ve potenciada por el efecto adverso sobre la síntesis de transferrina comprometiéndose, además, el transporte de hierro, lo que conllevaría a una anemia por deficiencia de este mineral.

■ INTERACCIONES CON EL TABACO

El humo del tabaco contiene más de 3.000 productos, la mayoría de ellos altamente tóxicos. El tabaco afecta a la farmacocinética y a la acción de fármacos y nutrientes con un efecto final difícil de predecir y cuantificar. Esto es debido a que algunos componentes como nicotina, hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA) y pesticidas son inductores enzimáticos del citocromo P450; y otros, en cambio, son inhibidores, como acroleína, monóxido de carbono y cadmio.

Sólo unas pocas interacciones presentan significación clínica. El mecanismo involucrado en la mayoría de interacciones entre tabaco y fármacos es la inducción del metabolismo. Se han comprobado disminuciones en los niveles plasmáticos de teofilina, cafeína, imipramina, haloperidol, pentazocina, propranolol, flecainida y estradiol. Este hecho obliga a aumentar las dosis de dichos fármacos en personas fumadoras.

A nivel cardiovascular, la nicotina aumenta la tensión arterial, el colesterol total y el LDL-colesterol, por tanto, puede disminuir el efecto

de fármacos hipotensores, antianginosos e hipolipemiantes. Fumar cigarrillos acelera el aclaramiento renal de heparina, mecanismo que podría explicar la activación de la trombosis en fumadores.

A nivel gastrointestinal, el tabaco aumenta el riesgo de úlceras y retrasa su curación por lo que puede disminuir el efecto de los antihistamínicos H_2 (antiulcerosos) y potenciar el efecto ulcerogénico de los AINE.

A nivel metabólico, el tabaco aumenta la glucosa en sangre, lo que impide la acción de fármacos antidiabéticos. Por ejemplo, en fumadores se pueden incrementar hasta un 30% las necesidades de insulina porque la nicotina disminuye su absorción subcutánea por la vasoconstricción provocada y aumenta la liberación de catecolaminas que incrementan la glucosa y el cortisol. En teoría, el tabaco podría disminuir el efecto de antidiabéticos orales por incremento del metabolismo hepático y, a nivel farmacodinámico, por el efecto de la nicotina sobre la glicemia. En ambos casos, se incrementarían los niveles de glucosa en plasma.

La toma de anticonceptivos orales con estrógenos en mujeres fumadores incrementa el riesgo de cardiopatía coronaria y tromboembolismo debido a una disminución de las HDL.

El tabaco disminuye el efecto de los analgésicos porque disminuye la tolerancia al dolor. Esta interacción está establecida clínicamente para pentazocina y propoxifeno. Ambos fármacos requieren dosis más altas en fumadores.

También se ha establecido una menor sedación provocada por benzodiazepinas, tanto por un mayor aclaramiento renal de estos fármacos como por la excitación que ejerce la nicotina sobre el sistema nervioso central.

Y a nivel renal, la nicotina aumenta la aldosterona, por tanto disminuye el efecto de algunos diuréticos como la furosemida. La nicotina y los HPA del tabaco son inductores del metabolismo de fármacos.

Se necesita aumentar un 25-30% la dosis de teofilina en fumadores y debe disminuirse si el paciente deja de fumar.

NUTRICIÓN, FÁRMACOS Y ALCOHOL

El efecto del alcohol se describirá desde dos puntos de vista: a) sus manifestaciones en el estado nutricional de las personas que lo consumen, y b) las interacciones con fármacos en las que se ven involucradas las enzimas propias del metabolismo de fármacos y las propias del metabolismo del alcohol.

Estado nutricional y alcohol

Muchos pacientes con alcoholismo crónico presentan un cuadro clínico de malnutrición porque reducen la ingestión habitual de nutrientes esenciales o porque el alcohol impide la adecuada digestión y absorción de los distintos principios inmediatos, vitaminas y minerales. Además, los propios procesos metabólicos del alcohol generan productos intermediarios tóxicos (acetaldehído, radicales libres) que interfieren con el metabolismo normal de los principios inmediatos, principalmente lípidos, originando daño celular a través de fenómenos de peroxidación lipídica y alteraciones de la fluidez de membranas, depósitos grasos (esteatosis hepatocelular), inflamación secundaria a estrés oxidativo y síntesis de citocinas proinflamatorias, etcétera.

Los efectos nocivos de la ingestión abundante de alcohol se reflejan principalmente sobre el metabolismo proteico y de diferentes vitaminas.

Se conoce que el alcohol reduce significativamente la captación de aminoácidos esenciales de la dieta y altera la síntesis hepática de proteínas (sobre todo albúmina y factores de la coagulación) y de urea, y conlleva a un metabolismo defectuoso de los aminoácidos aromáticos. Las consecuencias clínicas, potencialmente graves, son:

- hipoalbuminemia con alteraciones en el transporte de ciertos minerales y posible retención hidrosalina,
- hipoprotrombinemia y déficit de síntesis de otros factores de la coagulación con riesgo de hemorragias,



- reducción de la síntesis de urea, con aumento de la concentración plasmática de amoníaco y riesgo de encefalopatía hepática,
- alteración del balance de aminoácidos, con incremento de los aromáticos y riesgo de encefalopatía hepática.

Es habitual el déficit de ciertas vitaminas en dichos pacientes, principalmente B₁, B₂, B₆, A, C y ácido fólico. Las carencias se deben tanto a una ingestión reducida como al déficit de su absorción intestinal. Además, el consumo excesivo de alcohol conlleva a una reducción de los depósitos intrahepáticos de vitamina A y beta-carotenos debido al aumento de la actividad de las enzimas que metabolizan estas sustancias.

El alcohol modifica el pH digestivo incrementando la secreción gástrica, lo que aumenta la absorción de hierro con riesgo de siderosis.

El alcohol causa daño en la mucosa intestinal disminuyendo las vellosidades y la actividad disacaridásica que afecta a la digestión y absorción de carbohidratos. Además, produce insuficiencia pancreática y biliar alterando la digestión y absorción de lípidos y vitaminas liposolubles.

En pacientes alcohólicos también se han descrito alteraciones en la homeostasis del calcio, fósforo y vitamina D, con disminuciones de la masa y densidad óseas e incremento del riesgo de fracturas.

El alcohol se metaboliza casi exclusivamente en el hígado a través de cuatro vías enzimáticas: vía alcohol deshidrogenasa (ADH), el sistema microsomal oxidativo del etanol (MEOS), la enzima catalasa (CAT) y la vía a través de esterasas. Estas dos últimas vías son de menor relevancia. A su vez, el acetaldehído producido como metabolito de las tres primeras vías se metaboliza hasta ácido acético por acción de la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH) (Figura 21-1).

La vía ADH es la vía metabólica fundamental de degradación del alcohol, ya que a través de ella se metaboliza entre el 90 y el 98% del alcohol ingerido a acetaldehído. Esta vía junto con la vía MEOS tienen múltiples e importantes consecuencias nutricionales y metabólicas en los pacientes alcohólicos. Una dieta baja en proteínas reduce los niveles hepáticos de ADH y, consecuentemente, disminuye la metabolización del alcohol. Por tanto, se asume que un paciente alcohólico con malnutrición mantiene una alco-

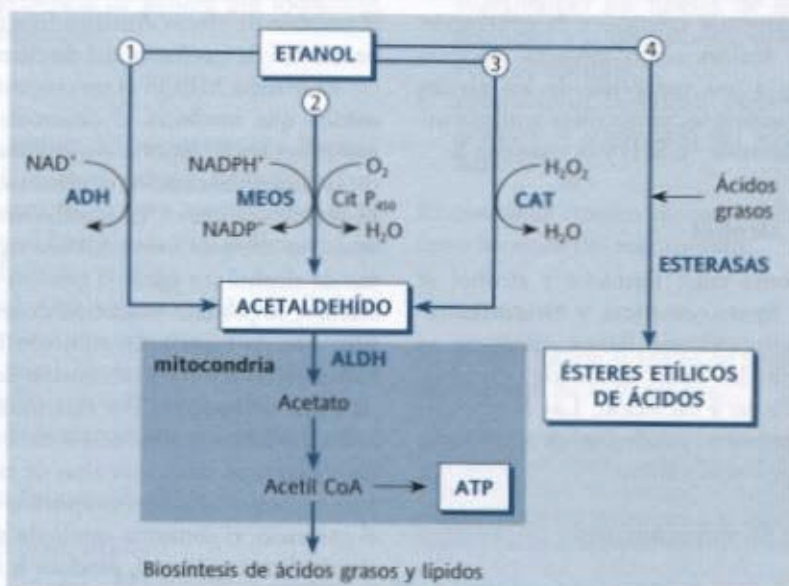


FIGURA 21-1. Vías metabólicas del etanol. ADH: alcohol deshidrogenasa; MEOS: sistema microsomal oxidativo del etanol; CAT: catalasa; ALDH: acetaldehído deshidrogenasa.

holemia aumentada durante más tiempo, lo que proporciona una mayor oportunidad de lesiones crónicas en hígado y otros órganos.

La ingestión proteica de pacientes alcohólicos no debe ser inferior a 30-50 g/día.

Un exceso de NADH, generado por la vía ADH, provoca síntesis anormal de ácido láctico y la consecuente reducción de la capacidad excretora de ácido úrico por el riñón y promueve la síntesis de ácidos grasos reduciendo su degradación metabólica. Por todo ello, la ingestión excesiva de alcohol puede causar gota y un aumento de triglicéridos y colesterol hepáticos y a la formación de un hígado graso (esteatosis), que constituye la primera forma de lesión hepática causada por el alcohol. En fases más avanzadas de lesión hepatocelular, la NADH induce la síntesis de colágeno y la transformación fibrosa del hígado (fibrosis hepática que puede derivar en cirrosis).

La vía MEOS forma parte del sistema microsomal hepático encargado del metabolismo y eliminación de múltiples fármacos. El componente decisivo para metabolizar el alcohol es el CYP2E1, cuyos niveles intrahepáticos aumentan sustancialmente tras la ingesta de etanol. Esta actividad aumentada contribuye al desarrollo de hepatopatía crónica, a la generación de sustancias tóxicas como especies reactivas del oxígeno y a una reducción de los niveles hepáticos de sustancias protectoras antioxidantes como el glutatión (GSH) y la vitamina E.

Fármacos y alcohol

Las interacciones entre fármacos y alcohol se clasifican en farmacocinéticas y farmacodinámicas. Las interacciones farmacocinéticas se clasifican según las fases: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Las interacciones farmacodinámicas pueden ser de sinergismo o potenciación o antagonismo.

Interacciones farmacocinéticas

Absorción

El alcohol es un buen disolvente que produce vasodilatación de la mucosa intestinal e incre-

menta el tiempo de vaciado gástrico, aumentando la absorción de algunos fármacos (algunos antihelmínticos) con riesgo de toxicidad. También aumenta la secreción ácida del estómago lo que dificultaría la absorción de fármacos sensibles al pH ácido.

Distribución

El alcohol puede modificar la permeabilidad de membranas, facilitando el paso de algunos medicamentos al SNC, como diazepam, pentobarbital, levodopa, con peligro de toxicidad.

Metabolismo

Los antihistamínicos H_2 (ranitidina y famotidina) y el ácido acetilsalicílico pueden inhibir la ADH de la mucosa del tracto gastrointestinal, y retrasar el metabolismo del alcohol.

Fármacos como el disulfiramo, cefamandol y metronidazol inhiben la ALDH incrementando la concentración de acetaldehído. Este metabolito provoca náuseas y vómitos, debilidad y desasosiego, vértigo, visión borrosa, confusión mental, vasodilatación cutánea (rubefacción facial), sudoración, sed, cefalea pulsátil intensa y disnea. A este efecto se le conoce con el nombre de efecto Antabus (nombre de la especialidad farmacéutica del disulfiramo).

El sistema MEOS es un conjunto multienzimático que involucra al citocromo P450. Los componentes de esta vía son enzimas encargadas de la biotransformación y eliminación hepática de diversos fármacos. El metabolismo de los fármacos se altera de forma distinta según el consumo de alcohol sea agudo o crónico. En consumo crónico, se produce inducción de enzimas hepáticas que da lugar a un aumento de la tasa de biotransformación y disminución de la actividad de algunos fármacos. Por este motivo, los alcohólicos presentan tolerancia a estos medicamentos y necesitan dosis más altas de estos fármacos para conseguir el efecto terapéutico deseado. Por el contrario, el consumo agudo de alcohol es decir, de forma ocasional, produce la inhibición de las enzimas hepáticas involucradas en el metabolismo, observándose un aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos, pu-

diendo prologarse su actividad farmacológica así como una mayor incidencia de efectos adversos.

Algunos ejemplos de interacciones descritas son:

- Fenitoína, disminuye su efecto por inducción de su metabolismo vía CYP450.
- Meprobamato, administrado con alcohol, inhibe su metabolismo y aumenta el tiempo de semivida plasmático. Los síntomas pueden ir desde mareo hasta disminución de la capacidad motora y de la conciencia.
- Warfarina y acenocumarol, pueden desarrollar respuestas impredecibles con alcohol. Se describen aumento del riesgo de hemorragias por disminución de los factores de la coagulación y disminución del efecto anticoagulante por incremento de la actividad enzimática que metaboliza dichos fármacos.
- Paracetamol, puede variar su toxicidad dependiendo de la ingesta de alcohol: una ingesta aguda inhibe las enzimas responsables de la formación del metabolito tóxico del paracetamol, disminuyendo su toxicidad; mientras que una ingesta crónica induce las enzimas metabolizadoras incrementando la toxicidad.
- El antituberculoso isoniazida pierde su eficacia en presencia de alcohol por inducción de su metabolismo.

Excreción

El alcohol se excreta del organismo por diversas vías: renal, biliar, respiratoria y a través del sudor. La principal vía sujeta a interacciones es la vía renal porque la mayoría de los fármacos se excretan también por la orina.

En general, una ingesta aguda de alcohol inhibe la hormona antidiurética y se incrementa la excreción renal de fármacos; mientras que una ingesta crónica provoca retención de agua y disminución de la excreción renal de fármacos.

Interacciones farmacodinámicas

Sinergismo o potenciación

El alcohol tiene efecto depresor del SNC, por ello potencia el efecto sedante de antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, antihistamínicos, bar-

bitúricos y ansiolíticos. Los síntomas pueden variar desde incapacidad motora hasta depresión respiratoria, coma y muerte.

El alcohol provoca vasodilatación periférica, disminución del retorno venoso, un efecto depresivo de la acción muscular cardíaca, y aumento de la presión arterial por incremento de la actividad simpática. Por tanto, puede potenciar los efectos hipotensores de todos los fármacos antihipertensivos: nitroglicerina, antagonistas del calcio, betabloqueantes, IECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II, con aparición de mareo y síncope.

El alcohol es irritante de mucosa digestiva pudiendo provocar hemorragias a dosis altas y/o en consumo crónico. Por ello, potencia la acción antiagregante de ácido acetilsalicílico y aumenta el tiempo de sangría de pacientes con ibuprofeno o indometacina.

Los pacientes diabéticos tratados con insulina o con antidiabéticos orales (tolbutamina, metformina) deben suprimir el consumo de alcohol. El alcohol puede provocar hipoglucemia intensa y acidosis láctica por diversos mecanismos:

- supresión de la gluconeogénesis hepática,
- modificación de las células β pancreáticas aumentando los niveles de insulina como respuesta a la disminución previa de los niveles de insulina,
- reducción de la relación NAD/NADH que favorece la conversión del ácido pirúvico a láctico.

El consumo crónico de alcohol incrementa el daño hepático del metotrexato.

Antagonismo

El alcohol inhibe el efecto de fármacos estimulantes como las anfetaminas.

El consumo crónico de alcohol induce el metabolismo hepático de fármacos, lo que conlleva a una disminución del efecto farmacológico.



En la tabla 21-1 se resumen las principales interacciones entre fármacos y nutrientes con xenobióticos y alcohol.

TABLA 21-1. Principales interacciones entre xenobióticos y alcohol con fármacos y nutrientes

Producto	Se afectan	Efecto de la interacción
Aflatoxinas	Enzimas digestivas y del metabolismo lipídico	Disminución actividad
Alcohol	Aminoácidos de la dieta	Reducción de la absorción
	Proteínas	Reducción síntesis hepática
	Vitaminas	Déficit en ingestión y absorción
	Hierro	Aumenta la absorción
	Calcio, fósforo, vitamina D	Disminución densidad ósea
	Tiempo de vaciado gástrico	Aumentado
	Secreción ácida gástrica	Aumentada
	Fármacos del SNC	Paso BHE aumentado
	Disulfiramo, cefamandol, metronidazol	Efecto Antabús
	Ingestión crónica	Inducción metabolismo/ disminución excreción
	Ingestión aguda	Inhibición metabolismo/ incremento excreción
	Depresores SNC	Potencia efecto
	Antihipertensivos	Potencia efecto
	AINE	Potencia efecto antiagregante
	Antidiabéticos	Potencia efecto
	Metotrexato	Incremento daño hepático
Cadmio	Fármacos metabolizados por el CYP450	Inhibición metabolismo
HPA	Fármacos metabolizados por el CYP450	Inducción metabolismo
Malatión/palatión	Colinérgicos y suxametonio	Potencia efecto
	Anticolinérgicos, adrenérgicos y rocuronio	Inhibición efecto
Nitratos/nitritos	Antihipertensivos	Potenciación efecto
Sulfitos	Vitamina B ₁₂	Inactivación
Tabaco	Fármacos metabolizados por el CYP450	Inducción metabolismo
	Heparina	Aumento excreción
	Antihistamínicos H ₂	Disminución efecto
	AINE	Potencia efecto ulcerogénico
	Antidiabéticos orales	Inducción metabolismo hepático
	Anticonceptivos orales	Riesgo de tromboembolismo
	Pentazocina, propoxifeno	Disminución efecto
	Benzodiazepinas	Disminución efecto
	Furosemda	Disminución efecto

BHE: barrera hematoencefálica; HPA: hidrocarburos policíclicos aromáticos.



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Es importante tener en cuenta que todos los nutrientes se pueden ver afectados por los xenobióticos, en especial, aquellos micronutrientes que tienen mecanismos complejos de absorción o están implicados en múltiples complejos metabólicos como las vitaminas del grupo B, hierro, ácido fólico, calcio y vitamina D.

Debido a la presencia de fenilalanina en su molécula, se debe evitar recomendar como edulcorante artificial el aspartamo a los pacientes fenilcetonúricos ya que poseen un déficit de fenilalanina hidroxilasa que es la encargada de transformar la fenilalanina en tirosina.

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos en los alimentos se originan como consecuencia de la combustión de determinados materiales (madera, derivados del petróleo, etc.) en la elaboración de ahumados o bien secundarios a tratamientos térmicos superiores a 350 °C. Por esta razón, se debe evitar cocinar los alimentos en contacto directo a la fuente de calor y a altas temperaturas.

Se debe recomendar no abusar de comidas preparadas y precocinadas que, debido a su mayor contenido en aditivos, podría perjudicar a individuos sensibles.

El tabaco produce radicales libres de oxígeno además de disminuir la absorción de vitamina C y alterar la percepción de los sabores y el sentido del olfato. Se debe recomendar abandonar el uso de tabaco, así como un mayor consumo de alimentos ricos en vitaminas antioxidantes en fumadores, en especial vitamina C.

La ingesta de alcohol debe realizarse junto con alimentos para regular su absorción y evitar así picos elevados de alcoholemia.

Es decisivo aportar a los pacientes alcohólicos una dieta completa y equilibrada además de añadir suplementos dietéticos que aseguren el aporte adecuado de nutrientes.

En ningún caso, el consumo de alcohol debe superar el 8-10% de la energía diaria requerida, ya que a partir de estos niveles, el alcohol se comporta como xenobiótico y no como sustrato energético.

Habitualmente, el contenido de alcohol de las distintas bebidas alcohólicas se expresa en forma de grados. Ello significa el porcentaje de alcohol que contienen por cada 100 mL de bebida. Con el fin de determinar la cantidad de alcohol que se ingiere, es preciso transformar el contenido de alcohol en grados, en gramos de alcohol absoluto (alcohol puro). Para ello se multiplican los grados por 0,8, ya que el alcohol tiene menor densidad que el agua.

Se debe tener en cuenta que el valor calórico del alcohol es de 7 kcal/g y debido a que el aporte de nutrientes es prácticamente nulo, las bebidas alcohólicas son fuente de calorías vacías.

Como norma general, se debería evitar o moderar la ingesta de alcohol siempre que se tomen medicamentos y en especial en pacientes tratados con medicamentos depresores del SNC, hipoglucemiantes y anticoagulantes orales.

CASO PRÁCTICO

Un individuo varón de 56 años con malnutrición y alcoholismo crónico es derivado a la consulta del dietista para que valore el establecimiento de una dieta adecuada a sus necesidades. ¿Cómo realizará la valoración? ¿Qué recomendaciones le dará el dietista al paciente? ¿Qué tipo de dieta establecerá?

Deberá valorar sus hábitos alimentarios a través de una minuciosa entrevista personal complementada con un recordatorio de 24 horas. Una vez el profesional conozca sus preferencias y aversiones alimentarias, así como sus estilos de vida, deberá realizar las recomendaciones pertinentes de forma que sean de fácil cumplimiento (corremos el riesgo que el paciente abandone por frustración). El tipo de dieta debería ser equilibrada con un mayor aporte de energía y proteínas pero sin aumentar en exceso el volumen de las comidas. Para ello, es necesario sustituir o enriquecer los platos con alimentos más calóricos.



Unos ejemplos de formas de enriquecer la dieta pueden ser:

- Sustituir alimentos por otros del mismo grupo pero concentrados, por ejemplo, sustituir yogur por yogur enriquecido, o zumo por zumos con lácticos y galletas, o por galletas con frutos secos.
- Enriquecer los alimentos habituales con alimentos de alto valor calórico o proteico, podemos añadir por ejemplo:
 - Leche entera en polvo a leche, yogures, zumos, sopas y cremas.
 - Queso rallado tipo parmesano a sopas, pastas, arroz, purés y tortillas
 - Crema de leche o nata a sopas, cremas, purés, salsas o aliños.
 - Mantequilla a sopas, purés, patatas, pan, galletas, salsas.
 - Huevo duro picado a sopas, cremas, ensaladas, patatas.
 - Frutos secos a ensaladas, yogures, natillas, flan y helados.
 - Azúcar y miel a leche, yogur, batidos.
 - Cacao en polvo a leche y yogures.
 - Mermelada a yogur, batidos, pan y galletas.
- Tomar batidos en lugar de leche sola. Un ejemplo de batido de almendras puede ser: zumo de fruta (150 mL) + una cucharada de leche en polvo + almendra en polvo (15 g) + helado de vainilla (60 g).
- Además, deberemos evitar la ingesta de alimentos de muy baja densidad energética (caldos, infusiones, verduras y ensaladas en cantidades elevadas, etc.), ya que proporcionan sensación de saciedad y aportan pocas calorías, así como utilizar en la cocina abundante aceite de oliva.
- Por último, se debería completar la dieta con algún suplemento que aporte proteínas, energía, vitaminas y minerales.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. El metabolismo de fármacos se ve inhibido por:

- ☐ a La nicotina del tabaco.
- ☐ b El cadmio.
- ☐ c El consumo agudo de alcohol.
- ☐ d Los hidrocarburos policíclicos aromáticos.
- ☐ e b y c son correctas.

2. Señala la respuesta falsa:

- ☐ a Los fumadores requieren dosis más bajas de analgésicos porque toleran mejor el dolor.
- ☐ b Los fumadores necesitan dosis más altas de antihipertensivos como el propranolol.
- ☐ c Tomar anticonceptivos orales y fumar aumenta el riesgo de trombosis.
- ☐ d La nicotina del tabaco disminuye la absorción subcutánea de insulina porque provoca vasoconstricción.

- ☐ e El fumar retrasa la curación de las úlceras gastroduodenales porque se disminuye el efecto de los antihistamínicos H_2 .

3. El alcohol:

- ☐ a Aumenta el pH gástrico, por tanto, favorece la absorción de fármacos básicos.
- ☐ b Aumenta la síntesis de proteínas.
- ☐ c Produce insuficiencia biliar, lo que disminuye la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles.
- ☐ d Se metaboliza por la vía ADH que produce radicales libres de oxígeno.
- ☐ e Facilita la eliminación de fármacos en pacientes alcohólicos.

4. Alcohol y diabetes. Señala la respuesta cierta:

- ☐ a Hay aumento de la gluconeogénesis hepática.

- ☐ b A largo plazo, disminuyen los niveles de insulina.
- ☐ c Se aumenta la concentración de glucosa en sangre.
- ☐ d Se potencia el efecto de los antidiabéticos orales.
- ☐ e La acidosis láctica provocada es debida a una reducción del NADH.

5. ¿Cuál de los siguientes compuestos antagoniza la acción de fármacos antihiper-tensivos?

- ☐ a Ciclamato.
- ☐ b Nitratos y nitritos.
- ☐ c Nicotina.
- ☐ d Alcohol.
- ☐ e a y c son correctas.

22

BIBLIOGRAFÍA

- Informe del Comité Científico de AESAN sobre alergias alimentarias. Revista del Comité Científico de la AESAN nº 5. [on line]. Disponible en : http://www.aesan.mspsi.es/AESAN/docs/docs/publicaciones_estudios/revistas/comite_cientifico_5.pdf (último acceso 25 de enero de 2011).
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Uso de los aditivos alimentarios [on line]. Disponibilidad: http://www.aesan.mspsi.es/AESAN/web/comer_seguro_saludable/subseccion/aditivos.shtml (último acceso 25 de enero de 2011).
- Borchers A, Teuber SS, Keen CL, Gershwin ME. Food Safety. Clin Rev Allergy Immunol 2010; 39 (2): 95-141.
- Código Alimentario: Principios Generales. [on line]. Disponible en: <http://www.ucm.es/info/nutrium/ResumenCodigoAlimentario.pdf> (último acceso 25 de enero de 2011).
- Corder EH, Buckley CE 3rd. Aspirin, salicylate, sulfite and tartrazine induced bronchoconstriction. Safe doses and case definition in epidemiological studies. J Clin Epidemiol 1995; 48 (10): 1269-75.
- Guía de aditivos alimentarios. [on line]. Disponible en: <http://www.alergiainfantillafe.org/aaaguia.htm> (último acceso 25 de enero de 2011).
- Järup L. Hazards of heavy metal contamination. Br Med Bull 2003; 68: 167-82.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. [on line]. Disponibilidad: <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en> (último acceso 25 de enero de 2011).
- Mataix J y Entrala A. Alcohol. En: Mataix J. Nutrición y alimentación humana. España: Ed. Ergon; 2002. p 1066-1088.
- Mataix J y Matas A. Medicamentos, xenobióticos y detoxificación. En: Mataix J. Nutrición y alimentación humana. España: Ed. Ergon; 2002. p 654-665.
- Micotoxinas: Aflatoxinas. [on line]. Disponible en: http://www.euskadi.net/r33-2709/es/contenidos/informacion/sanidad_alimentaria/es_1247/adjuntos/vigila9511.pdf (último acceso 25 de enero de 2011).
- Moreno R, Cortés JR. Nutrición y alcoholismo crónico. Nutr Hosp. 2008; 23 (supl. 2): 3-7.
- Pietrzak M, Wiczeorek Z, Stachelska A, Darzynkiewicz Z. Interactions of chlorophyllin with acridine orange, quinacrine mustard and doxorubicin analyzed by light absorption and fluorescence spectroscopy. Biophys Chem 2003; 104 (1): 305-13.
- Renwick AG. The intake of intense sweeteners- an update review. Food Addit Contam 2006; 23 (4): 327-38.
- Sharma S, Jain NK, Kulkarni SK. Possible analgesic and anti-inflammatory interactions of aspartame with opioids and NSAIDs. Indian J Exp Biol 2005; 43 (6): 498-502.
- Stockley IH. Alcohol. En: Stockley IH. Interacciones Farmacológicas. Primera edición española. Barcelona: Pharma Editores; 2004. p 13-32.
- Sung B, Kunnumakkara AB, Sethi G, Anand P, Guha S, Aggarwal BB. Curcumin circumvents chemoresistance in vitro and potentiates the effect of thalidomide and bortezomib against human multiple myeloma in nude mice model. Mol Cancer Ther 2009; 8 (4): 959-70.
- Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners. Do they bear a carcinogenic risk?. Ann Oncol 2004; 15 (10): 1460-5.
- Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet 1999; 36 (6): 425-38.

Interacciones de los fármacos con la nutrición artificial

M. J. Fraile Gallard
S. Moreno Lucas

CAPÍTULO

22

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los tipos de interacción de los fármacos con la nutrición artificial.
- Identificar dichas interacciones en un caso real.
- Poder realizar las recomendaciones adecuadas para prevenir las interacciones de los fármacos con la nutrición artificial.

INTRODUCCIÓN

La nutrición enteral nos permite administrar los nutrientes necesarios por vía oral, a través de sondas u ostomías y poder alcanzar el estado nutritivo deseado. Las diferentes formulaciones de nutrición enteral consiguen adecuarse al estado patológico de cada paciente y a los requerimientos nutricionales de cada individuo.

Las interacciones que se dan entre los fármacos y la nutrición enteral dependen de las características del propio medicamento (forma farmacéutica, características farmacocinéticas, efectos farmacológicos, efectos secundarios), de la forma de administrar la nutrición (tipo de sonda y localización de la misma, características de la fórmula enteral, técnica de administración) y de ciertos factores del propio paciente que influyen en la aparición de dichas interacciones, como pueden ser la edad, el estado nutricional, embarazo, lactancia o bien determinadas patologías.

Para evitar estas complicaciones, es importante conocer el tipo de incompatibilidades que nos podemos encontrar.

TIPOS DE INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Los mecanismos que describen las interacciones de los medicamentos con la nutrición enteral son debidos a diferentes tipos de incompatibilidades:

- Incompatibilidad fisicoquímica.
- Incompatibilidad farmacéutica.
- Incompatibilidad fisiológica.
- Incompatibilidad farmacológica.
- Interacción farmacocinética.
- Interacción farmacodinámica.

Incompatibilidad fisicoquímica

La interacción conduce a una alteración de las características fisicoquímicas (viscosidad o aparición de precipitados) de la fórmula enteral o de la forma farmacéutica del medicamento.

El aumento de la viscosidad o la formación de precipitados puede provocar como resultado oclusión de la sonda, alteraciones de la biodisponibilidad del fármaco o de los propios nutrientes de la nutrición o una inactivación de los mismos.

Los fenómenos que pueden producir dicha incompatibilidad son:

- Fenómenos de adsorción del fármaco o algún componente de la nutrición, sobre todo en formulaciones con fibra, o bien a la propia sonda de alimentación.
- Formación de precipitados entre el fármaco y minerales propios de la fórmula nutricional.
- Alteración debido al pH. La administración de formulaciones medicamentosas con pH

Interacciones de los fármacos con la nutrición artificial

M. J. Fraile Gallard
S. Moreno Lucas

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los tipos de interacción de los fármacos con la nutrición artificial.
- Identificar dichas interacciones en un caso real.
- Poder realizar las recomendaciones adecuadas para prevenir las interacciones de los fármacos con la nutrición artificial.

INTRODUCCIÓN

La nutrición enteral nos permite administrar los nutrientes necesarios por vía oral, a través de sondas u ostomías y poder alcanzar el estado nutritivo deseado. Las diferentes formulaciones de nutrición enteral consiguen adecuarse al estado patológico de cada paciente y a los requerimientos nutricionales de cada individuo.

Las interacciones que se dan entre los fármacos y la nutrición enteral dependen de las características del propio medicamento (forma farmacéutica, características farmacocinéticas, efectos farmacológicos, efectos secundarios), de la forma de administrar la nutrición (tipo de sonda y localización de la misma, características de la fórmula enteral, técnica de administración) y de ciertos factores del propio paciente que influyen en la aparición de dichas interacciones, como pueden ser la edad, el estado nutricional, embarazo, lactancia o bien determinadas patologías.

Para evitar estas complicaciones, es importante conocer el tipo de incompatibilidades que nos podemos encontrar.

TIPOS DE INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Los mecanismos que describen las interacciones de los medicamentos con la nutrición enteral son debidos a diferentes tipos de incompatibilidades:

- Incompatibilidad fisicoquímica.
- Incompatibilidad farmacéutica.
- Incompatibilidad fisiológica.
- Incompatibilidad farmacológica.
- Interacción farmacocinética.
- Interacción farmacodinámica.

Incompatibilidad fisicoquímica

La interacción conduce a una alteración de las características fisicoquímicas (viscosidad o aparición de precipitados) de la fórmula enteral o de la forma farmacéutica del medicamento.

El aumento de la viscosidad o la formación de precipitados puede provocar como resultado oclusión de la sonda, alteraciones de la biodisponibilidad del fármaco o de los propios nutrientes de la nutrición o una inactivación de los mismos.

Los fenómenos que pueden producir dicha incompatibilidad son:

- Fenómenos de adsorción del fármaco o algún componente de la nutrición, sobre todo en formulaciones con fibra, o bien a la propia sonda de alimentación.
- Formación de precipitados entre el fármaco y minerales propios de la fórmula nutricional.
- Alteración debido al pH. La administración de formulaciones medicamentosas con pH

extremos, < 4 o > 10 , pueden incrementar la viscosidad de la fórmula o formar complejos insolubles, con el resultado de llegar a ocluir la sonda. Por ejemplo; las fórmulas líquidas como jarabes y elixires con $\text{pH} < 4$, compactan la nutrición aumentando su viscosidad y en consecuencia pueden obstruir la sonda (Tabla 22-1).

Incompatibilidad farmacéutica

Este tipo de interacción se produce cuando la manipulación de la forma farmacéutica modifica la eficacia del fármaco y/o la tolerancia del mismo. Las formas farmacéuticas especiales, como son las cubiertas entéricas, la liberación sostenida, ... suelen ser problemáticas.

Para prevenir estos problemas es muy importante conocer el tipo de forma farmacéutica y del porqué de su formulación:

- Inestabilidad del fármaco a pH ácido o irritación de la mucosa gástrica por el pH .
- Características organolépticas desagradables.
- Conseguir una liberación constante o sostenida del fármaco.

TABLA 22-1. Fármacos con $\text{pH} < 4^*$

Fármaco	Nombre comercial	Presentación
Acetilcisteína	Flumil	Sobres
Cefixima	Denvar	Suspensión
Fluoxetina	Prozac	Solución
Haloperidol	Haloperidol	Gotas
Metroclorpramida	Primperan	Jarabe
Parafina		Suspensión
Zidovudina	Retrovir	Solución

* Hay que tener en cuenta que el pH del yeyuno es neutro-alcalino por lo que la administración de fármacos con pH ácido por yeyunostomía o sonda nasointestinal, estaría contraindicado por el riesgo de formar precipitados por la diferencia de pH . En caso de ser administrados hay que extremar los lavados tras la administración.

- El fármaco puede ser inestable en otras formulaciones.

Incompatibilidad fisiológica

La interacción se produce como resultado de una acción no farmacológica del principio activo o de algunos componentes de la fórmula nutricional. Como consecuencia, se produce un descenso de la tolerancia al soporte nutricional que se manifiesta con alteraciones gastrointestinales, que se suelen atribuir a la fórmula enteral cuando el origen de esta sintomatología suele estar relacionado con los medicamentos administrados, por su elevada osmolaridad o por su elevado contenido en sorbitol.

- Osmolaridad elevada (Tabla 22-2).
 - Valores 100-400 mOsm/kg H_2O (similares a los de las secreciones intestinales), son los mejor tolerados.
 - Valores > 6.000 mOsm/kg H_2O , administrados sin diluir, pueden provocar alte-

TABLA 22-2. Medicamentos en formulaciones líquidas orales que por osmolaridad elevada puede provocar alteraciones gastrointestinales

Fármaco	Nombre comercial	Osmolaridad (mOsm/L sol)
Cefixima	Denvar	3.001
Eritromicina	Pantomicina	3.475
Fluconazol	Diflucan	3.003
Fluoxetina	Prozac	2.562
Ibuprofeno	Dalsy	2.927
Loperamida	Fortasec	2.968
Zidovudina	Retrovir	2.860
Cotrimoxazol	Septin	5.000
Aciclovir	Zovirax	3.000
Codeína	Codeisan	2.919
Metamizol	Nolotil	2.300
Potasio	Potasion	3.000
Valproato sódico	Depakine	1.783

raciones gastrointestinales (diarreas, distensión abdominal, etc.).

- **Contenido en sorbitol:** el sorbitol es un excipiente habitual en formulaciones líquidas como saborizante y estabilizante. Como formulación oral destacamos el aciclovir en suspensión (Zovirax®) que administrado a dosis recomendadas, supera los valores diarios máximos de sorbitol recomendados.
 - Valores > 10 g/día pueden provocar aerofagia y distensión abdominal.
 - Valores > 20 g/día pueden provocar espasmos abdominales y diarreas.

Incompatibilidad farmacológica

Se origina debido a la alteración de la función gastrointestinal como consecuencia de la administración de un fármaco que genera cambios en la flora intestinal, en la motilidad o secreciones gastrointestinales, pH, que puedan alterar la tolerancia o absorción de los nutrientes de la fórmula enteral.

Las manifestaciones clínicas son:

- Diarrea por fármacos procinéticos como laxantes, citostáticos o con actividad colinérgica (metoclopramida, cisaprida, domperidona). Éstos favorecen el vaciamiento gástrico y estimulan la motilidad intestinal.
- Disminución de la motilidad gástrica o velocidad de vaciado por opiáceos, fármacos anticolinérgicos (antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas o antiparkinsonianos).
- Náuseas por antiparkinsonianos, citostáticos y opiáceos.

Interacción farmacocinética

La administración del fármaco a través de la sonda, ostomía o vía oral a la nutrición enteral provoca alteraciones en los procesos farmacocinéticos del fármaco (absorción, distribución, metabolismo o excreción) o del mismo preparado nutricional.

De estas alteraciones derivan las interacciones clínicas más relevantes, como las que se dan por ejemplo en fármacos de margen terapéutico estrecho, como la fenitoína.

Interacción farmacodinámica

Es la consecuencia de alteraciones en la acción farmacológica del medicamento o en las propiedades nutritivas del preparado. Los mecanismos principales de estas alteraciones son por antagonismo farmacológico (es el caso de la vitamina K de la nutrición enteral que minimiza los efectos de los anticoagulantes orales) (Tabla 22-3).

■ INTERACCIONES CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS DE FÁRMACO-NUTRICIÓN ENTERAL

Estas interacciones derivan de la incompatibilidad entre medicamentos y preparados de nutrición artificial, especialmente en su administración por sonda nasointestinal o enterostomía que lleva consigo el riesgo de comprometer la finalidad del soporte nutricional o la eficacia y tolerancia del tratamiento farmacológico.

TABLA 22-3. Fármacos que pueden tener alterada su absorción cuando se administran con nutrición artificial

Alendronato	Hidroclorotiazida	Oxacilina
Ampicilina	Indinavir	Penicilamina
Astemizol	Isoniazida	Penicilina
Azitromicina	Isoorbida	Rifampicina
Bisacodilo	Lansoprazol	Simvastatina
Bumetanida	Melfalan	Tetraciclina
Captoprilo	Metotrexato	Tracolimus
Cefaclor	Nicardipino	Triazolam
Ciprofloxacino	Nifedipino	Trimetoprim
Didanosina	Omeprazol	Zalcitabina
Furosemina		

Para evitar, en la medida de lo posible, todos estos riesgos es importante conocer el fármaco y sus propiedades y elegir una forma farmacéutica y una técnica de administración adecuada para cada necesidad.

Fenitoína

Es el fármaco sobre el que se han realizado más estudios de interacción/compatibilidad. Hay diversas teorías que responden a la reducción de un 70-80% de los niveles plasmáticos del fármaco cuando se administran junto a la nutrición artificial. Estos estudios postulan diferentes mecanismos de interacción

- Adhesión a la sonda.
- Unión a ciertos componentes de la fórmula enteral como proteínas o electrolitos (sales de calcio).
- Alteración de la solubilidad del fármaco.

En este caso, esto dificulta alcanzar niveles terapéuticos óptimos y como consecuencia aumenta el riesgo de convulsiones.

Si el fármaco se administra a nivel de yeyuno, esta interacción se ve aumentada debido a una disminución del tiempo del tránsito intestinal.

Las recomendaciones para minimizar dichos efectos son:

- Realizar frecuentes monitorizaciones de los niveles plasmáticos.
- Interrumpir la nutrición enteral 1-2 horas antes y después de la administración del fármaco.
- Recurrir a otra fórmula farmacéutica para su administración como sería la vía parenteral de pacientes con nutrición enteral continua.

Carbamazepina

El mecanismo de interacción no está del todo claro, ya que cuando se administra como suspensión, se adhiere a las paredes de la sonda nasogástrica (polivinil), lo que provoca una disminución de la biodisponibilidad.

Se produce también una disminución de la concentración máxima de carbamazepina administrada cuando la nutrición es mediante perfusión continua respecto a su administración por vía oral.

Al igual que la fenitoína, se aconseja monitorizaciones frecuentes de los niveles plasmáticos.

Cimetidina

Se produce una disminución de la concentración de estos fármacos a lo largo del tiempo debido a su unión a proteínas de la propia fórmula enteral.

La unión a proteínas plasmáticas de la cimetidina es mayor cuando los preparados son de alto contenido proteico, como las dietas o suplementos hiperproteicos.

Teofilina

La absorción del fármaco varía en función de la composición de la dieta debido a la unión selectiva del mismo a determinados nutrientes.

Fluoroquinolonas

La administración de alimentación junto con estos fármacos puede producir una reducción de la biodisponibilidad de los mismos hasta de un 70%, debido a la quelación del fármaco con los cationes divalentes de la fórmula nutricional.

Las nutriciones contienen concentraciones importantes de calcio, aluminio, magnesio y cinc, que por quelación disminuye la absorción del fármaco.

Se recomienda interrumpir la nutrición enteral 1-2 horas antes y después de la administración del fármaco.

Warfarina/acenocumarol

El mecanismo de interacción se asociaba hasta ahora a la unión del fármaco a la vitamina K del preparado nutricional por antagonismo de los efectos de los anticoagulantes orales, en estos casos recurrir a controles del tiempo de protrombina. Sin embargo, estudios más re-

cientes justifican este antagonismo en preparados sin apenas contenido en vitamina K, por lo que se concluye en que la alteración de la absorción de la warfarina/acenocumarol es debida a la unión de las proteínas de la nutrición.

Sucralfato y antiácidos

El mecanismo de interacción es por obstrucción de la sonda produciendo obstrucción eso-

fágica, imposibilidad para retirar la sonda enteral y consecuencias graves. Se cree que esto ocurre como consecuencia de una precipitación de las proteínas de la nutrición con las sales de aluminio que se vería favorecida en medio ácido.

Se recomienda evitar la administración conjunta y lavar la sonda con 30 mL de agua antes y después de la administración del fármaco.

TABLA 22-4. Recomendaciones para administrar formas farmacéuticas orales por sonda

Comprimidos	Técnica de administración
Comprimido normal	Triturar hasta polvo muy fino, disolverlo en 10-20 mL de agua
Comprimidos con cubierta pelicular para enmascarar sabor	Triturar hasta polvo muy fino, disolverlo en 10-20 mL de agua
Comprimidos de liberación retardada	No triturar porque la liberación del fármaco se vería alterado y no se garantizan los niveles terapéuticos
Comprimidos con cubierta entérica	No triturar ya que se perdería la cubierta y podría producirse inactivación del fármaco o irritación de la mucosa gástrica
Comprimidos efervescentes	Disolver en agua y administrar tras finalizar la efervescencia
Comprimidos sublinguales	No es recomendable administrar por sonda por problemas de adhesión a la misma
Cápsulas	Técnica de administración
Cápsulas de gelatina dura	• Si contiene polvo: disolver su contenido en agua y administrar inmediatamente • Si contienen cubierta entérica o microgránulos de liberación modificada: no triturar, se pueden disolver en agua pero su administración depende del diámetro de las partículas y de la sonda
Cápsulas de gelatina blanda	Se puede extraer el contenido, siempre que éste no sea irritante. No es recomendable su administración, ya que puede quedar adherido a las paredes de la sonda
Fórmulas líquidas	Técnica de administración
Elevada osmolaridad	Diluir el líquido con 50 mL hasta 150 mL en función de su osmolaridad
Elevada viscosidad	Diluir el líquido con 15-30 mL de agua para evitar obstrucción y/o adhesión a la sonda
Ph extremos	No se recomienda diluir, sino extremar los lavados de la sonda con 30-50 mL de agua tras cada administración para evitar la formación de precipitados y la obstrucción de la sonda
Elevado contenido en sorbitol	No se recomienda diluir, sino minimizar las posibles reacciones adversas a su administración

RECOMENDACIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR Sonda

Para realizar las recomendaciones oportunas ante la administración de fármacos a pacientes con nutrición enteral, es necesario tener conocimientos sobre el fármaco, su forma farmacéutica y sobre la técnica de administración a emplear. A partir de aquí se pueden realizar las consideraciones oportunas, para prevenir y de-

tectar las posibles incompatibilidades que se producirían (Tabla 22-4).

Para la administración por sonda u ostomía es preferible administrar formas farmacéuticas líquidas, pero cuando no se dispone de estas presentaciones en el mercado, se recurre a las formas sólidas que han de ser trituradas y disueltas. No siempre estas formas farmacéuticas se pueden administrar con esta técnica de preparación, de ahí la importancia de su conocimiento.

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

Siempre que sea posible, es de elección la administración de medicamentos vía oral, permitiendo conservar el fármaco con su forma farmacéutica original.

Si se administra por sonda, es importante conocer la localización de la misma. Cuando las sondas son postpilóricas y los fármacos se administran a este nivel, es importante conocer los posibles problemas que aparecen:

- Algunos precisan del pH ácido para su absorción.
- Tramo proximal del tracto digestivo.
- Disminución del tiempo del tránsito intestinal.
- Obstrucción del calibre por su menor calibre.

Las recomendaciones que se deben tener en cuenta son:

- No administrar antiácidos.
- Diluir las formas líquidas por su elevada osmolaridad y viscosidad.
- Lavar el catéter.
- Evitar pH ácido.

Se deben tener unos conocimientos mínimos del fármaco, como son:

- ¿Dónde actúa?
- ¿Dónde se absorbe?
- Si se administra con o sin alimentos.
- Conocimiento de la forma farmacéutica (vehiculiza el fármaco a nuestro organismo).

Para prevenir las interacciones del fármaco con la nutrición artificial, es necesario estimular el conocimiento sobre las características del fármaco, de su forma farmacéutica y de las posibles interacciones descritas. Disponer de esta información nos va a permitir seleccionar el medicamento, la forma farmacéutica y la técnica de administración idónea o más adecuada para cada paciente, cada patología o cada situación específica, con la finalidad de prevenir o disminuir el riesgo de interacciones que puedan llegar a producir la interrupción del soporte nutricional con la consecuencia de no garantizar el estado nutricional deseado, asumir el fracaso del tratamiento farmacológico o la aparición de reacciones adversas.



CASO PRÁCTICO

Motivo de ingreso

Mujer de 88 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Hasta hace un mes vivía con su marido. Desde entonces vive en residencia geriátrica. Es totalmente dependiente



para las actividades básicas de la vida diaria. Ingresó en el servicio de Medicina Interna procedente de Urgencias por trastorno gastrointestinal de un mes de evolución.

Antecedentes patológicos

- Diabetes mellitus tipo I.
- Hipertensión arterial de larga evolución.
- Trastorno depresivo bipolar diagnosticado en 2003.
- Insuficiencia cardíaca desde mayo 2008 cuando precisó ingreso hospitalario por descompensación coincidiendo con debut de fibrilación auricular.

Tratamiento habitual

Insulina rápida, irbersartan 150 mg/24 h, venlafaxina retard 150 mg/24 horas, digoxina 1 comp/día (menos jueves y domingo), furosemida 40 mg 1-1-0.

Evolución

- **Problema subjetivo:** náuseas, vómitos y sensación de saciedad precoz.
- **Problema objetivo:** paciente consciente pero manifiesta una leve desorientación. Presenta deshidratación cutánea-mucosa importante y distensión epigástrica sin dolor abdominal.
- **Análisis:** tras analítica de ingreso se objetivó hiponatremia ($\text{Na}^+ < 110 \text{ meq/L}$) y hipoalbuminemia (albúmina 2 mg/dL). La paciente tiene un IMC = 28 y comenta que ha perdido el 10% de su peso habitual durante el período anterior de 3 a 6 meses. Al estar deshidratada y desnutrida iniciamos alimentación artificial con una nutrición estándar. Las primeras medidas dietéticas serían por vía oral, pero en nuestro caso, ante los numerosos episodios de vómitos de repetición a consecuencia del retraso en el vaciamiento gástrico y por su potencial riesgo de broncoaspiración, se sugiere la administración de la nutrición a una velocidad de 125 mL/6 horas a través de una sonda nasoyeyunal de doble luz, porque de esta manera nos permite aspirar simultáneamente el contenido gástrico y nutrir a la paciente. El síndrome caracterizado por el vaciamiento gástrico retardado en ausencia de obstrucción mecánica del estómago nos orienta al diagnóstico de gastroparesia diabética. La sintomatología de la gastroparesia es inespecífica y se tiene que establecer un diagnóstico diferencial por medio de estudio radiológico con bario o por endoscopia para diferenciarlo de las lesiones obstructivas.
- **Plan terapéutico:**
 - a) Agentes procinéticos;
 - b) Soporte nutricional;
 - c) Optimizar su tratamiento habitual, modificando formas farmacéuticas para evitar incompatibilidades con la nutrición enteral.

El tratamiento de la gastroparesia diabética consiste en primer lugar en conseguir un buen control de la hiperglucemia y modificar la dieta del paciente. Se pueden utilizar los siguientes fármacos procinéticos para corregir el defecto de la motilidad y aliviar los síntomas:

- Metoclopramida: 10-20 mg/6 horas u 8 horas vía oral o parenteral.
- Eritromicina: 40-250 mg/8 horas 15 minutos antes de las comidas o vía endovenosa 3 mg/kg cada 8 horas. La eritromicina es un antibiótico macrólido que actúa como agonista del receptor de la motilina, una hormona péptido endógena que se libera en la mucosa duodenal.

La paciente iniciará el tratamiento de manera endovenosa por sus continuos vómitos pero seguidamente se administrará a través de la sonda. Este hecho nos obligará a modificar la forma farmacéutica de su medicación habitual para evitar incompatibilidades con la nutrición enteral.

Tabla resumen del caso práctico

Problema médico	Tratamiento	Incompatibilidad	Solución
Gastroparesia	Metoclopramida	Fisicoquímica + fisiológica	Diluir con 50 mL de agua
Depresión	Venlafaina retard	Farmacéutica	Ajustar la dosis con comprimidos de liberación inmediata
Fibrilación auricular	Digoxina	Farmacocinética. Al triturarlos aumentan su absorción y el riesgo de efectos secundarios por sobresosis	Modificar a la solución comercial y seguidamente lavar la sonda con 10-15 mL de agua
Hipertensión	Irbersartan	Farmacéutica	Triturar hasta polvo muy fino, disolverlo en 10-20 mL de agua
Hipertensión	Furosemida	Farmacodinámica	Triturar hasta polvo muy fino, disolverlo en 10-20 mL de agua

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

- Durante la administración continua de nutrición enteral, ¿qué precaución adoptaremos cuando es necesario administrar por sonda fármacos que interactúan con los nutrientes?
 - Lavar la sonda con 15-30 mL de agua antes y después de la administración de medicamentos.
 - Interrumpir la administración continua de la fórmula enteral 15 minutos antes de la administración del medicamento.
 - Interrumpir la administración de la nutrición enteral durante 1 o 2 horas antes y después de administrar la medicación.
 - No es necesario adoptar precauciones.
- Es importante la monitorización del tiempo de trombina (INR) y el ajuste de la dosis de warfarina en los pacientes en tratamiento con este fármaco que se encuentran en las siguientes condiciones, excepto en una. Indique cuál:
 - Nutrición parenteral total.
 - Ingesta diaria de zumo de arándanos.
 - Administración de nutrición enteral hiperproteica por sonda.
 - Ingesta diaria elevada de zumo de manzana.
- ¿Cuál de los siguientes medicamentos puede experimentar un aumento de su absorción cuando se administra por sonda nasoyeyunal?
 - Teofilina.
 - Warfarina.
 - Propranolol.
 - Itraconazol.
- Según la osmolalidad de las secreciones del aparato gastrointestinal, una fórmula se considera isotónica cuando su osmolalidad es aproximadamente:
 - 300 mOsm/kg.
 - 450 mOsm/kg.
 - 600 mOsm/kg.
 - 700 mOsm/kg.
- Respecto a las técnicas de administración de fármacos líquidos a través de la sonda de nutrición enteral, indique cuál es la falsa:
 - Prevalece la utilización de elixires y suspensiones frente a los jarabes.
 - Comprobar contenido de sorbitol para evitar la aparición de diarreas.
 - Diluir las medicaciones hipertónicas con al menos 10-30 mL de agua.
 - La medicación ha de mezclarse directamente con la nutrición enteral.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson W, Weatherstone G, Veal C. Esophageal medication bezoar in a patient receiving enteral feedings: Does evidence support and interaction? *Am J gastroenterol* 1989; 84: 205-210.
- Au Yeung S, Ensom M. Phenytoin and enteral feedings: Does evidence support and interaction? *Ann Pharmacotherapy* 2000; 34: 896-905.
- Bass J, Miles MV, Tennison MB, et al. Effects of enteral tube feeding on the absorption and pharmacokinetic profile of carbamazepine suspension. *Epilepsia* 1989; 30: 364-369.
- Bauer LA. Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings. *Neurology* 1982; 32: 570-57.
- Cacek t de Vito JM, Koence JR. In vitro evaluation of nasogastric administration methods for phenytoin. *Am J Hosp Pharm* 1980; 43: 689-692.
- Cardona D. Interacción fármaco-alimentos. *Nutr Hosp* 1999; 129-140.
- Chen LH, Liu S, Cook N, Newell ME, Barks K. Survey of drug use by the elderly and possible impact of drugs in nutritional status. *Drug Nutr Interact* 1985; 3: 73-86.
- Gal P, Layson R. Interference with oral theophylline absorption by continuous nasogastric feedings. *Ther Drug Monit* 1986; 8: 421-423.
- Gámez M, Clopés A, Cardona D, et al. Importancia de las características físico-químicas de los fármacos para su administración por sonda nasointestinal o enterostomía. *Farm Hosp* 1998; 22: 137-143.
- Hamilton C, Bildack WR. Dietary concerns associated with the use of medications. *J Am Diet As* 1984; 84: 901-914.
- Hidalgo FJ, Delgado E, García M, et al. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. *Farm Hosp* 1995; 19: 251-258.
- Izco N, Creus J, Massó J, et al. Incompatibilidades fármaco-nutrición enteral. Recomendaciones generales para su prevención. *Farmacia Hospitalaria* 2001; 25: 13-24.
- Johnson Dr. Nyffeler MS. Drug-nutrient considerations for enteral nutrition. En: *The ASPEN nutrition support practice manual* (1.ª ed.). Silver Spring: American society for parenteral and enteral nutrition 1998; 6-1: 6-20.
- Kirk JK. Significant drug-nutrient interactions. *Am Fam Phys* 1995; 51: 1175-1182.
- Mariné A, Vidal MC, Codony R. Interacciones entre fármacos y alimentos. *Nutrición y dietética. Consejo General Oficial de Farmacéuticos* 1991: 908-957.
- Parr MD, Record KE, Griffith GL, et al. Effect of enteral nutrition on warfarin therapy. *Clin Pharm* 1982; 1: 274-276.
- Strom JG, Miller SW. Stability of drugs with enteral nutrient formulas. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 130-134.
- Thomas JA. Drug-nutrient interactions. *Nutrition reviews* 1995; 53: 271-282.
- Trovato A, Nihulicek DN, Midling JE. Drug nutrient interactions. *Am Family Physician* 1991; 44: 1651-1658.
- Welling PG, TSE fls. The influence of food on the absorption of antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9: 7-27.
- Welling PG. Interactions affecting drug absorption. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 404-434.
- Yamreudeewong W, Henann NE, Fazio A. Drug-food interactions in clinical practice. *J Family Pract* 1995; 40: 376-384.

Prevención y gestión de las interacciones alimento-medicamento

E. Sánchez Ruiz

CAPÍTULO

23

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Presentar el concepto de prevención de la interacción entre alimentos y medicamentos.
- Conocer los diferentes modelos preventivos de dichas interacciones.
- Exponer algunos de los recursos informáticos disponibles para contribuir a la mencionada prevención.

INTRODUCCIÓN

La prevención de las interacciones con medicamentos forma parte de los objetivos terapéuticos de los profesionales de la salud dedicados a la atención y el cuidado de las personas. El primer principio, para evitar daños prevenibles, es enfatizar la educación sanitaria de los pacientes y sus cuidadores. El segundo principio, para garantizar la protección del paciente, es la vigilancia continuada para detectar posibles interacciones y planificar su reducción.

Al plantear el problema de las interacciones entre alimentos y medicamentos hay que considerar, además, otras circunstancias. Los fármacos deben ser administrados en el momento oportuno, a las dosis adecuadas y por las vías más seguras, cuidando su preparación y almacenamiento.

Las causas de las interacciones medicamentosas estriban en las bases científicas de la farmacología y la farmacocinética y, en el caso de las interacciones alimento-medicamento, es fundamental la comprensión de los mecanismos

mediante los cuales un alimento o nutriente altera la absorción o la biodisponibilidad de un fármaco. Velar por la seguridad de estos procesos implica cuidar las dosis de medicación y las vías de administración y vigilar los componentes de la dieta, tanto por lo que a posibles olvidos o sobredosis de fármacos se refiere como a la omisión o exceso de nutrientes.

Debido a que el número de personas en tratamiento farmacológico y dietético es notable, especialmente en determinadas etapas de la vida como puede ser la vejez o en situaciones de cronicidad, las interacciones entre medicamentos y alimentos se consideran un problema de salud pública. En este sentido, las intervenciones preventivas deben incluir políticas dirigidas a fomentar el uso racional de los medicamentos junto con educación para la salud que incluya los hábitos alimentarios correctos. Además, hay que tener en cuenta la existencia en el mercado de productos etiquetados como suplementos nutritivos y vitamínicos, medicinas naturales (hierbas y derivados) o alimentos saludables (con incorporación de ginseng o ginkgo, por ejemplo) que gozan de gran aceptación entre el público y que pueden causar fácilmente interacciones farmacocinéticas o en el metabolismo de determinados fármacos.

La aplicación de medidas preventivas pretende conseguir un nivel de seguridad frente a los problemas que, indudablemente, se pueden presentar. Algunos autores han propuesto acrónimos, como reglas nemotécnicas, para seguir un modelo de prevención de las interacciones alimento-medicamento. Entre dichos acrónimos se hallan SAFER (*source/fuente de información, assessment/valoración, food lists/listas*

de alimentos, *evaluate and encourage*/evaluación y motivación, y *review and reinforce*/revisión y refuerzo), y SELF (*selection*/selección, *education*/formación, *logistics*/logística y *follow-up*/seguimiento). A continuación se detallará cada uno de ellos.

■ EL MODELO SAFER PARA LA PREVENCIÓN DE INTERACCIONES ALIMENTO-MEDICAMENTO

Aconsejar sobre la prevención de las interacciones alimento-medicamento es mucho más que el simple hecho de entregar una lista de alimentos o fármacos cuya ingesta conjunta conviene evitar y dar unas breves explicaciones al paciente o a sus familiares y cuidadores.

Los consejos preventivos pueden comportar una modificación de los hábitos alimentarios que, como cualquier cambio conductual, requiere tiempo y esfuerzo para incorporarlo en la vida diaria. La efectividad de las intervenciones preventivas dirigidas a la reducción de las interacciones entre alimentos y fármacos se basa en las mismas premisas que la buena docencia y tutoría pero, en este caso, se añade el compromiso mutuo entre el profesional de la salud y el paciente en la definición de metas y el refuerzo positivo hacia el paciente.

El proceso se inicia con un sólido conocimiento y preparación por parte del profesional sanitario (nutricionista-dietista, médico, enfermera, farmacéutico) sobre el tema para poder guiar al paciente. En segundo lugar, hay que valorar los conocimientos y la disponibilidad para el aprendizaje del paciente. A continuación, hay que formular unos objetivos dirigidos a garantizar la seguridad del paciente y preparar un plan que permita alcanzar dichos objetivos y conseguir los resultados deseados. Finalmente, deben evaluarse los resultados obtenidos y, a la luz de los mismos, actuar en consecuencia, ya sea manteniendo las pautas establecidas o introduciendo las modificaciones pertinentes en las mismas.

El acrónimo SAFER, como regla mnemotécnica, resume los cinco componentes que de-

ben tenerse en cuenta para evitar las interacciones alimento-medicamento: fuentes de información (*Source*), valoración (*Assessment*) del paciente, listas de alimentos (*Food lists*), evaluación y motivación (*Evaluate and encourage*) y revisión y refuerzo (*Review and reinforce*).

Fuentes de información

La primera etapa del proceso de aconsejar o *counseling* incluye el conocimiento de fuentes de información sobre fármacos y componentes de los alimentos involucrados en las interacciones y representa la identificación y valoración de fuentes fiables de información en las que basar los consejos, desde tratados clásicos sobre el tema hasta las publicaciones científicas más recientes.

La búsqueda bibliográfica sistematizada de la literatura biomédica permite localizar estudios sobre interacciones alimento-medicamento que presentan distintos diseños (revisiones, ensayos, descripciones de casos clínicos, entre otros). Actualmente, las búsquedas bibliográficas se realizan informáticamente en bases de datos de reconocido prestigio como *PubMed* o la *Cochrane Library*, por ejemplo, y pueden llevarse a cabo desde un ordenador personal con conexión a Internet. Sin embargo, el acceso a la información localizada requiere, en muchas ocasiones, el desplazamiento a bibliotecas universitarias o de colegios y asociaciones profesionales que dispongan de suscripciones a las revistas o documentos identificados.

La valoración de los estudios a los que se ha tenido acceso debe hacerse en base a los niveles de evidencia científica que proporcionan. El nivel de evidencia científica indica el grado de calidad metodológica de un estudio y confiere mayor o menor validez a los resultados y las conclusiones. Por tanto, la confianza del profesional sanitario al hacer unas recomendaciones o dar consejos mejorará si éstos se desprenden de estudios que se hallan en una buena posición en la jerarquía o escala de la evidencia científica. La tabla 23-1 describe de forma sencilla dicha jerarquía.

TABLA 23-1. Niveles de evidencia científica*

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

* Tabla adaptada de los niveles propuestos por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. Conviene señalar que, para elaborar recomendaciones, no deben usarse los estudios clasificados como 1- y 2- por su alto potencial de sesgo.

Valoración del paciente

La valoración de la persona que sigue un tratamiento farmacológico es esencial en el proceso de prevención de interacciones alimento-medicamento.

En primer lugar, hay que conocer sus hábitos dietéticos y nutricionales así como los aspectos relacionados con la tecnología de los alimentos y la seguridad alimentaria (dónde y cómo se compran, almacenan y preparan los alimentos, por ejemplo). También es necesario investigar sobre la frecuencia y la cantidad ingerida de los alimentos susceptibles de causar interacciones con la medicación prescrita, la hora del día en que se hace la ingesta de los mismos, si se toman solos o combinados con otros alimentos y, obviamente, cómo se administra el fármaco en relación a las comidas. El uso de cuestionarios estandarizados resulta muy útil para determinar todas estas cuestiones. Otros puntos importantes a tener en cuenta son las variaciones estacionales en la

ingesta de algunos alimentos y el tamaño de las raciones.

El segundo aspecto a valorar es el tratamiento farmacológico que sigue el paciente. Conviene revisar la pauta terapéutica prescrita y el nivel de adherencia o cumplimiento de la misma. En este punto, no hay que olvidar averiguar si el paciente se automedica, toma hierbas medicinales, utiliza suplementos nutricionales o alimentos fortificados en su dieta por la posibilidad de que alguno de estos productos pudiera interferir con la medicación.

Para evaluar la probabilidad o riesgo de aparición de interacciones entre medicamentos y alimentos y poder establecer medidas de prevención de las mismas se requiere, pues, conocer la historia dietética y la historia clínica del paciente; esta última debe incluir tanto los tratamientos farmacológicos actuales como los previos.

Otras valoraciones que hay que llevar a cabo son la capacidad cognitiva del paciente, especialmente si se trata de una persona anciana, así como su nivel cultural. Del mismo modo, hay

que conocer su nivel de autonomía o dependencia para llevar a cabo las actividades de la vida diaria y, de modo particular, las referentes al cuidado personal como son la alimentación correcta y el seguimiento de la pauta de medicación establecida. En el caso de que el paciente requiera la ayuda de un cuidador, será precisa la valoración de los conocimientos, aptitudes, actitudes y habilidades de esta persona para determinar la mejor manera de ofrecerle los consejos preventivos.

Las recomendaciones y consejos para evitar las interacciones deben hacerse a modo de reflexiones o indicaciones con propósito informativo y pedagógico. De ahí la importancia de conocer los detalles de la alimentación y el nivel cultural del paciente, o de la persona responsable de su atención, para seleccionar el formato y tipo de material educativo más adecuado. Sólo así se podrá tomar una decisión informada sobre los folletos, trípticos o recordatorios que se entregarán para reforzar los mensajes preventivos y que nunca deben substituir a la información verbal. Por el mismo motivo, estos materiales no pueden ser de uso generalizado.

Listas de alimentos

Las listas de alimentos son listados que contienen información sobre el contenido de deter-

minados nutrientes de los alimentos (vitamina K, sodio, potasio, tiramina, etc.) susceptibles de ocasionar interacciones con algunos fármacos. También suelen incluir medicamentos, con sus nombres comerciales, y consejos sobre la forma de ingerirlos en relación a las comidas (con el estómago vacío, con líquidos, o con indicaciones sobre el tipo de alimentos que deben evitarse para prevenir las interacciones o, por el contrario, que deben combinarse para favorecer, por ejemplo, la absorción del fármaco). No son listas exhaustivas, pero sirven de ayuda y recordatorio a los pacientes que lo necesitan.

Las listas de alimentos y medicamentos están elaboradas por instituciones sanitarias, agencias de medicamentos y productos sanitarios, centros de información de medicamentos, colegios profesionales, asociaciones de consumidores y la industria farmacéutica, entre otros. Puede accederse a ellas a través de publicaciones oficiales, como los boletines de farmacovigilancia, o de las páginas web correspondientes.

Las tablas 23-2, 23-3 y 23-4 presentan adaptaciones de listas seleccionadas con formatos e informaciones útiles para conocer el resultado de algunas de las interacciones alimento-medicamento y las estrategias para prevenir los efectos de las mismas.

TABLA 23-2. Interacciones seleccionadas entre alimentos y fármacos

Fármaco	Alimento	Interacción	Recomendación
Acetaminofén	Alimentos ricos en pectina	Retraso en la absorción del fármaco	Tomar el fármaco con el estómago vacío, si se tolera
Antagonistas del calcio	Zumo de pomelo	Inhibición del metabolismo de primer paso con aumento de los niveles del fármaco	Separar, al menos 2 horas, la toma del fármaco de la ingesta de dicho zumo
Anticoagulantes orales	Alimentos ricos en vitamina K (brócoli, col, coles de Bruselas, espinacas, espárragos, lechuga de hoja roja, té verde, hígado)	Disminución del efecto del fármaco, por antagonismo	Mantener una dieta equilibrada sin cambios bruscos ni excesos en el consumo de los mencionados alimentos
Antihipertensivos	Alimentos ricos en potasio (plátano, melón, kiwi, albaricoque, almendras, nueces)	Aumento de la cantidad de potasio disponible	Moderar el consumo de los citados alimentos

Continúa

TABLA 23-2. Interacciones seleccionadas entre alimentos y fármacos (Continuación)

Fármaco	Alimento	Interacción	Recomendación
Antiestropeo- róticos	Leche y derivados lácticos	Disminución de la absorción del fármaco por parte del calcio	Separar, al menos 2 horas, la administración del fármaco de la ingesta de comida
Azitromicina	Comida, en general	Disminución de la absorción del fármaco, con reducción del 43% en la biodisponibilidad	Separar, al menos 2 horas, la administración del fármaco de la ingesta de comida
Digoxina	Alimentos ricos en fibra y pectina	Disminución de la absorción del fármaco mediante atrapamiento por las fibras	Tomar el fármaco todos los días a la misma hora, en relación con las comidas, y no tomarlo con comidas ricas en fibra
Diuréticos (es- pironolactona, eplerenona, amilorida)	Alimentos ricos en potasio (plátano, melón, kiwi, albaricoque, almendras, nueces)	Aumento de la cantidad de potasio disponible	Moderar el consumo de los citados alimentos
Eritromicina	Comida, en general	Disminución de la absorción de eritromicina base o estearato	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 horas
Fluoroquino- lonas	Comida, en general	Disminución en un 50% de la absorción del fármaco por formación de complejos con cationes divalentes (Fe, Mg, Zn, Ca)	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 horas
Inhibidores de la monoamino- oxidasa (IMAO)	Alimentos con alto contenido en tiramina (quesos fermentados, alimentos escabechados, en conservas o ahumados, vino tinto, algunas cervezas)	Inhibición del catabolismo de la tiramina, aparición de crisis hipertensivas graves	Evitar dichos alimentos durante el tratamiento con este fármaco, incluso durante 3 semanas después de finalizado
Levodopa	Alimentos ricos en proteínas	Inhibición de la absorción del fármaco, de forma competitiva, por parte de los aminoácidos	No tomar el fármaco con dicho tipo de alimentos
Penicilinas orales	Comida, en general	Disminución de la absorción del fármaco	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 horas
Tamoxifeno	Soja y derivados	Disminución del efecto antiestrogénico del fármaco por antagonismo	Evitar la ingestión conjunta del fármaco y el alimento
Teofilina de liberación retardada	Comidas y alimentos ricos en grasa Cafeína y compuestos relacionados (café, té, chocolate, bebidas con cola y energéticas)	Alteración de la velocidad de absorción, con producción de concentraciones elevadas del fármaco y prolongación de su actividad	No administrar con este tipo de alimentos o tomar 1 hora antes de las comidas
Tetraciclina	Productos lácteos y hierro	Disminución de la absorción del fármaco, por su efecto quelante	Separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 horas

TABLA 23-3. Selección de fármacos que deben tomarse con los alimentos y mecanismo de prevención de la interacción

Fármaco	Mecanismo de prevención de la interacción o del efecto secundario
Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos	Disminución de la irritación de la mucosa gástrica
Carbamazepina	Aumento de la producción de sales biliares, mejora de la disolución y absorción del fármaco
Claritromicina	Aumento de la absorción del fármaco en un 50%
Ciclosporina	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco Mejora del sabor si se toma con leche Administrar todos los días de la misma forma
Diazepam	Mejora de la biodisponibilidad del fármaco Separar al menos 1 hora de la leche y los antiácidos
Espironolactona	Aumento de la absorción del fármaco, especialmente con comidas ricas en grasa
Eritromicina (etilsuccinato)	Incremento de la absorción
Fenitoína	Mejora de la disolución y la absorción del fármaco si se retrasa el vaciamiento gástrico y aumenta la secreción biliar Tomar todos los días a la misma hora, en relación con las comidas
Griseofulvina	Aumento de la absorción del fármaco, especialmente con comidas ricas en grasa
Itraconazol	Aumento de la biodisponibilidad del fármaco hasta el 100%
Litio	Tomar con el estómago lleno, el efecto purgante del fármaco disminuye su absorción
Nitrofurantoina	Incremento de la biodisponibilidad del fármaco Mejora de la tolerancia gástrica

Evaluación y motivación

Una vez se han determinado las preferencias y hábitos alimentarios y las condiciones de vida del paciente, se valorará su estado nutricional y se procederá a la confección de un plan individualizado en el que no se pueden olvidar otros factores, como la economía familiar, que en gran manera determinarán la disponibilidad, la accesibilidad, la preparación, el consumo, la utilización y la adecuación de los alimentos. En ocasiones, por ejemplo, el acceso a productos frescos puede ser difícil o limitado. Así, según estas premisas, el plan orientado a prevenir las interacciones deberá individualizarse y focalizarse en las características y los estilos de vida del paciente.

La utilización de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos ayuda a evaluar la in-

gesta habitual de los nutrientes o la composición de los alimentos de interés. Existen diversos tipos de cuestionarios, como los que se emplean para determinar la frecuencia de ingesta de alimentos ricos en tiramina en los pacientes que toman IMAO. Al realizar los cuestionarios es importante que el paciente comprenda el porqué de cada una de las preguntas para, así, obtener la máxima corrección en las respuestas.

En la elaboración del mencionado plan la participación del paciente es determinante para facilitar la implementación del mismo. Sólo con su contribución será posible descubrir las potenciales dificultades de comprensión de los mensajes preventivos o los puntos débiles en cuanto al cumplimiento de la pauta.

Hay que recordar que cada vez son más frecuentes los pacientes que presentan patología

TABLA 23-4. Interacciones fármaco-nutrientes y estrategias de prevención de la interacción

Fármaco	Nutrientes afectados	Efectos potenciales	Prevención de la interacción
Antibióticos	Minerales, grasas, proteínas	Reducción de la absorción debida a diarrea, náuseas y/o vómitos Destrucción de la flora bacteriana intestinal	Recomendar alimentos y líquidos con contenido denso en nutrientes Incorporar probióticos a la dieta (lactobacilos) para prevenir la pérdida de flora intestinal
Anticonvulsivos	Vitaminas D, K, B ₆ y B ₁₂ , folatos, calcio	Disminución de la reserva de nutrientes	Aconsejar una dieta rica en los nutrientes afectados
Cardiofármacos	Potasio, magnesio, calcio, folatos	Pueden causar náuseas, diarrea y vómitos que conlleven una disminución de la ingesta de alimentos Pérdida de las reservas de nutrientes, especialmente debidas a algunos diuréticos	Recomendar alimentación rica en potasio y magnesio Aconsejar o sugerir estrategias para combatir la pérdida de apetito
Corticosteroides	Calcio, fósforo, glucosa	Pérdidas óseas Alteraciones de los niveles de glucosa Aumento de apetito e incremento de peso Detención del crecimiento (en niños)	Recomendar una dieta rica en calcio y vitamina D Fomentar la actividad física Controlar el peso y la talla
Laxantes	Vitaminas liposolubles	Depleción de vitaminas liposolubles, si el uso de estos fármacos es continuado	Aconsejar una dieta rica en fibra Aumentar la ingesta de líquidos
Sulfonamidas	Vitamina C, proteínas, folatos, hierro	Inhibición de la síntesis de proteínas Disminución de los folatos y el hierro séricos	Evitar la suplementación con vitamina C a grandes dosis (puede producir cristalización a nivel de vejiga urinaria) Recomendar una dieta rica en folatos

crónica o problemas de salud múltiples. En estos casos, puede suceder que un paciente sea controlado por diferentes profesionales de la salud, siga tratamiento con varios medicamentos y reciba información o consejos dietéticos aparentemente incompatibles, incompletos o contradictorios. Ante esta situación no sólo hay que tener presente la posibilidad de interacciones alimento-medicamento, sino también entre diferentes fármacos. Si se requieren cambios en la pauta terapéutica o en la dieta, hay que planificarlos y planificarlos de forma progresiva, tal vez de uno a uno, con el propósito de valorar su ejecución así como el beneficio obtenido con los mismos. Una vez más, una buena evaluación

de la situación del paciente es clave para la planificación del tratamiento farmacológico en conjunción con la alimentación.

Se debe estimular y motivar al paciente para que formule preguntas, explice sus dudas y discuta los planes terapéuticos y alimentarios. De estas conversaciones se puede extraer una información muy útil para adecuar y redefinir los consejos. También, es recomendable fomentar las visitas de seguimiento y el retorno de información sobre la evolución y la adhesión al plan formulado; la provisión de materiales impresos y los contactos telefónicos pueden contribuir a la "fidelización" del paciente y al buen cumplimiento del plan.

Revisión y refuerzo

En el proceso educativo para prevenir las interacciones alimento-medicamento, hay que dar oportunidades a los pacientes para revisar los puntos importantes tantas veces como sea necesario, utilizando aproximaciones diferentes para ayudar a recordarlos mejor. Por otra parte, se debe practicar sobre casos concretos que permitan poner de manifiesto la comprensión de los conceptos explicados y evidenciar las propuestas de modificación de la dieta (por ejemplo, sustitución de un alimento habitual con potencial de interacción por otro similar y más seguro).

Es conveniente repasar con el paciente las instrucciones dadas con el propósito de reforzar la información fundamental. El uso de resúmenes con recomendaciones y consejos es una buena estrategia de revisión y refuerzo de las instrucciones iniciales.

■ EL MODELO SELF PARA LA PREVENCIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El acrónimo SELF responde a las iniciales de cuatro elementos que hay que tener presentes para prevenir tanto las interacciones alimento-medicamento como las interacciones entre fármacos: selección (*Selection*), formación (*Education*), logística (*Logistic*) y seguimiento (*Follow-up*). Algunos de estos componentes, como la formación y el seguimiento, coinciden con los del modelo SAFER descrito. Al igual que en el caso anterior, se van a comentar seguidamente.

Selección

La selección del paciente es el primer paso para procurar su seguridad. No hay que olvidar que un tratamiento farmacológico que requiera modificaciones en la pauta alimentaria va a ser una situación larga en el tiempo, tal vez crónica, que precisa de formación tanto para el paciente como para los cuidadores. Se necesita, pues, un conocimiento del paciente y de sus condiciones personales y de salud para decidir el nivel de

claridad, exactitud y consistencia de los mensajes preventivos que se van a generar.

La mejor forma de prevenir las interacciones es la detección precoz de las mismas, anticipándose a su posible presentación desde el momento de la prescripción del fármaco y antes de que se inicie el tratamiento. Prevenir es siempre preferible a curar.

Desde el punto de vista poblacional, las intervenciones de salud pública deben incluir políticas de educación sanitaria para favorecer el uso racional de los medicamentos y el consumo de alimentos saludables.

Formación

La formación del paciente debe cubrir los aspectos más prácticos del proceso de atención que, en el caso de las interacciones, incluyen la administración diaria de los fármacos prescritos y la preparación de las comidas apropiadas. Además, hay que explicar convenientemente los signos y síntomas que permiten identificar la presencia de un problema de salud asociado a la acción conjunta de la medicación con la alimentación y valorar su potencial gravedad.

Por otra parte, la formación se refiere, también, a los conocimientos científicos y la práctica clínica que de forma continuada tienen que adquirir los profesionales sanitarios, especialmente farmacéuticos y nutricionistas-dietistas.

Logística

El paciente, independientemente de su nivel educativo y predisposición a seguir el tratamiento y la dieta pautada, puede tener problemas con el acceso a los fármacos o a determinado tipo de alimentos. Los costes asociados a un tratamiento tienen gran importancia para el correcto cumplimiento, aunque pueden pasar a un segundo término en el caso de los sistemas sanitarios públicos con coberturas totales o copagos de los productos farmacéuticos. Sin embargo, no puede decirse lo mismo de los aspectos relacionados con la vivienda y las condiciones para adquirir alimentos o conservarlos adecuadamente.

Seguimiento

El seguimiento del proceso contribuye a garantizar la calidad del mismo. Se trata de realizar visitas de control, analíticas de sangre y otras pruebas de laboratorio, vigilancia del peso y del estado nutricional y de hidratación, comprobación de la presencia de síntomas, entre otros, para valorar la efectividad del tratamiento y de las modificaciones introducidas en la dieta. Obviamente, estos controles deben ser aún más estrictos en los pacientes con patologías múltiples cuyas potenciales complicaciones pueden llegar a comprometer su vida. El uso de protocolos de atención o trayectorias clínicas ayuda a la monitorización y seguimiento de los pacientes identificando necesidades formativas o de consejos adicionales.

La utilización de medios de comunicación, como el teléfono, el correo electrónico o los sistemas a través de la web, permite establecer contactos periódicos con los pacientes, responder a sus dudas y evaluar si el progreso es el adecuado.

Si, a pesar de las medidas preventivas, la interacción alimento-medicamento se produce, hay que investigar los motivos de este efecto no deseado. La identificación de las causas contribuirá al incremento del saber, mitigará los problemas asociados a la interacción y protegerá a futuros pacientes. El conocimiento sobre las interacciones alimento-medicamento evoluciona constantemente gracias a la obtención de datos procedentes de los ensayos clínicos y las experiencias que proporciona el cuidado directo de los pacientes. En cualquier caso, la literatura biomédica recoge todas estas evidencias destinadas a proteger al paciente y garantizar su seguridad.

■ GESTIÓN DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-ALIMENTO: RECURSOS INFORMÁTICOS

Los sistemas de información han emergido como herramientas muy útiles tanto para recolectar como para diseminar información sobre fármacos y dietética y nutrición. La utilización

de la informática se puede agrupar en dos grandes apartados: aplicaciones para ser utilizadas individualmente y aplicaciones on-line.

Las aplicaciones para ser utilizadas individualmente han sido diseñadas para suministrar información y entrenamiento en educación nutricional para el público y los profesionales. El *Food and Nutrition Information Center* (FNIC), del Departamento de Agricultura de Estados Unidos, por ejemplo, posee un listado de aproximadamente 200 softwares sobre alimentos y nutrición. Estos programas, diseñados mayoritariamente para la educación sobre nutrición, abarcan temas como:

- Análisis de nutrientes basados en la ingesta de alimentos; el programa calcula la ingesta de un individuo o grupo de individuos y la compara con el estándar.
- Cuestionarios.
- Nutrición clínica.
- Realización de cálculos, para estimar el índice de masa corporal, el peso ideal, etc.
- Interacciones fármaco-alimento.
- Educación del paciente.
- Relación entre patología y dieta.
- Programas educativos y juegos.
- Herramientas para la realización de cálculos y el proceso de datos.

Las aplicaciones on-line incluyen la diseminación y extracción de información sobre dietética y nutrición a través de métodos electrónicos como e-mail, Internet, bases de datos electrónicas y otras redes informáticas.

En uno y otro caso la descentralización del acceso a la información ha resultado de una gran importancia para la educación sobre temas de nutrición.

■ RESUMEN

Los consejos para prevenir las interacciones alimento-medicamento tienen que ver con ambos componentes. Con respecto a los alimentos, las recomendaciones se dirigen a conseguir un buen estado nutricional a través de una dieta y unos hábitos alimentarios compatibles con la

medicación pautaada para evitar las posibles interacciones; además, dichos hábitos deberán mantenerse durante todo el tratamiento. En cuanto a los fármacos, hay que seleccionar la posología y las pautas de administración idóneas para la situación del paciente indicándole claramente cómo y cuándo debe tomarse la medicación en relación con las comidas o la ingesta de alimentos y bebidas. La prevención de dichas interacciones requiere un buen conocimiento de las historias clínica y dietética del paciente así como un asesoramiento adecuado para compatibilizar los hábitos alimentarios con la medicación prescrita, manteniendo un estado nutricional correcto y el control del problema de salud subyacente.

La aplicación de medidas preventivas pretende conseguir un nivel de seguridad frente a los problemas que, indudablemente, se pueden presentar. Éstos incluyen desde el olvido de una dosis de medicación, la omisión de un alimento o nutriente o la administración del medicamento por una vía incorrecta, hasta los errores en la

dosificación (por exceso y por defecto) que pueden dar lugar a una interacción nociva para el paciente. Debe informarse, pues, de los posibles efectos no deseables en relación a la efectividad del fármaco así como de aquéllos que puedan repercutir sobre el estado nutricional.

Algunos autores han propuesto acrónimos, como reglas nemotécnicas, para seguir un modelo de prevención de las interacciones alimento-medicamento. Entre los mencionados acrónimos se hallan SAFER (*source/fuente de información, assessment/valoración, food lists/listas de alimentos, evaluate and encourage/evaluación y motivación, y review and reinforce/visión y refuerzo*), y SELF (*selection/selección, education/formación, logistics/logística y follow-up/seguimiento*). Todas estas medidas de prevención requieren la participación activa de las partes implicadas, significan un cambio en el estilo de vida de las personas en tratamiento, son complejas y precisan de tiempo y esfuerzo, es decir, de continuidad en su aplicación e implementación.



PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. La prevención de las interacciones entre alimentos y medicamentos incluye todas las estrategias siguientes excepto una. ¿Cuál?

- ☐ a El asesoramiento sobre las pautas de tratamiento (dosis y administración de los fármacos).
- ☐ b La sustitución de fármacos por productos o medicinas naturales.
- ☐ c Las políticas dirigidas al uso racional de los medicamentos.
- ☐ d El seguimiento clínico y nutricional de los pacientes en tratamiento.

2. El proceso de aconsejar o *counseling* es básico para la prevención de interacciones alimento-medicamento. Este proceso se inicia con:

- ☐ a La comprensión de la patología del paciente.

☐ b El conocimiento de sus preferencias alimentarias.

☐ c El acceso a información actualizada y fiable sobre interacciones.

☐ d La valoración del estado cognitivo del paciente.

3. Sólo una de las afirmaciones siguientes sobre interacciones alimento-medicamento es correcta. ¿Cuál?

☐ a Las interacciones alimento-medicamento no se producen si el estado nutricional del paciente es correcto.

☐ b Los folletos, trípticos, etc., son materiales imprescindibles para la prevención de interacciones.

☐ c La información incluida en las listas de alimentos que, por su composición, son susceptibles de interaccionar con fármacos es exhaustiva y puede

distribuirse entre los pacientes de forma generalizada.

d Los consejos para la prevención de las

interacciones alimento-medicamento pueden suponer un cambio conductual en la vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Interacciones fármacos-alimentos. Boletín Informativo Farmacovigilancia 2005; 26: 4-10.
- First Data Bank. <http://www.firstdatabank.com>
- Food and Drug Interactions 2004. National Consumers League. <http://www.nclnet.org/publications/foodanddrugint.pdf>
- Gauthier I, Malone M. Drug-food interactions in hospitalised patients. Methods of prevention. Drug Saf 1998; 18: 383-93.
- Important Drug and Food Information. NIH Clinical Center. http://www.cc.nih.gov/ccc/patient_education/important_drug_food_info.html
- McCabe BJ. Dietary counseling to prevent food-drug interactions. En: McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ (eds.). Handbook of food-drug interactions. Boca Raton: CRC Press 2003; pp. 304-333.
- McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. Curr Opin Clin

- Nut Metab Care 2004; 7: 21-26.
- Moreira Silva R. Fuentes de información sobre interacciones medicamentosas en Internet. Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (Cedimcat). Disponible en <http://www.cedimcat.info/html/es/dir2438/doc26716.html>
- The Food and Nutrition Information Center (FNIC). Department of Agriculture. United States. http://fnic.nal.usda.gov/nal_display/index.php?info_center=4&tax_level=1
- Vidal Carou MC, Mariné Font A. Interacciones entre los alimentos y los medicamentos y salud pública. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J (eds.). Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones (2.ª ed.). Barcelona: Masson; 2006; pp. 558-566.
- Wolfe JJ, Hastings JK. Prevention of food-drug interactions. En: McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ (eds.). Handbook of food-drug interactions. Boca Raton: CRC Press 2003; pp. 334-343.

Interacciones fármaco-alimento en situaciones especiales: pediatría, embarazo, lactancia, geriatría, SIDA, cáncer, trasplantes de órganos

N. Obradors Aranda

CAPÍTULO

24

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los riesgos de interacciones fármacos-nutrientes en situaciones fisiológicas especiales.
- Relacionar las situaciones fisiológicas especiales y sus necesidades nutricionales con el riesgo de interacciones fármaco-nutriente.
- Relacionar las situaciones fisiopatológicas, sus necesidades nutricionales y los tratamientos farmacológicos adecuados en cada caso con los riesgos de interacciones alimento-medicamento y fármaco-nutriente.
- Identificar dichas interacciones en una situación real.
- Saber realizar las recomendaciones pertinentes, para cada interacción.

■ INTRODUCCIÓN

En este capítulo se presentan las interacciones entre fármacos y nutrientes y/o alimentos que pueden producirse en distintas situaciones fisiológicas con necesidades nutricionales especiales debidas al estado de desarrollo del organismo. Por este motivo son situaciones de especial vigilancia en los tratamientos farmacológicos, sobre todo por el riesgo de interacciones fármaco-nutriente que podrían comprometer el estado nutricional del paciente y/o tener efectos negativos sobre el desarrollo del organismo, como es el caso del embarazo, la lactancia, la infancia y

la adolescencia. Asimismo se aborda el estudio de las interacciones fármaco-nutriente más significativas que se producen en la población geriátrica debidas en gran parte a la pérdida funcional que supone el proceso fisiológico del envejecimiento y que podrían comprometer el estado nutricional del paciente. También son de especial atención aquellas interacciones alimento-medicamento que pueden comprometer la eficacia del tratamiento y que además comprometen el estado nutricional y/o desarrollo.

Por otro lado, también se describen distintas situaciones especiales debidas a la presencia de enfermedades y de sus tratamientos farmacológicos. En cada una de las situaciones se describen las principales interacciones que se pueden presentar y qué circunstancias se deben tener en cuenta para minimizar el efecto de las mismas, tanto sobre las respuestas terapéuticas como sobre el estado nutricional del paciente.

■ INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Para poder valorar el tipo de interacciones que se pueden presentar en esta etapa se deben tener en cuenta diversos factores.

En primer lugar, la infancia es una etapa de crecimiento y desarrollo del organismo de modo que los requerimientos nutricionales serán elevados y en caso de no cubrirlos, el estado nutricional y el desarrollo del niño pueden verse comprometidos. Por este motivo, todas aquellas interacciones entre fármacos y nutrientes que afectan los niveles corporales de algunos nu-

trientes, que quizás en un adulto no son especialmente importantes, deben ser consideradas y monitorizadas en los niños en tratamiento farmacológico crónico. Se deben valorar tanto los efectos inmediatos (con signos claros durante el tratamiento) como los posibles efectos a largo plazo. Pertenecen a este grupo de fármacos que alteran los niveles corporales de algunas vitaminas: la colestiramina, el aceite mineral y la neomicina, que disminuyen la absorción de la vitamina A; los aminoglucósidos, el fenobarbital y la fenitoína, que disminuyen la absorción de vitamina B₁₂ y el cloramfenicol que antagoniza la respuesta de la B₁₂. En el caso de los minerales, se pueden destacar las interacciones entre las tetraciclinas y el calcio o entre los anti-histamínicos H₂ y los minerales como Zn, Ca y Mg. A tener en cuenta, también, que el uso de antiácidos puede modificar la capacidad digestiva del niño (proteolítica y lipolítica) y que el tratamiento prolongado con antibióticos puede afectar la flora intestinal.

Por otro lado, también debe tenerse en cuenta que durante la infancia el peso corporal y las funciones del organismo varían drásticamente según la edad. Esto condiciona la farmacocinética, de modo que el tratamiento farmacológico debe ajustarse en cada momento a estos cambios, especialmente en aquellos fármacos con margen terapéutico estrecho. La maduración se alcanza, dependiendo del sistema, entre los 8 meses y el año pero no se llega a los valores del adulto en algunos casos hasta los 3-4 años de edad. Por ejemplo, por lo que respecta a la absorción, el pH del estómago de un lactante es de 2,3-3,6 y no alcanza los valores del adulto hasta los 2 años. El vaciado gástrico es más lento y la absorción intestinal menor. La distribución de fármacos también es diferente, tanto por lo que respecta a los volúmenes de distribución (menor % grasa corporal mientras que mayor % de agua corporal total y de líquido extracelular) como a la capacidad de fijación del fármaco a proteínas, ya que la cantidad de proteína sérica es menor y no alcanza los valores del adulto hasta el año (para fármacos ácidos) o hasta los 3-4 años (para fármacos básicos). El metabolismo hepático tampoco está totalmente

desarrollado en el momento del nacimiento y madura progresivamente con la edad pero el patrón de maduración depende de la isoforma del citocromo P450 y del sistema enzimático de conjugación, por lo que no se puede generalizar y se debe valorar el metabolismo hepático de cada fármaco de forma individual.

Otro factor que debe tenerse en cuenta es la dificultad que tienen los niños para tomar los medicamentos prescritos, por ejemplo, tragar un comprimido o una cápsula, o tomar un jarabe con sabor desagradable. Esto puede significar en ocasiones abrir una cápsula o partir una tableta o un comprimido y mezclarlo con alimentos suaves. Esta práctica puede comprometer el efecto terapéutico por pérdida de la forma farmacéutica (fármacos lábiles a pH ácido con cubierta entérica, formas de liberación sostenida, etc.) o puede significar una interacción de tipo farmacocinético, donde se puede ver afectada la absorción del fármaco y en ocasiones también el metabolismo. Fármacos cuya absorción se ve afectada por la presencia de alimentos son por ejemplo algunos antibióticos (eritromicina, fluoroquinolonas, penicilinas, nitrofurantoína), la griseofulvina y la teofilina.

Finalmente, también se debe considerar el uso de suplementos dietéticos y plantas medicinales, cada vez más extendido entre la población adulta y pediátrica. Se pueden producir interacciones tanto de tipo farmacocinético como de tipo farmacodinámico entre algunos de los suplementos y el fármaco, las cuales pueden comprometer la eficacia del fármaco o provocar problemas de potenciación de la respuesta terapéutica. Por este motivo, es importante saber si el paciente está tomando algún suplemento o alguna planta medicinal.

■ INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES EN EL EMBARAZO

Tanto el embarazo como la lactancia son dos situaciones fisiológicas donde deben tenerse en cuenta las potenciales interacciones entre fármacos y nutrientes por el riesgo que suponen para el desarrollo del feto y del lactante, respec-

tivamente. En el caso del embarazo, el riesgo es más elevado y deben considerarse dos factores:

- **Riesgo de teratogénesis:** los fármacos pueden llegar al embrión o al feto, lo que supone un riesgo de sufrir defectos congénitos.
- **Alteración del estado nutricional:** el embarazo es una situación de requerimientos nutricionales elevados y la alteración de los niveles corporales de nutrientes pueden comprometer el desarrollo fetal y/o la salud de la madre.

Riesgo de teratogénesis

El término teratogénesis proviene del griego *theratos* que significa monstruo. Inicialmente se utilizó este término para referirse únicamente a malformaciones anatómicas macroscópicas, pero actualmente los conceptos de este término se han expandido para incluir anomalías del desarrollo más sutiles como: infertilidad, muerte intrauterina, retraso del desarrollo intrauterino, alteraciones de la conducta y otras deficiencias funcionales. Un teratógeno es cualquier

sustancia química, agente físico o agente infeccioso que actuando durante el período embrionario o fetal es capaz de producir una alteración morfológica o funcional en el período posnatal. Los efectos pueden ser detectados en el momento del parto o más tardíamente.

En este sentido, la FDA (*Food and Drug Administration*) ha clasificado los medicamentos en cinco categorías en función del riesgo potencial de teratogénesis (Tabla 24-1). Es importante tener en cuenta que el uso de medicamentos, antes de la concepción y durante el embarazo debe limitarse a lo que es médicamente necesario y que ante la necesidad de aplicar un tratamiento farmacológico se debe escoger el fármaco más seguro y en caso de tener que utilizar un fármaco con riesgo potencial se debe sopesar el beneficio/riesgo que supone para la madre y el feto.

Alteración del estado nutricional

En la mujer embarazada existe mayor riesgo de interacciones fármaco-nutriente debido a las

TABLA 24-1. Categorías de riesgo teratogénico según la FDA

Categoría	Descripción
A	Estudios controlados realizados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre (y no existe evidencia de riesgo durante trimestres posteriores) y la posibilidad de teratogénesis parece remota
B	Estudios realizados en animales no han mostrado riesgo teratogénico para el feto pero no existen estudios controlados en mujeres embarazadas o cuando los estudios realizados en animales han mostrado un efecto adverso (diferente que un decremento en la fertilidad) que no se ha confirmado en estudios controlados de mujeres embarazadas durante el primer trimestre (y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores)
C	Estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el feto (teratogénicos, embriocidas u otros) y no existen estudios controlados en mujeres o no existen estudios disponibles ni en mujeres ni en animales. Sólo deben administrarse si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto
D	Existe una clara evidencia de teratogenicidad, pero el beneficio de su uso puede ser aceptable a pesar del riesgo (por ejemplo, si el fármaco es necesario en una situación límite o para una enfermedad grave en la que fármacos más seguros son inefectivos o no pueden usarse)
X	Estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales o hay evidencia de riesgo teratogénico basado en la experiencia humana, o ambos, y el riesgo de uso en la mujer embarazada claramente supera un posible beneficio. Contraindicados en mujeres que están o pueden quedarse embarazadas

(Maka DA, Enriquez L, Mascarenhas MR., 2004)

características fisiológicas del embarazo (requerimientos nutricionales elevados; náuseas y vómitos que pueden predisponer a desequilibrios nutricionales; alteraciones en los volúmenes de distribución por los cambios de peso corporal, de agua corporal total y reservas de grasa; disminución de la concentración de proteína plasmática; vaciado gástrico más lento, mayor tiempo de tránsito intestinal y modificaciones en el metabolismo hepático). Teniendo en cuenta que el estado nutricional de la madre condiciona el crecimiento y desarrollo fetal, las interacciones fármaco-nutriente que alteran los niveles de nutrientes o su utilización pueden tener un impacto clínico de largo alcance.

Ante la necesidad de administrar un fármaco con interacciones descritas sobre un nutriente, se debe valorar si es necesario suplementar la dieta, si es posible hacerlo sin comprometer la respuesta terapéutica o si está justificado el uso de otro fármaco alternativo.

Deben vigilarse especialmente aquellos fármacos que tengan descritas interacciones con el ácido fólico, por la asociación entre niveles bajos de ácido fólico y alteraciones del tubo neural, abortos espontáneos, partos prematuros y neonatos de bajo peso. Además, recientemente las deficiencias de ácido fólico se han asociado a desprendimiento de placenta y preeclampsia. Las principales interacciones con el ácido fólico se producen con los fármacos usados en el tratamiento de la epilepsia (fenitoína).

Otro nutriente que debe tenerse en consideración por las repercusiones en la salud de la madre y del feto es el hierro. El déficit de hierro provoca anemia en la madre, lo cual puede poner en riesgo a la madre durante el parto y comprometer su posterior recuperación; además niveles bajos de hierro en el primer trimestre se asocian a neonatos de bajo peso. Puesto que es importante mantener las reservas de hierro corporales durante el embarazo deben vigilarse de cerca las posibles interacciones entre fármacos y hierro (por ejemplo, los antiácidos que disminuyen la absorción de hierro). Sin embargo, se debe evitar la suplementación agresiva con hierro ya que existe el riesgo de sobrecarga de hierro con aumento de los niveles de ferritina, los

cuales se han asociado a un riesgo incrementado de parto prematuro y asfixia neonatal.

Durante el embarazo se pueden producir determinadas condiciones que requieran de tratamiento farmacológico como, por ejemplo, hipertensión, diabetes, náuseas y vómitos, dispepsia y reflujo gastroesofágico, estreñimiento e infecciones urinarias simples. En todas estas situaciones los tratamientos farmacológicos deben ser considerados, tanto desde el punto de vista de la categoría de seguridad como de las interacciones con nutrientes sobre todo por las repercusiones del tratamiento sobre los niveles de nutrientes.

■ INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES DURANTE LA LACTANCIA MATERNA

En el caso de la lactancia las interacciones se deben valorar teniendo en cuenta las repercusiones que puede tener el tratamiento farmacológico sobre la salud y desarrollo del lactante debido a la presencia del fármaco en la leche materna. En la lactancia, el riesgo para el bebé es menor que en el caso del embarazo y en la mayoría de casos la madre puede seguir un tratamiento farmacológico sin que suponga ningún daño para el lactante. Teniendo en cuenta que la lactancia materna es importante tanto para el bienestar de la madre como el del bebé, los profesionales de la salud deben ser conscientes de que son muy pocos los fármacos que pueden plantear problemas para el bebé durante la lactancia materna.

Uno de los factores principales que determina la concentración de fármaco en la leche es su concentración plasmática y muy especialmente la fracción de fármaco libre (no unido a proteínas). Puesto que la mayoría de fármacos alcanzan la leche materna por procesos de difusión simple a través de membranas, también son importantes otras características del fármaco como por ejemplo el tamaño, la liposolubilidad y el grado de ionización en la sangre y en la leche. Las moléculas que pueden cruzar las membranas son aquellas que no tienen carga, así

pues, los ácidos débiles que en general están más ionizados, pasarán en menor proporción que las bases débiles, pero debido a que el pH de la leche es en general más ácido que el de la sangre, las bases débiles pueden verse atrapadas y, por tanto, concentrarse en la leche. También se debe tener en cuenta que la leche contiene más lípidos que el plasma, por tanto las moléculas pequeñas más liposolubles y poco ligadas a proteínas son las que difunden más fácilmente y las que encontraremos en mayor proporción en la leche materna. Otro factor a considerar es la semivida del fármaco puesto que en los lactantes las capacidades metabólicas y renales están disminuidas. Los fármacos de semivida larga mantienen concentraciones elevadas en sangre durante mucho tiempo, por lo que si cruzan fácilmente membranas también se mantendrán a concentraciones elevadas en la leche y una vez absorbida la leche por el lactante, la eliminación será lenta y pueden acumularse. Por ello, este tipo de fármacos, como por ejemplo el piroxicam, así como los medicamentos de liberación sostenida están desaconsejados durante la lactancia materna. Por el contrario, los fármacos de semivida corta (por ejemplo, el ibuprofeno) pueden ser seguros si se administran adecuadamente procurando que cuando se dé el pecho sea el momento de menor concentración de fármaco en sangre. En general la

lactancia se considera segura si la concentración del medicamento en la leche es inferior al 10% de la dosis terapéutica para el niño o inferior al 0,1% de la dosis maternal.

Igual que en el caso del embarazo se han clasificado los medicamentos en función de los riesgos para el lactante (Tabla 24-2). Como ya se ha comentado, la gran mayoría de fármacos son seguros, sin embargo existen una serie de medicamentos claramente contraindicados en la lactancia materna como son los fármacos citotóxicos y los inmunosupresores ya que pueden interferir el metabolismo celular del bebé y pueden provocar disminución de los neutrófilos e inmunosupresión (ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina, anti-TNF, azatiopirina) o los compuestos radiactivos o las drogas de abuso (cocaína, heroína, marihuana y anfetaminas).

Además de tener en cuenta los posibles efectos secundarios directos en el bebé también se deben tener en cuenta aquellas interacciones que modifican la producción de leche (aumento o disminución). Por ejemplo, fármacos que disminuyen la producción de leche son la pseudoefedrina (descongestivo nasal) o los anticonceptivos orales (progesterona o estrógenos) y que por tanto estarían desaconsejados; por el contrario, fármacos que como efecto secundario provocan aumento de la producción de leche son por ejemplo la metoclopramida y la dom-

Tabla 24-2. Categorías de riesgo durante la lactancia

Categoría	Descripción
L1 Los más seguros	Muy utilizados sin que se hayan descrito efectos secundarios. Estudios controlados: no hay riesgo para el lactante o no pasan a la leche materna
L2 Seguros	Estudios limitados, sin que se hayan observado efectos secundarios No hay riesgo demostrado
L3 Moderadamente seguros	No existen estudios controlados y hay riesgo teórico posible (o riesgo observado mínimo) El tratamiento es aceptable si beneficia a la madre
L4 Potencialmente peligrosos	Riesgo demostrado de efectos secundarios para el lactante pero aceptable, si el tratamiento para la madre es indispensable y no hay alternativa
L5 Medicamentos contraindicados	Los riesgos para el lactante son importantes y están documentados. La madre no debe amamantar al bebé
(Weber, J.-C., Kuhnert, C. 2008)	

peridona ya que son antagonistas de la dopamina y aumentan la producción de prolactina. Puesto que la metoclopramida ha provocado en ocasiones depresión grave en algunos pacientes se prefiere el uso de la domperidona durante la lactancia.

■ INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA

La presencia de más de una patología, la polifarmacia, los cambios fisiológicos propios del envejecimiento y en algunos casos la desnutrición, son factores que incrementan el riesgo de interacciones entre fármacos y nutrientes en la población geriátrica.

La polifarmacia es debida a la presencia de diversas patologías, a la tendencia actual de tratar una única patología con una combinación de diversos fármacos y a la dificultad de coordinación entre los distintos especialistas. Cuanto mayor es el número de fármacos prescrito, mayor es el riesgo de interacciones entre fármacos y también de interacciones entre fármacos y nutrientes.

Los cambios fisiológicos que se producen con el envejecimiento y que progresivamente con la edad conducen a una menor funcionalidad de los tejidos y órganos son otro factor importante que predispone a la población geriátrica a sufrir interacciones. Estos cambios conllevan alteraciones en la farmacocinética y en ocasiones provocan una menor tolerancia a determinados medicamentos, todo esto obligará a ajustar las dosis y a seleccionar los fármacos con mayor tolerancia para evitar toxicidad y asegurar el efecto terapéutico adecuado.

Finalmente, estados nutricionales deficientes, desnutrición proteico-energética o estados carenciales de algunos nutrientes (vitaminas y minerales), pueden interferir en el tratamiento farmacológico o pueden verse agravados como consecuencia del tratamiento farmacológico.

Por lo que respecta a los cambios fisiológicos que se producen y que pueden afectar al tratamiento farmacológico y/o al estado nutri-

cional podemos destacar los cambios que tienen lugar en el sistema gastrointestinal y que dificultan una alimentación adecuada y también la toma de medicamentos por vía oral. Concretamente, en los ancianos son frecuentes las úlceras orales, agravadas en muchos casos por los fármacos (fenitoína, corticoesteroides, inmunosupresores y algunos antibióticos), una dentición pobre y la xerostomía (acentuada por fármacos con efectos anticolinérgicos (antihistamínicos, descongestivos, antipsicóticos, algunos antidepresivos, entre otros).

Cambios en la farmacocinética y en la farmacodinamia

En cuanto a la farmacocinética, los cambios fisiológicos producidos en el envejecimiento repercuten en las distintas etapas de la farmacocinética de forma que se ha observado que en el caso de fármacos con margen terapéutico estrecho es necesario reajustar la dosis. Analizando las distintas etapas se observa que la absorción no se ve afectada de forma significativa, en cambio la distribución sí, ya que se producen cambios en la composición corporal (aumento del tejido adiposo, disminución de la masa magra corporal y del agua corporal total) que afectan a los compartimentos hidrosoluble y liposoluble. En general, el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles como por ejemplo la digoxina, la cimetidina y el litio disminuye porque el agua corporal total ha disminuido y por tanto existirá riesgo de toxicidad. En el caso de los fármacos liposolubles ocurre lo contrario, aumenta su volumen de distribución y por tanto las concentraciones son inferiores, sin embargo se alarga la vida media del fármaco puesto que se eliminan muy lentamente del tejido adiposo (por ejemplo, diazepam, clordiazepóxido). También se observa una disminución de la albúmina plasmática, lo que afectará a aquellos fármacos que se unen en gran proporción a ella (> 90%) como, por ejemplo, warfarina, valproato y fenitoína y naproxeno. Son además fármacos susceptibles de competir con otros fármacos por la unión a proteínas (interacción fármaco-fármaco).

Por lo que respecta al metabolismo, no está disminuido para todos los fármacos aunque se observe disminución de la masa hepática y del flujo sanguíneo hepático, ya que no todos se metabolizan por los mismos sistemas enzimáticos. De forma general, las reacciones de Fase I suelen estar disminuidas, mientras que las de Fase II no suelen estarlo. Los fármacos para los cuales se observará menor metabolismo serán aquellos que se metabolizan por reacciones de Fase I. Por ejemplo, algunas benzodiazepinas (diazepam) se metabolizan por reacciones de Fase I y tienden a acumularse, mientras que otras benzodiazepinas (lorazepam, oxazepam y temazepam) son metabolizadas a través de reacciones de Fase II y se eliminan bien. En la población geriátrica el metabolismo en el enterocito está disminuido y por tanto se produce un aumento en la biodisponibilidad de aquellos fármacos que sufren mucho efecto de primer paso. Así pues, deberá vigilarse el riesgo de toxicidad en el caso de fármacos con margen terapéutico estrecho y con importante efecto de primer paso (fentanil, propranolol y verapamilo). En cuanto a la excreción debe tenerse en cuenta que la eliminación renal está disminuida y por tanto la eliminación de fármacos será menor, por lo que se alarga la semivida con el consecuente riesgo de toxicidad por acumulación de fármaco (alopurinol, gabapentina, digoxina, amantadina y pramipexol). Finalmente, es importante tener en cuenta que a nivel de la farmacodinamia, la gente mayor parece ser que muestra respuestas superiores a determinados fármacos como son las benzodiazepinas, los opiáceos y la warfarina, pero todavía hay pocos estudios comparativos entre ancianos y adultos para poderlo afirmar categóricamente.

Estado nutricional e interacciones

En cuanto al estado nutricional es fundamental poder realizar una valoración adecuada para poder aplicar medidas correctoras de la desnutrición y con ello prevenir la morbilidad (elevado riesgo de infecciones, úlceras de presión, baja cicatrización, debilidad, caídas, osteopenia,

degeneración macular, metabolismo de los fármacos alterado y déficit cognitivo) y la mortalidad. Se debe tener en cuenta que un estado nutricional alterado puede condicionar la respuesta terapéutica de determinados fármacos, comprometiendo el tratamiento farmacológico, y que algunos fármacos interaccionan con nutrientes y repercuten negativamente sobre el estado nutricional.

Desgraciadamente, las tasas de desnutrición proteico-calórica en los ancianos son muy elevadas, por ejemplo en los ancianos que viven en sus propias casas la tasa se sitúa aproximadamente en el 15-25% y entre los institucionalizados se sitúa entre el 65% (agudos) y el 85% (larga estancia). Otro aspecto a considerar son las deficiencias de micronutrientes, como por ejemplo las deficiencias de vitaminas B₆, B₁₂, B₉ y C y las de minerales como Ca, Mg y Zn, que por desgracia son habituales entre los ancianos ya sea por baja ingesta o por baja absorción.

Existen distintos factores que predisponen a las personas mayores a sufrir desnutrición, entre ellos los tratamientos farmacológicos. Son numerosos los fármacos que pueden afectar a la desnutrición ya sea porque provocan una menor ingesta de alimentos por distintos mecanismos (disfagia, náuseas, alteración del vaciado gástrico, alteración del sabor, somnolencia, depresión, xerostomía) o porque incrementan las pérdidas de nutrientes (diarrea, vómitos, malabsorción, hipermetabolismo, incremento de la diuresis). Como consecuencia de estas interacciones se pueden producir desnutriciones proteico-energéticas fácilmente identificables con una exploración física y una valoración del estado nutricional simple (peso y talla); o se pueden producir carencias subclínicas de nutrientes que pueden pasar inadvertidas porque los signos en muchos casos son inespecíficos y pueden ser atribuidos erróneamente a la enfermedad que están sufriendo o simplemente al proceso del envejecimiento. Además, las deficiencias nutricionales pueden tardar de meses a años en desarrollarse en pacientes previamente bien nutridos, lo cual dificulta aún más la identificación de la interacción.

Interacciones alimentos-medicamentos

Un factor que a menudo dificulta evitar las interacciones entre alimentos y fármacos en la población geriátrica es el hecho de que, con la finalidad de conseguir el máximo seguimiento del tratamiento farmacológico, se pauta la toma de medicamentos con las comidas, habitualmente con el desayuno y la cena. Incluso, a veces, con la finalidad de mejorar el estado nutricional del paciente se recomienda tomar la

medicación con zumos o con soluciones orales en lugar de agua.

Finalmente, otro factor importante es la toma de medicamentos sin prescripción médica (automedicación), de suplementos dietéticos o de plantas medicinales ya que pueden interferir con los fármacos.

En la tabla 24-3 se muestran algunas de las interacciones más significativas en la población geriátrica y los mecanismos propuestos.

TABLA 24-3. Interacciones más significativas en la población geriátrica

Fármaco o situación	Mecanismo y consideraciones en la población geriátrica
Fármacos metabolizados por la isoenzima CYP3A4 y zumo de pomelo, desnutrición o envejecimiento	Algunos componentes del zumo de pomelo inhiben el CYP3A4 intestinal. Habrá menor efecto de primer paso La desnutrición proteicoenergética y el envejecimiento reducen la actividad enzimática del CYP3A4 intestinal
Fármacos antiepilépticos	Crean situaciones de deficiencia marginal de nutrientes, especialmente en ancianos. Atención a la vitamina D y a la vitamina K ya que estos fármacos incrementan el catabolismo de ambas vitaminas
Warfarina	Diversos estudios parecen indicar que la población geriátrica es más sensible a los efectos de la warfarina que los más jóvenes
Inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H ₂ y metformina	Disminuyen la absorción de la vitamina B ₁₂ , así pues su uso continuado podría provocar deficiencia de B ₁₂ La población geriátrica tiene mayor riesgo de deficiencia debido a los cambios fisiológicos en el sistema digestivo
Secuestradores de ácidos biliares y aceites minerales	Pueden disminuir la absorción de vitaminas liposolubles
Diuréticos	Los ancianos son muy propensos a sufrir alteraciones en el equilibrio electrolítico debido cambios en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en la secreción de hormona antidiurética y a la menor sensación de sed
Levotiroxina	La absorción de levotiroxina se ve disminuida por la presencia de dietas ricas en fibra, calcio o hierro. Los antiácidos también disminuyen su absorción
Bisfosfonatos	Fármacos de biodisponibilidad oral muy baja. La presencia de alimentos la disminuye aún más (40-60%). Son irritantes del sistema gastrointestinal y pueden conducir a esofagitis y/o disfagia si se administran incorrectamente. Necesitan de instrucciones muy específicas para una administración correcta
Fármacos que provocan pérdida de peso por distintos mecanismos	Disfagia (alendronato, anticolinérgicos, antineoplásicos) Alteración del sabor y el olor (albuterol, alopurinol, amiloride, inhibidores del ECA, etc.) Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia (anestésicos, antibióticos, cimetidina, colchicina, amantadina, metformina, digoxina, etc.) Xerostomía (antihistamínicos, antidepresivos, anticolinérgicos) Malabsorción (colestiramina, colchicina, laxantes, etc.) Hipermetabolismo (pseudoefedrina, teofilina, tiroxina) Depresión (antiepilépticos, barbitúricos, benzodiazepinas) y/o somnolencia (antihistamínicos, antieméticos, antipsicóticos)

■ INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Los fármacos antirretrovirales son utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) con la finalidad de reducir la concentración del virus en el cuerpo de una persona, evitar la destrucción del sistema inmunitario y por tanto evitar la evolución hacia una depresión del sistema inmune conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Habitualmente, el tratamiento farmacológico consiste en la combinación de distintos fármacos de dos de los grupos de fármacos antirretrovirales. Los tres grupos de antirretrovirales son: los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN), los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) y los inhibidores de la proteasa (IP).

Este tratamiento farmacológico reduce la morbilidad y la mortalidad pero presenta muchos efectos secundarios e interacciones debido a las características metabólicas y farmacocinéticas de estos fármacos.

Todos los antirretrovirales son fármacos con un margen terapéutico muy estrecho, por lo que las interacciones que aumentan la biodisponibilidad pueden conducir a toxicidad, y las que la disminuyen pueden causar ineficacia terapéutica. El tratamiento farmacológico consigue disminuir los niveles de virus pero no consigue erradicarlo y por tanto es fundamental asegurar la eficacia terapéutica y la continuidad del tratamiento farmacológico. Por sus características metabólicas interaccionan con muchos otros fármacos que el paciente infectado por el VIH utilizará para tratar los efectos secundarios de los antirretrovirales.

Interacciones farmacocinéticas

En relación a la absorción, la presencia de alimentos en general aumenta la biodisponibilidad oral y disminuye la variabilidad farmacocinética, especialmente de los inhibidores de la proteasa (saquinavir, atazanavir y darunavir), por

tanto se recomienda tomarlos con las comidas. En cambio, en el caso de los ITINN como el efavirenz se recomienda tomarlos sin alimentos para evitar los efectos secundarios de una elevada exposición al fármaco.

Las interacciones farmacocinéticas más significativas son en relación al metabolismo, ya que la mayoría de los IP y de los ITINN son metabolizados a través del CYP3A4 y además son moduladores de la actividad de esta isoenzima. Puesto que muchos otros fármacos se metabolizan a través de esta isoenzima la administración de fármacos antirretrovirales supondrá un riesgo muy elevado de interacciones fármaco-fármaco. Este es el caso de la mayoría de estatinas utilizadas en el tratamiento de las hiperlipidemias, cuando se administran con IP que son inhibidores del CYP3A4 existe riesgo de miopatía por incremento de la concentración plasmática de estatinas.

Otra interacción significativa es a nivel de la glucoproteína P (P-gp) transportador presente en las células intestinales implicado en la eliminación de algunos fármacos durante la absorción intestinal. La mayoría de los IP también inhiben a la glucoproteína P, por lo que aumentará la biodisponibilidad de los fármacos, con riesgo de toxicidad. Finalmente, algunos antirretrovirales inducen la glucuronidación, por lo que aumentan la eliminación de los fármacos metabolizados por esta vía (etinilestradiol y lamotrigina) con el posible riesgo de ineficacia terapéutica.

En cuanto a la eliminación renal, las interacciones que se producen están relacionadas con competición por los sistemas secretores de aniones y cationes orgánicos. La modulación de la P-gp puede potencialmente alterar la eliminación renal, ya que este transportador también se localiza a nivel renal y está implicado en la eliminación de algunos fármacos.

Interacciones fármaco-nutriente: efecto sobre el estado nutricional

La terapia antirretroviral tiene muchos efectos secundarios, algunos de éstos repercuten en la ingesta alimentaria ya que afectan al sistema

gastrointestinal (náuseas, diarreas, úlceras orales, pérdida del sentido del gusto, pérdida del apetito, pérdida de sensación en la boca) y por tanto pueden comprometer el estado nutricional del paciente. Además estos fármacos tienen otros efectos secundarios más graves como son: hepatotoxicidad con esteatosis y pérdida funcional que puede llevar a acidosis láctica grave, hiperglicemia, hiperlipidemia y lipodistrofia. También puede observarse afectación del tejido óseo con complicaciones como osteonecrosis, osteopenia y osteoporosis. La lipodistrofia que se presenta en los infectados por VIH se asocia a resistencia a la insulina de modo que aparecen además las complicaciones metabólicas habituales (intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL) que aumentarán el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Ante esta situación y teniendo en cuenta que la supresión del tratamiento farmacológico supondría la destrucción del sistema inmunitario y con ello la aparición del SIDA caracterizado por la presencia de infecciones oportunistas que podrían conducir a la muerte, se debe intentar paliar los efectos adversos del tratamiento con medidas dietéticas y, si no es posible, utilizar fármacos para tratar las complicaciones derivadas de los antirretrovirales.

■ INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES EN EL ENFERMO ONCOLÓGICO

En el caso del enfermo oncológico se debe tener en cuenta que tanto la enfermedad en sí como los tratamientos farmacológicos utilizados tienen impactos negativos en el estado nutricional del paciente y que uno de los factores más importantes en la respuesta al tratamiento es la condición general en el momento de la detección del cáncer, es decir el estado nutricional.

En las fases más avanzadas de la enfermedad se presenta la **caquexia**, caracterizada por una pérdida involuntaria de masa magra o de masa celular con una clínica típica de desgaste tisular, atrofia del músculo esquelético, ano-

rexia, anergia, fatiga, anemia, hipoalbuminemia y debilidad. Aunque a menudo la caquexia se presenta en las fases muy avanzadas del crecimiento tumoral también a veces se observa en fases iniciales del crecimiento tumoral. Está relacionada con el tipo de tumor y también con la respuesta del huésped aunque la etiología exacta se desconoce.

En cuanto a las interacciones que se presentan en el enfermo oncológico se debe tener en cuenta que los agentes quimioterápicos presentan muchos efectos secundarios que repercuten negativamente en el estado nutricional del paciente a través de una serie de mecanismos directos e indirectos como: náuseas, vómitos, mucositis, disfunción gastrointestinal y aversiones alimentarias. Estos efectos a veces se pueden producir en una persona que presenta caquexia por el tumor o que se ha sometido previamente a un tratamiento con radioterapia y por tanto con un estado nutricional deficiente. Afortunadamente los efectos secundarios de la quimioterapia duran relativamente poco, pero los tratamientos repetidos cada 2-4 semanas no permiten que el enfermo se recupere totalmente. La pérdida de peso en pacientes con cáncer puede ser de importancia pronóstica, de hecho el pronóstico de supervivencia es menor en aquéllos que presentan pérdida de peso que en los que no.

También se deben considerar nuevas terapias que suponen privar al tumor de determinados nutrientes como una medida de frenar la evolución de dicho tumor o acelerar su degeneración y que suponen una interacción clara fármaco-nutriente. Por ejemplo, el uso de tetramolibdato como secuestrador de Cu como una potente estrategia antiangiogénica en los tumores malignos en enfermos con cáncer avanzado. O por ejemplo el uso combinado del 5-Fluorouracilo y una dieta restrictiva en metionina como sistema para potenciar el efecto del fármaco.

Finalmente, dado que se abren nuevas posibilidades de tratamiento farmacológico y que hay pocos estudios publicados en relación a interacciones, se hace necesaria la investigación en áreas como, por ejemplo, el impacto del tra-

tamiento farmacológico en la población pediátrica y geriátrica, el impacto de la suplementación nutricional (vitaminas o minerales) sobre la eficacia y toxicidad del tratamiento, interacciones en las nuevas terapias restrictivas en nutrientes (L-metionina, cobre), el efecto de los tratamientos (quimioterapia, radioterapia o resecciones del tracto gastrointestinal) sobre los niveles de micronutrientes.

■ INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES EN TRASPLANTES DE ÓRGANOS

Después de un trasplante de órgano habitualmente se aplica un tratamiento farmacológico consistente en una combinación de fármacos inmunosupresores con la finalidad de evitar el rechazo del órgano trasplantado. Entre los fármacos inmunosupresores encontramos: corticosteroides (prednisona, metilprednisolona), agentes antiproliferativos (azatioprina, micofenolato, mofetil), anticuerpos monoclonales (basiliximab) o policlonales (globulina antitimocito), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) y derivados de la rapamicina (sirolimus). Todos estos fármacos presentan efectos secundarios, siendo los más comunes: alteraciones del sistema gastrointestinal (náuseas, vómitos, anorexia y diarrea), hiperlipidemia, hipertensión, alteraciones de los balances electrolíticos (hiperpotasemia e hipomagnesemia), osteoporosis y en ocasiones obesidad. Estos efectos secundarios a veces requieren de tratamiento farmacológico de modo que estos pacientes presentan elevado riesgo de interacciones entre fármacos y entre fármacos y nutrientes.

No todos los fármacos presentan los mismos efectos secundarios y el riesgo de desarrollar una alteración u otra está relacionado con el

órgano trasplantado y con el tratamiento seguido. Por ejemplo, la hiperlipidemia es un efecto secundario de fármacos como la ciclosporina, los corticosteroides y el sirolimus ya que estos fármacos alteran el metabolismo de las lipoproteínas; la hiperhomocistinemia también se presenta en los pacientes trasplantados y se asocia, igual que la hipercolesterolemia, a riesgo cardiovascular. La ciclosporina también tiene efectos negativos sobre el equilibrio electrolítico, por ejemplo, provoca pérdidas renales importantes de magnesio que causan una hipomagnesemia que si no es corregida puede tener graves consecuencias para la salud (convulsiones, tetania franca, broncoespasmo, arritmias ventriculares, fibrilación atrial, e incremento del riesgo de toxicidad cerebral de la ciclosporina). Además, de forma indirecta, la hipomagnesemia puede afectar al metabolismo óseo a través de alterar la funcionalidad de la glándula paratiroides y por tanto la activación de la vitamina D y el metabolismo del calcio y contribuir a la osteoporosis.

Por lo que respecta a las interacciones alimentos-medicamentos destacar que la co-administración de suplementos dietéticos o de algunos alimentos puede afectar dramáticamente la absorción de estos fármacos. Por ejemplo, la absorción de la ciclosporina aumenta de forma significativa si se administra con una forma hidrosoluble de la vitamina E, probablemente por inhibición de la glucoproteína P, proteína presente en el enterocito implicada en la eliminación de estos fármacos. El zumo de pomelo aumenta significativamente la biodisponibilidad de la ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus a través de la inhibición del CYP3A4, isoforma responsable del efecto de primer paso que sufren estos fármacos. Debido a que estos fármacos presentan márgenes terapéuticos estrechos, se trata de una interacción con graves consecuencias.



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

El dietista tendrá que tener en cuenta que:

- La vitamina B_{12} sólo está presente en alimentos de origen animal. El déficit de esta vitamina además de provocar anemia megaloblástica provoca lesiones neurológicas. Sobre todo debe vigilar que el déficit de B_{12} no quede enmascarado por la complementación de la dieta con B_9 . Especialmente importante en niños por las necesidades nutricionales y también en ancianos porque son más propensos por los cambios fisiológicos.
- Los suplementos dietéticos y plantas medicinales que pueden interaccionar con algunos fármacos (por ejemplo: la hierba de San Juan, inductora de la P-gp y del CYP3A4 puede disminuir la biodisponibilidad de fármacos como la teofilina, la ciclosporina, la warfarina o el indinavir; los preparados de ginseng pueden afectar las concentraciones plasmáticas de fármacos como: digoxina, warfarina y fenelzina).
- Tener presente aquellos nutrientes que son críticos para el desarrollo adecuado del feto y para la salud de la madre y valorar la posibilidad de una interacción fármaco-nutriente. Ante una situación de interacción se debe valorar aumentar el aporte del nutriente afectado a través de los alimentos o suplementar la dieta con el nutriente afectado, siempre que no se comprometa la eficacia terapéutica. En caso de no poder enriquecer la dieta, los niveles corporales del nutriente deben ser monitorizados.
- El etanol va directamente a la sangre y a la leche y tiene efectos negativos sobre el lactante. Sin embargo, una bebida alcohólica tomada con el estómago lleno o tomada muy lentamente no supone un problema ya que la concentración de etanol en sangre aumenta muy poco.
- La cafeína es un estimulante y pasa a la leche en pequeñas cantidades, sin embargo el lactante la elimina muy lentamente y por tanto se puede acumular. La cafeína puede provocar irritabilidad en el bebé y dificultar su descanso. De todas formas, la toma moderada de cafeína (300 mg/día) no suele ser un problema para el bebé, especialmente cuando el lactante tiene más de dos meses.
- En la población geriátrica, donde es habitual la polifarmacia es fundamental la recogida de información detallada sobre la dieta (historia dietética) y sobre los fármacos (historial farmacológico) con la finalidad de valorar las posibles interacciones fármaco-nutriente y poder aplicar las medidas adecuadas para tratar de evitarlas y, en los casos en que no sea posible, poder paliar los efectos negativos del fármaco sobre el estado nutricional.
- El paciente infectado por el VIH tiene complicaciones debidas al tratamiento farmacológico y al avance de la enfermedad. El dietista deberá hacer las recomendaciones alimentarias adecuadas para la patología asociada que aparezca en cada caso y para mejorar el estado nutricional del paciente.
- Los fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH presentan muchas interacciones farmacológicas a nivel de inhibir el metabolismo intestinal de muchos fármacos (efecto similar al del zumo de pomelo) presentándose en ocasiones riesgo de toxicidad.
- El efecto de la ciclosporina sobre los niveles corporales de potasio y de magnesio para orientar a los pacientes que siguen terapia inmunosupresora a seguir dietas bajas en potasio y altas en magnesio o suplementar la dieta con este segundo mineral.
- Las interacciones entre algunos fármacos inmunosupresores y el zumo de pomelo y los suplementos de vitamina E hidrosoluble (succinato de D- α -tocoferil-polietilenglicol-1000) para recomendar a los pacientes en tratamiento con estos fármacos eviten el zumo de pomelo y los suplementos de vitamina E hidrosoluble.

CASO PRÁCTICO

Una mujer de 50 años, trasplantada de riñón está tomando prednisona y ciclosporina como terapia inmunosupresora. En la última analítica le han detectado ligera hipercolesterolemia, hiperpotasemia e hipomagnesemia. Además, la última densitometría muestra menor densidad ósea.

Su médico la remite al dietista para que valore el establecimiento de una dieta para su hipercolesterolemia y posible osteoporosis.

El dietista, al hablar con la paciente, detecta que ésta no tiene información sobre las posibles interacciones entre su tratamiento farmacológico y los alimentos, ni sobre las interacciones entre el tratamiento farmacológico y micronutrientes.

¿Qué información puede dar el dietista al paciente?

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. Una persona en tratamiento con antirretrovirales puede presentar:

- ☐ a Lipodistrofia con resistencia a la insulina.
- ☐ b Hiperlipidemia.
- ☐ c Osteopenia.
- ☐ d Todas son ciertas.

2. En relación a la lactancia materna y los tratamientos farmacológicos es cierto que:

- ☐ a La mujer debe dejar de amamantar de inmediato independientemente del fármaco prescrito.
- ☐ b Dentro del mismo grupo farmacológico se debe prescribir el fármaco con menor tamaño y mayor liposolubilidad.
- ☐ c Son más seguros los fármacos con semividas cortas y poco liposolubles.
- ☐ d Todas son incorrectas.

3. En relación a la población geriátrica es cierto que:

- ☐ a Existe menor riesgo de interacciones debido a la polifarmacia.
- ☐ b Es necesario tener en cuenta las interacciones fármacos-nutrientes ya que las carencias de micronutrientes son frecuentes entre los ancianos.
- ☐ c Los cambios en la composición corporal de los ancianos podrían obligar a

disminuir la dosis de un fármaco liposoluble porque disminuye su volumen de distribución.

- ☐ d El metabolismo de los fármacos, especialmente las reacciones de Fase II están disminuidas.

4. En relación al tratamiento farmacológico del cáncer:

- ☐ a Uno de los factores más importantes en la respuesta al tratamiento es la condición general en el momento de la detección del cáncer.
- ☐ b Algunas terapias consisten en privar al tumor de nutrientes para frenar su avance.
- ☐ c Los tratamientos farmacológicos siempre tienen repercusiones negativas para el estado nutricional.
- ☐ d Todas son ciertas.

5. En relación al tratamiento de la infección por el VIH:

- ☐ a Los fármacos antirretrovirales consiguen destruir completamente el virus.
- ☐ b Los antirretrovirales del tipo "inhibidores de la proteasa" no presentan ningún tipo de interacciones.
- ☐ c Los antirretrovirales tienen efectos secundarios, entre ellos la hiperlipidemia.
- ☐ d Ninguna es correcta.

BIBLIOGRAFÍA

- Akamine D, Filho M, Peres C. Drug-nutrient interactions in elderly people. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10 (3): 304.
- Ball S, Kertesz D, Moyer-Mileur L. Dietary supplement use is prevalent among children with a chronic illness. *J Am Diet Assoc* 2005; 105 (1): 78.
- Bendich A, Zilberboim R. Drug-nutrient interactions and immune function. En: Boullata JL, Armenti VT (eds.). *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2004; pp. 441.
- Canada TW. Drug-nutrient interactions in patients with cancer. En: Boullata JL, Armenti VT (eds.). *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2004; p. 413.
- Chan LN. Drug-nutrient interactions in transplant recipients. *JPEN, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2001; 25 (3): 132.
- Hoover KL, Silkroski M, Schechter L, Worthington P. Drug-nutrient interaction. Considerations in pregnancy and lactation. En: Boullata JL, Armenti VT (eds.). *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2004; p. 345.
- Kampman M. Folate status in women of childbearing age with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75 (1): 52.
- Maka DA, Enriquez L, Mascarenhas MR. Drug-nutrient interactions in infancy and childhood. En: Boullata JL, Armenti VT (eds.). *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2004; p. 331.
- McCabe B. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7 (1): 21.
- Moretti M. Psychotropic drugs in lactation-Motherisk Update 2008. *The Canadian journal of clinical pharmacology* 2009; 16 (1): e49.
- Paci A, Migliaccio P, Orsolini G, Samuelli S. [Interactions between drugs and food in pediatric age]. *La Pediatria medica e chirurgica* 1996; 18 (1): 47.
- Robertson S, Penzak S, Pau A. Drug interactions in the management of HIV infection: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (17): 2947.
- Stensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008; 47 (Suppl 3): iii28.
- Temprano K, Bandlamudi R, Moore T. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35 (2): 112.
- Weber J, Kuhnert C. [Breastfeeding and drug management in connective tissue and rheumatic diseases]. *La Revue de médecine interne* 2008; 29 (12): 1017.
- Weiss MJ, Armenti VT, Hasse JM. Drug-nutrient interactions in transplantation. En: Boullata JL, Armenti VT (eds.). *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. Totowa, NJ: Humana Press, Inc.; 2004; p. 425.
- Yokoi T. Essentials for starting a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sci* 2009; 34 (Suppl 2): SP307.

**Relación
farmacoterapia-estado
nutricional**

SECCIÓN

IV

Capítulo 25. Efecto de los fármacos sobre el estado nutricional

Capítulo 26. Influencia del estado nutricional sobre el efecto de los fármacos

Efecto de los fármacos sobre el estado nutricional

M. P. Redondo del Río

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Identificar la naturaleza de las interacciones entre los medicamentos y los alimentos.
- Reconocer los factores que determinan la aparición de potenciales interacciones entre el tratamiento farmacológico y el dietético o dietoterápico.
- Describir los principales efectos de los distintos fármacos sobre el estado nutricional de los pacientes.
- Evaluar las aplicaciones de una correcta valoración del estado nutricional (VEN) antes de la prescripción y durante el seguimiento del plan terapéutico.

INTRODUCCIÓN

El abordaje terapéutico de múltiples patologías requiere la administración combinada de una determinada pauta dietética y un tratamiento farmacológico asociado. Entre los medicamentos y los alimentos pueden surgir interacciones como consecuencia de compartir rutas y mecanismos comunes de digestión, absorción, distribución, metabolismo y excreción.

En la práctica diaria es importante que el dietista-nutricionista sea capaz de identificar la naturaleza de estas interacciones y la posible repercusión sobre el estado de salud y la actividad normal del paciente. Estos efectos se consideran clínicamente significativos cuando se modifica la acción terapéutica del fármaco y/o cuando éste repercute sobre el estado nutricional

del sujeto. Resulta obvio, entonces, que para optimizar el tratamiento, dietoterápico y farmacológico, es preciso conocer los efectos y las acciones de los medicamentos en relación a los alimentos.

El problema es complejo, ya que hay múltiples factores implicados, pero el tratamiento farmacológico, el tipo de alimentación y las características del paciente son las variables fundamentales que siempre hay que considerar y que, en consecuencia, han de integrarse de forma conjunta en el contexto de la valoración global del estado nutricional (VEN) (Tabla 25-1).

Este capítulo se centra en el estudio de los efectos de los medicamentos sobre el aprovechamiento de los alimentos con el objetivo de identificar y detectar de forma precoz las potenciales interacciones entre fármacos y nutrientes para evitar, o en su caso minimizar, alteraciones en el estado nutricional de los pacientes. Es preciso señalar que, como se expondrá en el siguiente capítulo, a su vez los efectos de los medicamentos dependen del estado nutricional previo del sujeto, por lo que es muy importante que el dietista-nutricionista, junto con el resto de profesionales responsables del tratamiento del paciente, adecúen y equilibren la pauta dietética y farmacológica, evitando los posibles efectos perjudiciales para evitar caer en un círculo vicioso muy difícil de romper.

Hay grupos más susceptibles de sufrir estos efectos tanto en condiciones fisiológicas como en condiciones patológicas, especialmente niños, embarazadas, tercera edad, alcohólicos y enfermos crónicos.



TABLA 25-1. Valoración del estado nutricional: variables a considerar para detectar y prevenir los efectos de los fármacos sobre el estado nutricional

Tratamiento farmacológico	Número y tipos de fármacos administrados: formas farmacéuticas, características de los principios activos Posología Forma de administración Duración del tratamiento
Dieta	Características de la alimentación Distribución de las ingestas a lo largo del día Valor nutritivo Distribución de nutrientes Presencia de componentes no nutritivos en los alimentos
Paciente	Características fisiológicas: edad, sexo, actividad, etc. Características fisiopatológicas con especial atención a procesos que afecten la función gastrointestinal, el sistema hepatobiliar y/o la función renal

■ CLASIFICACIÓN DE LAS INTERACCIONES

Los fármacos pueden afectar al estado nutricional del individuo condicionando distintos grados de malnutrición. Estas interacciones pueden clasificarse en función de criterios muy diversos entre los que destacan la localización, el mecanismo de acción de la interacción, los efectos farmacológicos y nutricionales derivados, el tipo de medicamento, el tipo de nutriente afectado, los síntomas originados y/o los factores de riesgo que puedan presentarse en cada caso.

En general, lo más útil en el quehacer cotidiano del dietista-nutricionista es comenzar por identificar los mecanismos implicados (Tabla 25-2). A partir de esto, el objetivo se centra en reconocer las principales interacciones entre medicamentos (habitualmente utilizados de forma crónica) y nutrientes, clasificando los primeros en función del grupo farmacológico al que pertenecen.

En la práctica, es preciso recordar que las manifestaciones clínicas más comunes (malestar gástrico, náuseas, diarreas, cambios en el peso, etc.), se atribuyen a la enfermedad con más frecuencia que a la existencia de una potencial in-

TABLA 25-2. Mecanismos implicados en la interacción medicamento-alimento

Alteraciones en la ingesta	Cambios en el apetito Alteración en la percepción gustativa u olfativa Molestias gástricas: náuseas, vómitos, retraso del vaciamiento gástrico (efecto "masa" saciante)
Alteración de la función gastrointestinal. Absorción	Efecto directo en la luz intestinal (formación de complejos entre medicamento-nutriente) Lesión por efecto tóxico sobre las células de la mucosa Modificación del pH Cambios en la motilidad: hiperperistaltismo o constipación Inhibición selectiva de la absorción de determinados nutrientes
Metabolismo (especial atención a las vitaminas)	Inducción de los sistemas enzimáticos responsables de la degradación (aumento del catabolismo) Cambio en los requerimientos Antagonismo
Excreción (especial atención a los minerales)	Aumento de las pérdidas Retención de nutrientes

teracción. Por otra parte, en numerosas ocasiones, estos síntomas y signos son efectos secundarios de la medicación, lo que consecuentemente va a condicionar malnutrición, con independencia del estado nutricional previo y del grado de afectación de la enfermedad de base por la que se administra el tratamiento.

En cualquier caso, hay que tener presente que los efectos que puedan aparecer son paciente-específicos, no necesariamente medicamento-específicos y que hay problemas (trastornos cognitivos, alteraciones visuales o dificultades motrices) que interfieren con la ingesta, pero que no implican alteraciones en las funciones digestiva, absorbiva o metabólica. Por todo ello es tan importante individualizar la valoración nutricional en función de las características de cada sujeto.

■ EFECTOS RELACIONADOS CON CAMBIOS EN LA INGESTA

Efectos sobre el apetito

Es relativamente frecuente que algunos fármacos utilizados en psiquiatría provoquen un aumento del apetito. Entre ellos destacan las benzodiazepinas, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) e IMAO. Los pacientes en tratamiento crónico con estos fármacos pueden aumentar de peso de forma significativa, aunque también hay casos en los que se produce el efecto contrario. Es decir, algunos sujetos presentan apatía y falta de interés por la comida, lo que puede condicionar pérdida de peso y riesgo de malnutrición por defecto.

Es necesario, también, realizar el seguimiento nutricional, la monitorización y control de la composición corporal en tratamientos prolongados con antihistamínicos H_1 , antiserotoninérgicos (astemizol, ciproheptadina, pitotifeno), anticonceptivos orales y estrógenos, ya que estos fármacos también pueden producir un aumento del apetito que facilite el desarrollo de obesidad.

En sentido contrario, la anorexia es un efecto difícil de evitar. Básicamente, puede producirse por alteración de los neurotransmisores,

de los péptidos reguladores del hambre-saciedad y a través de señales físicas que incrementan fundamentalmente la saciedad.

Las anfetaminas, algunos antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina) y determinados estimulantes (cafeína, teofilina) actúan induciendo anorexia a nivel central y se han utilizado en el tratamiento de la obesidad. En general, no son recomendables, especialmente las anfetaminas, por los efectos adversos que producen entre los que destacan la dependencia y los problemas cardiovasculares.

Fármacos como el salbutamol y algunos antihistamínicos actúan a nivel periférico disminuyendo la velocidad de vaciado gástrico, lo que se traduce en un aumento de la sensación de saciedad que limita la ingesta de alimentos.

Es preciso recordar que puede aparecer anorexia de forma secundaria como consecuencia de cambios en la sensación del gusto, del olfato, de la presencia de dolor y del malestar derivado de la aparición de náuseas y/o vómitos.

Alteración en la percepción del gusto y/o el olfato

Hay numerosos medicamentos que alteran el sentido del gusto y/o del olfato, provocando pérdida o disminución del mismo (ageusia o hipogeusia respectivamente), aparición de sensaciones desagradables o anormales (disgeusia) o incluso alucinaciones gustativas (pantogeusia). Algunos de ellos se exponen en la tabla 25-3.

En otras ocasiones, los medicamentos, antidepresivos como la imipramina y los antihistamínicos, producen xerostomía (boca seca) o incremento de la salivación (colinérgicos como el betanecol), lo que dificulta la formación y cohesión del bolo alimenticio con las consecuentes dificultades en la deglución, especialmente significativas en ancianos.

Dolor, molestias gástricas, náuseas y/o vómitos

La doxiciclina, el sulfato ferroso potásico o la tetraciclina pueden provocar esofagitis que pro-

TABLA 25-3. Fármacos que alteran la percepción gustativa

Ácido acetilsulfasalílico	Clofibrato	Lidocaína	Oxifedrina
Ácido etacrínico	Carbonato de litio	Laurelsulfato sódico	Penicilamina
Amilocaína	Dinitrofenol	Licomicina	Pentamidina
Anfetaminas	Fenindiona	Meprobamato	Probucol
Anfotericina B	Fenitoína	Metilcina sódica	Tetraciclina
Captoprilo	5-Fluoruracilo	Metiltiouracilo	Tiamazol
Cloremiramina	Griseofulvina	Metronidazol	Zidobudina

duce un intenso dolor al deglutir lo que claramente dificulta la ingesta. En estos casos, si no es posible modificar el tratamiento, es necesario asociar medidas (formas orales líquidas, ingesta simultánea de abundante agua, ...) que disminuyan el tiempo de contacto del medicamento con el esófago para minimizar los efectos y prevenir la malnutrición. Más frecuentes son las molestias gastrointestinales (dolor) de intensidad variable que secundariamente disminuyen el apetito. Este es el caso, por ejemplo, de los antiinflamatorios no esteroideos o de los suplementos orales de hierro.

También son numerosos los fármacos que provocan náuseas o vómitos, en la mayoría de los casos de carácter transitorio, por lo que no repercuten, o lo hacen de forma muy leve, sobre el estado nutricional. Sin embargo, hay medicamentos que inducen vómitos severos permanentes, lo que incide tanto a nivel de la ingesta como de la absorción de nutrientes. En estos casos, cuando no es posible modificar o suspender el tratamiento, se afecta de forma moderada-severa el estado nutricional del paciente. A esta categoría pertenecen quimioterápicos citotóxicos utilizados en oncología (altretamina, carbaplatino, carmustina, cisplatino, ciclosfami-

da, docarbacina, doctomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, esteptozocina, fomustina, idorubicina, ifosfamida, irinotecan, lomustina, mecloretamina, mitoxantrona o pentostatina) y los antirretrovirales empleados en el tratamiento del SIDA, aunque en este caso, se desconoce si el efecto se debe a la enfermedad o al tratamiento.

■ EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN DIGESTIVA

Los medicamentos pueden actuar a distintos niveles alterando la biodisponibilidad de los nutrientes en el tracto gastrointestinal (Tabla 25-4).

Los fármacos que alteran la motilidad, modifican en mayor o menor grado la absorción de nutrientes; así los laxantes, en general, pueden condicionar malabsorción. Los efectos mediados por inhibición enzimática tienden a retardar la absorción, como por ejemplo ocurre con la acarbosa sobre la alfa-glucosidasa intestinal retrasando la absorción de carbohidratos. Los fármacos que afectan a la síntesis de proteínas, el cloranfenicol por ejemplo, modifican la funcio-

TABLA 25-4. Algunos ejemplos de los efectos de los fármacos sobre la función digestiva y la absorción de nutrientes

Fármaco	Nutriente	Mecanismo, interacción, deficiencia
Antiácidos		
Carbonato cálcico	Fósforo	Quelación
Bicarbonato sódico		Alteración del pH
Hidróxido de aluminio	Tiamina	Esteatorrea (carbonato cálcico)
Hidróxido de magnesio	Hierro	
Trisilicato de magnesio	Vitamina A	Inhibición de la absorción de estos nutrientes
	Grasas	
	Folato	

Continúa

TABLA 25-4. Algunos ejemplos de los efectos de los fármacos sobre la función digestiva y la absorción de nutrientes (*Continuación*)

Fármaco	Nutriente	Mecanismo, interacción, deficiencia
Antibióticos		
Penicilinas	Cationes divalentes (hierro, calcio, cinc, magnesio)	Inhibe la síntesis de proteínas de transporte en el enterocito. Inhibe la absorción
Tetraciclina	Grasas Vitamina K	Disminuye la absorción Disminuye biodisponibilidad por efecto sobre la microbiota
Kanamicina	Grasas Vitamina A, D y K Vitamina B ₁₂	Malabsorción
Neomicina	Grasas Vitamina A, D y K Vitamina B ₁₂ Minerales y electrolitos: hierro, calcio, potasio, sodio	Precipitación de sales biliares Interfieren con la formación de micelas Disminuyen la absorción intestinal
Anticonceptivos orales	Folato Calcio	Disminuye la absorción Mejor absorción
Antiinflamatorios		
Fenilbutazona	Folatos	Disminuye la absorción
Antimetabolitos		
5-Fluoruracilo	Proteínas	Disminuye la absorción Alteraciones en la síntesis proteica
Anticonvulsivantes		
Fenobarbital	Minerales: Ca, Mg Folato	Malabsorción
Fensuximida	Ácido fólico Vitamina B ₁₂	Disminuye la absorción Inhibe el transporte
Fenitoína	Minerales: Ca, Mg	Malabsorción
Antihistamínicos H₂		
Cimetidina	Vitamina B ₁₂	Inhibición de la secreción ácida gástrica Malabsorción de B ₁₂
Antimaniacos		
Litio	Minerales y electrolitos: Cu, Na	Malabsorción
Colchicina	Vitamina B ₁₂ Minerales y electrolitos: Ca, Fe, K, Na	Daño directo de la mucosa Malabsorción
Hipocolesterolemiantes		
Colestiramina	Grasas y vitaminas liposolubles (A, D, E, K)	Formación de complejos insolubles
Colestipol	Minerales: Fe	Disminución de la absorción
Hipoglucemiantes		
Metformina Fenformina	Vitamina B ₁₂	Disminuye la absorción
Laxantes	Vitaminas Minerales (cationes)	Malabsorción
Quelantes		
Penicilamina	Minerales: Cu, Fe, fosfato, Na, Zn	Malabsorción

nalidad de los principales sistemas de transporte (de naturaleza péptica) inhibiendo el paso de nutrientes a través de la pared intestinal.

Destacan, entre los efectos más frecuentes y conocidos, las interacciones entre medicamentos y las vitaminas y los minerales, aunque en la mayoría de las ocasiones tienen escasa repercusión sobre el estado nutricional y la situación clínica del paciente. Baste citar algunos ejemplos:

- Algunos antibióticos disminuyen la absorción de micronutrientes, bien por acción quelante, o disminuyendo la disponibilidad de vitaminas al alterar o eliminar en el colon la flora bacteriana que las sintetiza.
- Los hipolipemiantes (tipo colestiramina o colestipol), al impedir la reabsorción de las sales biliares, pueden formar complejos con el hierro, el ácido fólico, la vitamina A y los ácidos grasos esenciales disminuyendo su absorción.
- Los aceites minerales, efecto laxante, actúan a modo de una barrera física reduciendo la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K).
- Tratamientos prolongados con penicilamida asocian malabsorción de cobre, hierro, fosfato, sodio y cinc.

Conviene recordar también que los fármacos que actúan inhibiendo la absorción intestinal van a aumentar la excreción por heces del nutriente o de los nutrientes afectados.

■ EFECTO SOBRE EL METABOLISMO

En este aspecto, también, los posibles mecanismos de acción son múltiples y no siempre bien conocidos. Cabe destacar:

- Los efectos antagonísticos entre las acciones inducidas por los fármacos y el aprovechamiento fisiológico de los nutrientes, como por ejemplo el antagonismo entre los salicilatos y el efecto anticoagulante de la vitamina K. Otro ejemplo sería el de los folatos con antimetabolitos como el metotrexato o la pirimetamina.

- El aumento del catabolismo de los nutrientes, específicamente algunas vitaminas. Los anticonvulsivantes (difenilhidantoina, fenobarbital, etc.) se asocian a carencias subclínicas y/o clínicas de folatos, biotina y vitamina D. Estos fármacos estimulan a nivel hepático el sistema P450, lo que favorece, entre otros hechos, el aumento del catabolismo de la vitamina D. La carencia de vitamina D secundariamente afectaría al metabolismo calcio-fosfórico, con la consecuente repercusión sobre el estado de la masa ósea y el riesgo potencial de osteomalacia y osteoporosis.
- El aumento de los requerimientos, como sucede en el caso de la vitamina B₆ en tratamientos con corticoides o con anticonceptivos orales y el ácido fólico y la vitamina B₁₂ cuando se emplea cloranfenicol. También la isoniazida y la hidralacina condicionan un incremento en los requerimientos de vitamina B₆.
- Especial atención merecen los corticoides. Altas dosis a largo plazo aumentan el metabolismo de la vitamina D, disminuyendo los niveles séricos de 1,25-(OH)₂-D₃ con el riesgo potencial de osteopenia y osteoporosis. Además, los corticoides aumentan los niveles séricos de triglicéridos y colesterol, modificando el perfil lipídico en plasma, lo que asocia riesgo cardiovascular y tienden a aumentar la glucemia relacionando este hecho con la consecuente disminución en la tolerancia a los hidratos de carbono.

■ EFECTOS SOBRE LA EXCRECIÓN

Son muchos los medicamentos que aumentan la excreción urinaria, fundamentalmente de micronutrientes, incrementando las pérdidas de los mismos, lo que condiciona déficits específicos que alteran el estado nutricional del paciente (Tabla 25-5). Resulta evidente que los tratamientos o terapias que produzcan esteatorrea, van a aumentar la excreción fecal de grasa, vitaminas y complejos liposolubles.

TABLA 25-5. Algunos ejemplos de los efectos de los fármacos sobre la excreción urinaria de nutrientes

Fármaco	Nutriente	Mecanismo, interacción, deficiencia
Antibióticos Penicilinas Tetraciclina Gentamicina	Potasio Vitamina C Magnesio Potasio	A altas dosis puede aumentar la excreción urinaria de potasio Aumenta la excreción Aumenta las pérdidas urinarias (hipomagnesemia e hipopotasemia)
Antiinflamatorios Indometacina	Vitamina C	Aumenta la excreción
Barbitúricos	Vitamina C	Aumenta la excreción
Corticoides ...	Zinc Nitrógeno	Aumenta la excreción Balance nitrogenado negativo mediado por un aumento de las pérdidas urinarias
Diuréticos Tiazidas	Sodio Potasio	Aumenta la excreción

■ REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES QUE AFECTAN EL ESTADO NUTRICIONAL

En la práctica clínica se evidencian las consecuencias de los potenciales efectos de los medicamentos sobre el estado nutricional, principalmente, cuando la prescripción no es adecuada, cuando el fármaco (o los fármacos) se emplea en tratamientos crónicos, se utiliza mal o se abusa de él.

El otro factor condicionante es el estado fisiopatológico del sujeto. Es fundamental prevenir o, en su caso identificar, en qué momento el paciente presenta una situación de riesgo para su estado nutricional. En este contexto, resulta evidente la necesidad de realizar valoraciones detalladas del estado nutricional, especialmente cuando de observa:

- Una ingesta habitual desequilibrada e insuficiente.
- Un aumento en los requerimientos nutricionales asociado a estrés metabólico.
- Una alteración en los mecanismos de absorción, metabolismo y excreción derivada de la patología de base o secundaria a malnutrición.

Conviene insistir en que en muchos casos las manifestaciones clínicas de la interacción se atribuyen a la enfermedad ignorando la posibilidad de una interacción. Si no se conocen las interacciones, no se piensa en ellas y por tanto no se corrigen y, ni mucho menos, se previenen. Identificar y reconocer los efectos de los tratamientos farmacológicos sobre el estado nutricional, evitaría el deterioro del paciente y las complicaciones derivadas.

Por todo ello, la valoración del estado nutricional (VEN) es una herramienta de vital importancia antes de prescribir un tratamiento, más aún cuando el medicamento pueda tener un efecto potencial sobre el estado nutritivo, o como se verá en el siguiente capítulo, cuando la terapia se dirija a pacientes con sobrepeso, obesidad o malnutrición energético-proteica. Obvia decir que la VEN es fundamental también en la monitorización y seguimiento nutricional de los pacientes.

Una interacción de los medicamentos sobre el aprovechamiento de los alimentos puede resultar en situaciones de malnutrición por mecanismos diversos. Pueden modificar el apetito, bien como un efecto directo o como un efecto secundario

del fármaco, pueden producir cambios en el gusto y en el olfato, alteraciones a nivel gástrico dificultando la absorción de nutrientes, cambios en la utilización metabólica y/o alteraciones de la excreción de determinados nutrientes provocando una excesiva pérdida o por el contrario provocando retención de nutrientes con la consiguiente toxicidad.

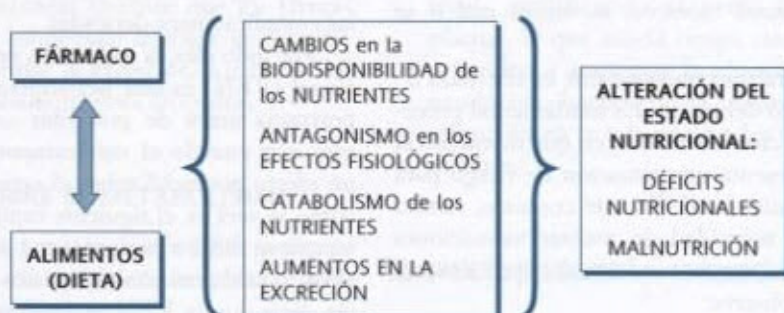
Hay que evitar atribuir las manifestaciones clínicas a la enfermedad de base, aprendiendo a re-

conocer la posibilidad de una interacción. Identificar y reconocer los efectos de los tratamientos farmacológicos sobre el estado nutricional del paciente es la mejor estrategia para prevenir el deterioro nutricional de paciente y las complicaciones de ello derivadas. En este contexto, la valoración del estado nutricional (VEN) es la herramienta fundamental para adecuar y optimizar el abordaje conjunto de la terapia farmacológica y nutricional.



CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

- El estudio de los efectos de los medicamentos sobre el aprovechamiento de los alimentos va a permitir al dietista-nutricionista identificar y detectar de forma precoz las potenciales interacciones entre fármacos y nutrientes para evitar, o en su caso minimizar, alteraciones en el estado nutricional de los pacientes.
- Es importante destacar que el dietista-nutricionista, junto con el resto de profesionales responsables del tratamiento del paciente, ha de adecuar y equilibrar la pauta dietética y el tratamiento farmacológico para evitar los posibles efectos perjudiciales derivados del tratamiento y el riesgo potencial de malnutrición. Con este objetivo, la valoración del estado nutricional (VEN) es la herramienta fundamental.
- Conviene recordar que hay grupos de población más susceptibles de sufrir estos efectos tanto en condiciones fisiológicas como, y especialmente, en condiciones patológicas. Los niños, mujeres embarazadas, ancianos, pacientes alcohólicos, enfermos crónicos, enfermos críticos y sujetos previamente malnutridos (sobrenutrición o malnutrición por defecto) o con soporte nutricional, constituyen los principales grupos de riesgo.
- Cuantos más factores predisponentes (condicionantes fisiológicos, estado nutricional, estado de salud, condicionantes patológicos, etc.) se puedan detectar e identificar aumentarán las posibilidades de prevenir los efectos perjudiciales de la interacción.



- Es preciso prestar especial atención a los medicamentos más comúnmente usados a largo plazo, especialmente aquellos con un restringido índice terapéutico y/o metabolitos activos.

BIBLIOGRAFÍA

Gauthier I, Malone M. Drug-food interactions in hospitalized patients. Methods of prevention. *Drug Safety* 1998; 18: 383-393.

Hamilton C, Bidlack WR. Dietary concerns associated with the use of medications. *J Am Diet As* 1984; 84: 901-914.

- Harris RZ, Jang GR, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (13): 1071-1088.
- Kirk JK. Significant drug-nutrient interactions. *An Farm Phys* 1995; 51: 1175-1182.
- Leibovich ER, Deamer RL, Sanderson LA. Food-drug interactions. Careful drug selection and patient counselling can reduce the risk in older patients. *Geriatrics* 2004; 59 (3): 19-22, 32-33.
- Maka DA, Murphy LK. Drug-nutrient interactions: a review. *Adv Pract Acute Grit Care* 2000; 11 (4): 580-589.
- Martin Conde JA, Mora Fernández C. Interacciones de los fármacos con los alimentos y las hierbas. *JANO* 16-22, 2006; n° 1613: 61-63.
- Mason, P. Drug-Food interactions. Food and medicines. *Pharmaceutical Journal* 2002; 269: 571-573.

- Requejo AM. Interacciones fármaco-nutriente. Una nueva forma de déficit nutricional. *Pediatr Integral* 1995; 1 (3): 201-209.
- Santos CA y Boullata JL. An aproach to evaluating drug-nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (12): 1789-800.
- Shader RI. Foods, genetics, and drug interactions. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 221-222.
- Schmidt LE, Dalhoff K. Food-Drug interactions. *Drugs* 2002; 62 (10): 1481-1502.
- Sorensen JM. Herb-drug, food-drug, nutrient-drug, and drugdrug interactions: Mechanisms involved and medical implications. *J Alternative & Complementary Medicine* 2002; 8: 293-308.
- Thomas JA. Drug-nutrient interactions. *Nutrition Reviews* 1995; 53: 271-282.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Definir la importancia del estado nutricional de un paciente en la evaluación de la farmacoterapia.
- Conocer la influencia del estado nutricional del paciente sobre la respuesta farmacológica, en algunos casos en la farmacocinética, como la absorción y el metabolismo.

1. INTRODUCCIÓN

Las interacciones entre fármacos y nutrientes son el resultado de cambios en farmacocinética, farmacodinamia y farmacología, que a su vez pueden afectar tanto a la absorción de la sustancia farmacológica, como a la velocidad de metabolismo y acción de la misma en la diana terapéutica, generando efectos tanto de potenciación, como de antagonismo. El grado de afectación depende del estado nutricional de la persona, así como del tipo de fármaco y del tipo de nutrientes, pudiendo ser de carácter farmacocinético o farmacodinámico, y en algunos casos, de carácter farmacológico.

2. DETERMINANTES

DE LAS INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES

Las interacciones farmacológicas con nutrientes pueden clasificarse en:

3. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Se refieren a las alteraciones en la farmacocinética de un fármaco que se producen al administrarlo con alimentos, lo que puede afectar tanto a la absorción de la sustancia, como a su metabolismo y excreción. Estas alteraciones pueden ser de carácter farmacocinético o farmacodinámico, y en algunos casos, de carácter farmacológico.

La absorción de un fármaco puede verse afectada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, lo que puede ser tanto de carácter farmacocinético o farmacodinámico, y en algunos casos, de carácter farmacológico.

- La influencia de la dieta, especialmente y notablemente sobre la absorción y velocidad de la droga en circulación.

- La influencia de los medicamentos sobre el metabolismo de nutrientes y el estado nutricional.

Entre ellas destacan las de tipo farmacocinético y farmacodinámico.

- Alteración de la absorción de la sustancia farmacológica, especialmente en el tracto gastrointestinal.
- Alteración del metabolismo de la sustancia farmacológica, especialmente en el hígado.
- Alteración de la excreción de la sustancia farmacológica, especialmente en los riñones.
- Alteración de la farmacodinamia de la sustancia farmacológica, especialmente en el sistema cardiovascular.
- Alteración de la farmacocinética de la sustancia farmacológica, especialmente en el tracto gastrointestinal.

Influencia del estado nutricional sobre el efecto de los fármacos

E. Sánchez Campayo • M. A. Zulet Alzorriz
J. A. Martínez Hernández

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Identificar posibles interacciones entre enfermedad, fármacos y nutrientes.
- Valorar la importancia del estado nutricional de un paciente en la evolución de la enfermedad.
- Conocer la influencia del estado nutricional del paciente sobre la respuesta farmacológica, en algunas situaciones de enfermedad, como la obesidad y la desnutrición.

INTRODUCCIÓN

Las interacciones entre fármacos y nutrientes son el resultado de influencias fisicoquímicas, fisiológicas y fisiopatológicas, cuya significación clínica puede afectar tanto en la modificación de la respuesta farmacológica como a la utilización nutritiva a través de cambios en la disponibilidad, metabolismo y excreción del fármaco o de los nutrientes, respectivamente. El riesgo de interacciones fármacos-nutrientes depende de las características del fármaco, de la dieta y del paciente, y su prevención requiere un adecuado conocimiento de las listas de interacciones y un trabajo conjunto de diferentes profesionales de la salud.

DETERMINANTES DE LAS INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS Y NUTRIENTES

La administración de medicamentos con fines terapéuticos junto con una adecuada alimenta-

ción son elementos esenciales en el tratamiento de patologías diversas. En este contexto, las interacciones fármacos-nutrientes hacen referencia a las influencias mutuas entre la alimentación y las pautas farmacológicas, que afectan tanto al estado nutritivo del individuo como a la disponibilidad, seguridad y efecto terapéutico de los medicamentos. Así, las interacciones entre fármacos y nutrientes consideran aquellos procesos que afectan a la estabilidad o disponibilidad de los componentes de los mismos en el organismo como consecuencia de compartir rutas comunes en su digestión y liberación, absorción, metabolismo y excreción.

La forma de categorizar las interacciones entre fármacos y nutrientes más ampliamente aceptada y divulgada consiste en considerar los dos siguientes aspectos (Tabla 26-1):

- La influencia de la dieta, nutrientes y estado nutritivo sobre la eficacia y seguridad de la respuesta farmacológica.
- La influencia de los medicamentos sobre la utilización de nutrientes y el estado nutritivo.

Otras clasificaciones que se han establecido consideran los siguientes criterios:

- Por la localización de la interacción (estómago, intestino, hepatocito, etc.).
- Por el mecanismo fisicoquímico de la interacción *in vivo* e *in vitro* (adsorción, precipitación, solubilización, oxidación, regulación, etc.).
- Por el grupo farmacológico (antibióticos, tranquilizantes, etc.).
- Por los nutrientes implicados (minerales, vitaminas, proteínas, etc.).

TABLA 26-1. Clasificación de las interacciones fármacos-nutrientes

Factor precipitante	Objeto de interacción	Consecuencias
Alteración del estado nutricional	Fármaco	Fracaso del tratamiento farmacológico
Alimento o componente del alimento	Fármaco	Fracaso del tratamiento farmacológico
Nutriente específico u otro ingrediente de un suplemento nutricional	Fármaco	Fracaso del tratamiento farmacológico
Fármaco	Estado nutricional	Alteración del estado nutricional
Fármaco	Nutriente específico	Alteración del estado del nutricional

- Por la farmacocinética de la interacción (absorción, distribución, metabolismo, excreción).
- Por el grupo de pacientes o población afectados (diabéticos, ancianos, alcohólicos, etc.).
- Por la secuencia temporal de aparición de interacciones (inmediata, horas, días, etc.).
- Por la importancia y transcendencia clínica de la situación (adversa/favorable).
- Por las interacciones farmacodinámicas entre fármacos y determinados componentes nutritivos y no nutritivos de los alimentos (agonistas y antagonistas).

En este sentido, los efectos farmacológicos o secundarios de un determinado principio activo pueden afectar a la ingestión y metabolismo de nutrientes, a sus necesidades nutritivas y al estado nutritivo o grado de salud dependiente de su nutrición, mientras que algunos alimentos o sus componentes (nutrientes y no nutrientes) pueden modificar la acción farmacológica de un fármaco por cambios en su absorción, metabolismo y excreción. Los resultados de estas influencias en la acción y utilización de los fármacos y de los alimentos pueden ser beneficiosos, adversos o inocuos. Por otra parte, algunos nutrientes, particularmente aminoácidos, minerales (Ca, Fe, etc.) han sido empleados a dosis farmacológicas con fines terapéuticos. Finalmente, algunos nutrientes (niacina, vitamina A, etc.) administrados en dosis elevadas han sido utilizados como agentes farmacológicos en muy diversas patologías, así como una serie de preparados acogidos

de forma genérica bajo la denominación de productos dietéticos, mientras que algunos medicamentos pueden ser considerados como fuentes de nutrientes (sales cálcicas, excipientes, etc.). También algunos alimentos pueden tener acciones farmacológicas, que en general son ligeras, pero que pueden complementar el efecto terapéutico de algunos fármacos como es el caso de las cebollas (acción fibrinolítica), regaliz (retención de sodio), especias con salicilatos (analgesia), etc.

Las interacciones entre fármacos y nutrientes vienen condicionadas por una serie de determinantes que dependen de tres tipos de variables: las características del principio activo y la forma farmacéutica, la dieta y el estado nutritivo y la situación fisiopatológica del paciente. Así, dentro de las interacciones que dependen del tipo de tratamiento farmacológico se incluyen las propiedades fisicoquímicas, la formulación, la posología y la actividad farmacológica del medicamento. El valor nutritivo de la dieta y la distribución de nutrientes y otros componentes de los alimentos, la función gastrointestinal, la distribución periódica de las comidas y el modo de administración, también puede afectar las interacciones fármacos-nutrientes. Por último, las características individuales del paciente como la edad, el sexo, la herencia genética, la propia situación personal fisiopatológica del enfermo y su estado nutritivo (obesidad, desnutrición, deficiencias, ...) son facetas que intervienen en las eventuales interacciones entre los alimentos y los medicamentos.

Las poblaciones de riesgo respecto a la aparición de interacciones fármacos-nutrientes in-

cluyen los niños, las mujeres embarazadas, los ancianos, los enfermos crónicos y los alcohólicos, debido a que estos individuos son más susceptibles de sufrir alteraciones en los procesos de absorción, metabolismo y excreción como consecuencia de una singular situación fisiopatológica. Otros aspectos que deben considerarse de riesgo en la emergencia de interacciones fármacos-nutrientes son la duración del tratamiento, el número de fármacos administrados y las patologías que afectan al tracto gastrointestinal, el sistema hepato-biliar y la función renal. El uso de bases de datos, partiendo desde diferentes perspectivas de búsqueda, permite un acceso rápido a las interacciones conocidas y sirven como elemento de diagnóstico y en la formación de los profesionales sanitarios.

■ INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA

La alimentación puede incidir sobre la eficacia, tolerancia, y seguridad de los medicamentos a través de diferentes mecanismos. Así, los alimentos pueden interactuar con los medicamentos a través de cambios en los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos, induciendo modificaciones en la acción farmacológica esperada. Además de las interacciones de nutrientes específicas, las características de la administración y técnica culinaria (volumen, consistencia, etc.), y distribución temporal, junto con el estado nutritivo previo del paciente, influyen sobre la eficacia y seguridad terapéutica.

Influencia de la nutrición en la liberación del fármaco

La ingestión de alimentos condiciona el pH, la motilidad y las secreciones gastrointestinales, que a su vez pueden modificar los procesos de disgregación y solubilidad de los principios activos de una determinada formulación. Otros factores como la forma farmacéutica (sólida o líquida), solubilidad del fármaco, el tamaño de la partícula, la ionización y la formación de

complejos también deben ser considerados al estudiar la influencia de la alimentación sobre la liberación de fármacos administrados por vía oral.

Influencia de la nutrición en la absorción del fármaco

Los alimentos, en general, o ciertos componentes de los mismos, pueden afectar a los procesos de absorción de fármacos a través de interacciones fisicoquímicas o a través de modificaciones en las condiciones fisiopatológicas a nivel gastrointestinal, que aumentan, reducen o retrasan su efecto terapéutico. Así, los alimentos alteran la viscosidad y el pH del medio así como la forma química, la solubilidad y la disociación de los fármacos, todo lo cual incide en su absorción. La ingestión de bebidas conjuntamente con alimentos también influye sobre la absorción a través de cambios en la disolución, osmolaridad, distensión de la pared intestinal y velocidad de tránsito gastrointestinal.

Los cambios fisiológicos ocasionados por los alimentos en el tracto gastrointestinal y que inciden sobre la absorción de fármacos incluyen:

- Modificaciones en el vaciamiento gástrico, mediados por la composición de la dieta, su consistencia y la temperatura de ingestión.
- Modificaciones en la motilidad e irrigación gastrointestinal.
- Modificaciones en secreciones gastrointestinales y hepatobiliares con efectos selectivos sobre medicamentos de diversa naturaleza (proteínas, lípidos, etc.).
- Modificaciones en el aclaramiento, persistencia o biotransformación a nivel de la mucosa gastrointestinal y de los hepatocitos.

En algunos casos concretos, pueden existir interacciones más complejas en las que se presentan fenómenos de adsorción a la fibra por determinados fármacos, de reacciones con formación de compuestos insolubles, o incluso de proceso de competencia por transportadores específicos.

Influencia de la nutrición sobre la distribución del fármaco

La distribución del fármaco por el torrente circulatorio tras su administración por diferentes vías, se realiza fundamentalmente unida a proteínas plasmáticas y en menos medida en forma libre. La nutrición juega un papel importante en el control de los niveles de proteínas plasmáticas y el posible desplazamiento de algunos fármacos por nutrientes específicos en algunos tipos de interacciones encontradas en pacientes con desnutrición o con edema.

Influencia de la nutrición en el metabolismo de los fármacos

Algunos componentes de los alimentos pueden influir en las reacciones de óxido-reducción y conjugación que fundamentalmente intervienen en la biotransformación de los medicamentos para facilitar su eliminación. En este sentido, los sistemas enzimáticos (oxidasas, conjugasas, etc.) que participan en estos procesos de metabolización pueden estar inducidos o inhibidos por los alimentos con un resultado de ineficacia terapéutica o riesgo de toxicidad. La distribución de sustratos energéticos (proteínas, lípidos e hidratos de carbono), algunas vitaminas (C, D, etc.), la calidad de la proteína y algunos aminoácidos azufrados, componentes de los alimentos y bebidas como la fibra, alcaloides, metilxantinas, indoles, etc., son factores que afectan a la eficacia y seguridad de los fármacos. Así, dietas hiperproteicas, alimentos ricos en flavonas (vegetales), indoles (coles, repollo, etc.), metilxantinas (té, café, etc.), hidrocarburos policíclicos (carnes ahumadas y braseadas) tienden a disminuir la vida media del fármaco por aumento de los procesos de metabolización, mientras que dietas ricas en glúcidos e hiperlipídicas disminuyen la actividad enzimática prolongando el tiempo de la acción farmacológica con riesgo de toxicidad. Algunos aditivos (BHA, BHT, etc.) y contaminantes (pesticidas, metales, etc.) también pueden desarrollar procesos de inducción o inhibición enzimática sobre los procesos de biotransformación de los fármacos.

Influencia de la nutrición sobre la excreción urinaria

La naturaleza de la dieta (alcalina o ácida) juega un papel importante en la eliminación de fármacos a través de la orina, ya que regula los procesos de reabsorción a nivel del túbulo renal. Otro factor de posible interacción entre fármacos y nutrientes son los efectos antagonistas sobre transportadores específicos, que afectan a la vida media del fármaco en el organismo.

■ INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRITIVO SOBRE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS FÁRMACOS

La evaluación del estado nutricional consiste en la valoración específica del grado de salud de una persona en función de la nutrición, e incluye la recopilación de diferentes tipos de información, para llegar a un conocimiento de la situación metabólica del mismo y, eventualmente, la posible aplicación de un soporte nutricional. El examen nutricional se recoge en forma de datos antropométricos y bioquímicos, historia clínica y exploración física, historia dietética y aspectos psicosociales. Algunas de estas valoraciones tienen ciertas limitaciones, ya que por ejemplo los datos antropométricos no informan directamente de la dieta global del paciente. Además no todos los nutrientes cuentan con un buen marcador bioquímico. Otro ejemplo es la historia dietética, que resulta poco representativa y, a menudo, costosa de llevar a cabo, requiriendo encuestadores expertos que la realicen para tener validez, así como cuestionarios y tablas de composición de alimentos apropiados. Por tanto, la interpretación de estos datos en su conjunto, constituye el criterio más fiable para el diagnóstico y tratamiento de diversas situaciones fisiopatológicas relacionadas con la nutrición, como por ejemplo la obesidad o la desnutrición.

El fin de la valoración nutricional debe consistir en recopilar información de la influencia de la alimentación sobre la composición corporal del paciente, el metabolismo de los nutrientes y los procesos fisiopatológicos asociados a la

alimentación, los cuales tienen incidencia sobre las interacciones fármacos-nutrientes. Las principales determinaciones que se llevan a cabo para la evaluación del estado nutricional y la detección de situaciones de malnutrición se reflejan en la tabla 26-2.

Una de las posibles aplicaciones de la información obtenida a través de determinaciones destinadas a la evaluación del estado nutritivo es la valoración de las interacciones entre fármacos y nutrientes. La acción farmacológica puede ser en función del estado nutritivo o grado de salud dependiente de la nutrición del paciente en etapas previas. Así, la composición corporal (contenido en grasa, masa magra o agua) juega un papel importante en la distribución de formas de naturaleza liposoluble o hidrosoluble y su efecto terapéutico, mientras que situaciones de desnutrición proteico-calórica provocan una menor degradación y conjugación de los medicamentos así como una hipoalbuminemia y, por tanto, una eventual potenciación de las acciones farmacológicas, con aumento del transporte de fármacos por forma libre. En efecto, algunas enfermedades repercuten directamente sobre el estado nutricional del paciente, ya sea por su fisiopatología, por su tratamiento o por las complicaciones asociadas a la misma.

Un ejemplo claro de interacción entre estado nutritivo y fármaco es el caso de la obesidad. Esta enfermedad de origen multifactorial, está caracterizada por un incremento de peso, como consecuencia de un aumento de masa grasa en

el organismo. Los medicamentos que eventualmente pueden emplearse para el tratamiento de la obesidad actúan por diversos mecanismos: aumentan el gasto energético, disminuyen la ingesta o reducen la absorción de nutrientes, los cuales pueden ser considerados como interacción fármaco-nutriente. Además, en los depósitos grasos de las personas obesas, es posible que se acumulen algunos fármacos liposolubles que requieren un tiempo prolongado de eliminación. Este exceso de grasa corporal puede aumentar el volumen de distribución de los fármacos lipófilos; y la acumulación de fármacos en el tejido adiposo subcutáneo puede reducir la velocidad de transferencia de fármacos hacia la circulación. Por tanto, la disponibilidad de los fármacos en los pacientes cuya cantidad de grasa corporal es significativamente mayor o menor que la media, puede sufrir diferencias. El empleo del Índice de Masa Corporal (IMC) en este tipo de pacientes es de utilidad, ya que el grado de adiposidad influye directamente sobre la disposición y el efecto del fármaco, y por tanto, sobre el tratamiento y la posterior recuperación del paciente. Un ejemplo claro es el caso de la daptomicina, fármaco necesario para mantener las concentraciones fisiológicas de calcio ionizado, para lograr su máxima eficacia. En presencia de obesidad, la daptomicina aumenta su volumen de distribución y de aclaramiento.

Los niños que padecen marasmo o kwashiorkor, son un claro ejemplo de desnutrición, en los que se ha observado que este desequili-

TABLA 26-2. Evaluación completa del estado nutritivo

Determinación	Evaluación	Detección
Antropometría	Situación fisiopatológica	Obesidad, desnutrición
Hematología y bioquímica	Metabolismo de nutrientes	Malnutriciones específicas de nutrientes. Alteraciones metabólicas
Historia dietética	Ingestión de nutrientes	Deficiencias y excesos de aporte de nutrientes
Historia clínica y examen físico	Datos clínicos y anamnesis	Deficiencias específicas de nutrientes. Interacciones entre enfermedades, fármacos y nutrientes
Informe psicosocial	Factores ambientales, sociales, económico, etc.	Educación y hábitos alimentarios desequilibrados

brio nutricional, puede afectar negativamente a la absorción de un posible fármaco y a su metabolismo, presentando un elevado riesgo clínico de toxicidad. Así, el metabolismo de ciertos xenobióticos y la biodisponibilidad de los mismos, parece variar ampliamente en los niños con malnutrición proteico-energética. Por ello, la valoración del estado nutricional en niños desnutridos es de suma importancia, ya que pueden presentar una inadecuación terapéutica o riesgo de toxicidad.

Es recomendable indicar al paciente el modo de ingerir los medicamentos y su posible interacción con las comidas, prestando mayor atención todavía si el fármaco se ingiere al mismo tiempo que los alimentos. Las interacciones son muy variadas y pueden oscilar desde aumentar la toxicidad de un medicamento por ingerirlo con determinados alimentos, hasta anular su efectividad por tomarlo con otros fármacos. Por otro lado, son diversos los medicamentos que deben tomarse en ayunas, para que el efecto del mismo sea el adecuado, como es el caso de los analgésicos y antiinflamatorios (AAS, fenilbutazona, indometacina, etc.), entre otros. Algunos fármacos como las penicilinas orales o los derivados opiáceos se recomiendan tomar con el estómago vacío.

Las personas mayores cuya nutrición puede estar comprometida por el envejecimiento y enfermedades asociadas son otro claro ejemplo del efecto del estado nutricional del paciente sobre la respuesta farmacológica. Este colectivo presenta más de una posible patología en la mayoría de los casos, y suelen estar polimedicados. Si estos fármacos no se metabolizan ni excretan correctamente debido en parte a la posible alteración del estado nutritivo del paciente pueden desembocar en un nivel de toxicidad. De hecho, se ha observado que una ingesta inapropiada de magnesio está relacionada directamente con la absorción de fósforo, por lo que la ingesta nutricional del paciente va a determinar, en cierto modo, la eficacia del fármaco. En aquellos pacientes que requieren un soporte nutricional concreto, deberá prestarse especial atención a las posibles interacciones fármacos-nutrientes que forman parte de la fórmula nu-

tricional empleada. Un ejemplo claro es el caso de la disminución del efecto anticoagulante de la warfarina, provocado como consecuencia de un aumento de la absorción de la vitamina K, en fórmulas de nutrición enteral. La unión entre la warfarina y el componente de proteínas de las fórmulas enterales es una de las posibles razones para explicar dicha interacción.

La interacción con los alimentos varía en función del tipo del fármaco, y produce efectos distintos en función de la situación fisiopatológica de cada paciente, destacando el caso de los ancianos y alcohólicos, los pacientes con nefropatías (por la excreción), los enfermos hepáticos (por el metabolismo), los pacientes con enfermedad cardiovascular (por el aporte sanguíneo a los distintos tejidos) y aquellos que padecen malnutrición.

Por todo ello, para que el tratamiento farmacológico sea eficaz, deben conocerse las posibles interacciones que éstos puedan ejercer sobre los nutrientes que forman parte de la dieta del individuo. Así, el impacto del estado nutritivo en la respuesta farmacológica depende de:

- **El medicamento:** características fisicoquímicas; margen terapéutico (las interacciones con fármacos de estrecho margen terapéutico suelen tener mayor significación clínica).
- **La forma farmacéutica:** las soluciones son menos susceptibles de interaccionar con los alimentos, debido a su naturaleza difusa y a su mayor movilidad en el tracto gastrointestinal. Además los comprimidos con cubierta entérica son los más susceptibles de interaccionar con los alimentos, debido a que permanecen más tiempo en el organismo.
- **El alimento:** la composición de la dieta es un factor determinante en la interacción fármaco-nutriente. Una dieta rica en proteínas aumenta el contenido en citocromo P450 aumentando con ello el metabolismo oxidativo de los fármacos. Por el contrario, una dieta rica en hidratos de carbono reduce el contenido del citocromo P450, y en consecuencia, el metabolismo oxidativo de los fármacos. También influye el vehículo utili-

ne una gran influencia en la prevención y/o tratamiento de estas patologías, ya que la estrategia terapéutica que se emplea consiste en una dieta adecuada, y si ésta no da resultado, se inicia la terapia farmacológica (siempre en combi-

nación con la dieta). Por este motivo es necesario el conocimiento de las posibles interacciones entre los fármacos y los alimentos, con el fin de evitar alteraciones en los efectos terapéuticos e incluso la aparición de efectos adversos.

TABLA RESUMEN

Alimento	Fármaco	Mecanismo de acción
Lácteos	- Penicilina oral (excepto amoxicilina) - Dipeptidamol	Formación de complejos calcio-fármaco no absorbibles
Lácteos (y antiácidos)	- Sales de hierro - Tetraciclinas: doxicilina y minociclina - Medicamentos con cubierta entérica	Disminuye la absorción por quelación con metales Disolución de la capa entérica
Grasas y lácteos	- Tetracloruro de etilo - Vitamina D	Aumentan la absorción
Alcohol, bebidas colas, infusiones, quesos (cheddar, gruyere), levadura, arenque, hígado y caviar	- IMAO	Al ser inhibida la MAO por el fármaco, la tiramina y serotonina no son metabolizadas en la pared intestinal y pasan intactas a la circulación general provocando HTA
Carnes asadas	- Teofilina - Antipirina	Aumenta su oxidación a nivel hepático acortando su vida media
Alimentos ácidos	- Ampicilina - Cloxacilina - Otros medicamentos ácido lábiles	Inhiben la acción del fármaco porque el pH ácido produce su disociación
Hortalizas, frutas y leche, los cuales alcalinizan la orina	- Meteriamina - Quinidina - Anfetaminas	El pH alto inhibe la acción del fármaco en el órgano efector (riñón). Puede actuar prolongando el tiempo de acción
Carnes, cereales, legumbres y frutas secas, los cuales acidifican la orina	- Fenfluramina - Sulfonamidas - Calcio	El pH bajo aumenta la excreción de ciertos fármacos. Los cambios de pH pueden provocar la precipitación de ciertas sustancias químicas
Salvado	- Digoxina	Disminuye la absorción del fármaco al acelerar su tránsito por el intestino
Té	- Soluciones ferrosas más ácido ascórbico	Inhibe la absorción de hierro por la formación de tanatos insolubles
Pulpas de frutas y gelatina, por su contenido en pectinas	- Paracetamol	Disminuye la absorción en un 60-70%
Algunos pescados y quesos	- Isoniacida	Al ser inhibida por el fármaco la diaminooxidasa, la histamina de los alimentos no es metabolizada y pasa intacta a la circulación general provocando intoxicación
Desnutrición	- Analgésico - Antiinflamatorio	Afecta directamente a la absorción del fósforo
Pacientes con nutrición enteral	- Warfarina	Aumenta la absorción de vitamina K
Obesidad	- Daptomicina	Aumenta el volumen de distribución y el aclaramiento
Consumo de alcohol	- Tolbutamida	Estimula las enzimas hepáticas

CONSIDERACIONES EN DIETÉTICA Y NUTRICIÓN

El facultativo deberá tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Saber utilizar los distintos métodos para la evaluación del estado nutricional del paciente.
- Realizar la valoración nutricional con la mayor exactitud y precisión posible, ya que de la misma se va a extraer la información sobre la que luego se realizará un juicio clínico y se pautarán las recomendaciones correspondientes.
- Conocer las distintas situaciones fisiopatológicas del paciente, puesto que repercuten directamente sobre la ingesta dietética, la demanda de fármacos, etcétera.
- Valorar la importancia de la hora de tomar los medicamentos, así como si es necesario tomarlos en ayunas o no, es otro factor determinante que debe conocer el facultativo a la hora de pautar las recomendaciones nutricionales.
- Identificar las interacciones entre diversos nutrientes y los fármacos empleados en distintas enfermedades, como la obesidad o la desnutrición, así como en colectivos, como por ejemplo, en las personas de edad avanzada.
- Destacar las interacciones entre los distintos alimentos que componen la dieta del paciente y los fármacos, así como aspectos terapéuticos importantes.
- Pautar las recomendaciones nutricionales específicas para el paciente y explicar al mismo cómo debe llevar a cabo dichas pautas, a través de la educación nutricional.

CASO PRÁCTICO

Un hombre de 58 años acude a nuestro centro debido a que ha experimentado un aumento de peso reciente provocado por una depresión, que le ha llevado a un aumento pronunciado de la ingesta. Recibe tratamiento farmacológico (antidepresivos y tetraciclina) y el médico le remite al dietista, para que le proporcione información nutricional, con el objetivo de disminuir su peso y combatir la depresión. ¿Cómo debería intervenir el facultativo?

Primero realizamos la antropometría y la exploración física. Esto nos ayuda, entre otras cosas, a conocer dónde está localizada la grasa corporal del paciente (abdomen, piernas, etc.). Se realiza una valoración del estado nutricional completa. De esta forma se recopila toda la información del estado nutricional del paciente. A través del análisis bioquímico, podemos determinar los niveles de colesterol total del paciente, triglicéridos, colesterol HDL y LDL, lo cual pone en antecedentes del posible consumo de alimentos más o menos ricos en grasa, u otras alteraciones metabólicas. Con la historia dietética, conocemos los hábitos alimentarios del paciente, sus gustos y preferencias, así como si padece o no alguna alergia alimentaria.

A continuación, elaboramos el informe psicosocial. Dado que nuestro paciente se encuentra en tratamiento antidepresivo, debemos prestar atención a esta parte de la valoración nutricional.

En segundo lugar, estudiamos el tratamiento farmacológico del paciente. En este caso, toma antidepresivos y, como consecuencia de una infección, tetraciclinas. Estas últimas interactúan con los lácteos, ya que el calcio presente en la leche disminuye su absorción. Por otro lado, la ingesta de sodio puede alterar la respuesta farmacológica del antidepresivo, ya que éste último contiene litio. Por ello, debemos indicarle al paciente que controle la ingesta de sal en las comidas. Algunos antidepresivos pueden producir secundariamente sobrepeso asociado a modificación del apetito o retención hídrica.

A continuación, nos centramos en la pérdida de peso del paciente. En los depósitos grasos es posible que se estén acumulando algunos fármacos liposolubles que requieran de un mayor tiempo de eliminación. Por ello, elaboramos las recomendaciones nutricionales adaptadas a la situación del paciente, que pueden ir enfocadas, en parte, a una disminución del contenido energético de las comidas que realiza, a un control de la sal, al uso de técnicas culinarias sencillas (plancha, vapor, al horno), a evitar el consumo de alcohol y a promover una dieta hipocalórica.

Por último, informamos al paciente de la importancia que tiene seguir las pautas nutricionales, para conseguir el objetivo propuesto y favorecer el efecto del tratamiento farmacológico.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

- ¿Qué método considera el más apropiado para realizar una valoración nutricional?
 - ☐ Un análisis bioquímico y la antropometría.
 - ☐ La exploración física, la historia clínica, el análisis bioquímico, la antropometría y los aspectos psicosociales.
 - ☐ Aspectos psicosociales y la historia clínica.
 - ☐ El peso corporal.
- La efectividad del haloperidol se ve afectada por grandes cantidades de cafeína. Esto se debe a:
 - ☐ Una variación en la concentración plasmática, que reduce la eficacia del mismo.
 - ☐ La cafeína es tan fuerte que afecta a la eficacia del fármaco.
 - ☐ Otros factores ajenos que interactúan con la cafeína reduciendo la efectividad del fármaco.
 - ☐ Ninguna de las anteriores es correcta.
- La ingesta de sodio influye sobre la excreción de litio:
 - ☐ Aumentando la respuesta terapéutica del fármaco.
 - ☐ Reduciendo la respuesta terapéutica del fármaco.
 - ☐ Sin modificar la respuesta terapéutica de fármaco.
 - ☐ En función de su concentración exclusivamente.
- El consumo de alcohol de forma crónica:
 - ☐ Aumenta el metabolismo de ciertos fármacos, como la tolbutamida.
 - ☐ Disminuye el metabolismo de la tolbutamida.
 - ☐ No afecta al fármaco.
 - ☐ La respuesta depende del tipo de alcohol.
- Ciertos componentes de los alimentos pueden afectar a los procesos de absorción de fármacos a través de:
 - ☐ Interacciones fisicoquímicas y modificaciones en las condiciones fisiopatológicas a nivel gastrointestinal.
 - ☐ Modificaciones en las condiciones fisiopatológicas a nivel gastrointestinal.
 - ☐ Diversos tipos de interacciones.
 - ☐ El alcoholismo.
- Las variables que deben considerarse en el estudio de posibles interacciones entre fármacos y nutrientes son:
 - ☐ La prescripción farmacológica y la situación fisiopatológica del paciente.
 - ☐ El régimen dietético y la prescripción farmacológica.
 - ☐ La situación fisiopatológica del enfermo y el régimen dietético.
 - ☐ La prescripción farmacológica, el régimen dietético y la situación fisiopatológica.
- Una toma del día con un alto contenido proteico:
 - ☐ Inhibe la absorción de la levodopa.
 - ☐ Favorece la absorción de la levodopa.
 - ☐ No afecta la ingesta proteica al tratamiento con levodopa.
 - ☐ Depende de la hora de administración.
- En presencia de obesidad, la daptomina:
 - ☐ Disminuye su volumen de distribución.
 - ☐ No experimenta variaciones en su volumen de distribución.
 - ☐ Aumenta su volumen de distribución.
 - ☐ No se considera útil para el tratamiento de dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Akamine D, Filho MK, Peres CM. Drug-nutrient interactions in elderly people. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2007 M; 10: 304-10.
- Allyn LM. Dietary therapy for obesity is a failure and pharmacotherapy is the future: A point of view. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2006; 33: 857-862.
- Amitava D, Meredith AR, Semyon A, Risin, Jeffrey K Actor. Interaction of White and Pink Grapefruit Juice with Acetaminophen (Paracetamol) In Vivo in mice. *J Med Food* 2008; 11: 795-798.
- Cecile M, Seux V, Pauly V, Tassy S, Reynaud-Levy O, Dalco O, et al. Accidents iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique: étude de prévalence et des facteurs de risque. *La Revue de médecine interne* 2009; 30: 393-400.
- de Andrés S, Lucena A, de Juana P. Interacciones entre los alimentos y las estatinas. *Nutr Hosp* 2004; 19: 195-201.
- Esparza ML, Martínez JA. Interacciones entre fármacos y nutrición. Medicamentos y nutrición en terapéutica. 1994; 101-106.
- Genser D. Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. *Ann Nut Metab* 2008; 52 (Suppl 1): 29-92.
- Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnourished children. *Clinical Pharmacokinetics* 1989; 17 (Suppl 1): 68-88.
- Lingtak-Neander C. Drug nutrient interaction in clinical nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2002; 3: 327-332.
- McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2004; 7: 21-26.
- Santos A, Boullata C, Josenh I. An Approach to Evaluating Drug-Nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1789-1800.
- Venugopal P, Marasanapalle, JRC Crison, Jingwen MA, Xiaoling L. Investigation of Some Factors Contributing to Negative Food Effects. *Biopharm. Drug Dispo* 2009; 30: 71-80.
- Williamson C. Dietary factors and depresion in older people. *Br J Community Nurs* 2009; 14: 422, 424-6.
- Zulet MA, Martí A. Valoración de las interacciones fármaco-nutrientes. En: *Fundamentos de Nutrición y Dietética. Bases metodológicas y aplicaciones*. Editorial Médica Panamericana. España. 2011; 355-358.

Tablas de contenidos específicos de alimentos ricos en componentes de interés en las interacciones con fármacos

APÉNDICE

ALIMENTOS RICOS EN TIRAMINA

Aguacates	Hígado
Carnes sazonadas y extractos de carne	Patés
Chocolate	Pescados ahumados
Chucrut	Plátanos maduros
Conservas de pescado	Productos de soja fermentados: teriyaki, pasta de haba de soja, natto, tamari, shoyu, tempeh, sopa miso, tofu fermentado
Embutidos curados	
Extracto de levadura	Quesos, excepto quesos frescos
Habas	Vino, cerveza, vermouth, sidra y todas las bebidas alcohólicas fermentadas

TANINOS

Alimento	g/L
Té seco	130-180
Vino tinto	0,6-3,5
Vino blanco	0,2-1,5

VITAMINA K

Alimento	µg/100 g	Alimento	µg/100 g
Acelga	200	Espárrago verde	307
Algas	4-1.385	Espinacas	400
Berro	542	Garbanzo	264
Brócoli	113-270	Lechuga	210
Cebollas	207	Nabos	250
Col	95-150	Soja: brotes, tofu, leche, aceite	200
Coles de Bruselas	289		
Endivias	230	Té (hojas secas)	500-1.300

CALCIO

Alimento	mg/100 g	Alimento	mg/100 g
Crema, natillas, flan	140	Queso Emmental	1.080
Helados	150	Queso en porciones	750
Leche condensada azucarada	284	Queso Gruyere	850-1.185
Leche de oveja	230	Queso manchego curado	760-1.200
Leche de vaca desnatada en polvo	970	Queso manchego fresco	470
Leche de vaca en polvo	976	Queso manchego semicurado	765-835
Leche de vaca fresca	125	Queso Mozzarella	632-884
Leche descremada	121	Queso parmesano	1.100-1.350
Leche semidescremada	125	Queso Roquefort	600-700
Pastel de queso	404	Requesón	60
Queso Cabrales	700	Sardinas en aceite	400
Queso Camembert	154	Yogur desnatado	176
Queso Cheddar	740	Yogur natural	140
Queso de bola	760		

FIBRA

Alimento	g/100 g de porción comestible	Alimento	g/100 g de porción comestible
Almendras sin cáscara	14,3	Germen de trigo	14,0
Avellana sin cáscara	10,0	Higos secos	18,5
Cereales integrales (salvado completo)	27,0	Judías blancas, pintas	25,4
		Lentejas	11,7
Ciruelas secas	16,1	Nispero	10,2
Coco fresco	13,6	Pan de centeno	13,0
Dátiles	8,7	Pan integral	8,5
Garbanzos	15,0	Trigo, grano entero	10,3

POTASIO

Alimento	mg/100 g de parte comestible cruda	Alimento	mg/100 g de parte comestible cruda
Aceitunas	1.526	Judías secas	1.000
Aguacate	680	Ketchup	590
Albaricoque seco	1.520	Kiwi	311
Algas	7.500	Leche de vaca en polvo (entera-descremada)	1.140-1.650
Cacahuete crudo frito y salado	710	Lentejas	790
Cacao	1.000	Melocotón seco	1.100
Ciruela seca	950	Patas "chips"	1.190
Dátil	750	Perejil	800
Espinacas	490-554	Pistacho tostado salado	1.050
Frutos secos sin cáscara (almendras, avellanas, nueces, piñones)	600-800	Plátano	380
		Setas	400-500
Garbanzos	875	Soja en grano	1.830
Germen de trigo	871-1.182	Sopas en sobre	459
Higos secos	983	Zumo de tomate	436

HIERRO

Alimento	g/100 g de porción comestible cruda	Alimento	g/100 g de porción comestible cruda
Almejas, chirlas, berberechos, etc.	26,0	Lentejas	7,0
Cacao en polvo	10,0	Mejillón hervido	7,4
Cereales integrales	12,0	Morcilla	22,0-14,0
Copos de maíz, trigo inflado (tostados y/o azucarados)	6,7	Pistachos	7,3
		Semillas de girasol	6,4
Garbanzos	7,2	Soja en grano	8,0
Higado de cerdo	13,0	Yema de huevo	8,0

MAGNESIO

Alimento	mg/100 g de porción comestible cruda	Alimento	mg/100 g de porción comestible cruda
Almendras (sin cáscara)	254	Chocolate amargo	107
Avellanas, nueces, piñones (sin cáscara)	130-180	Harina de soja	200-300
		Legumbres secas	100-200
Cacao	400	Levadura de cerveza	200
Café instantáneo	400		

BIBLIOGRAFÍA

Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de la Victoria E. Tabla de composición de alimentos españoles. Instituto de nutrición y tecnología de alimentos. Granada; Universidad de Granada; 1993.

McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ. Handbook of Food-drug interactions. CRC Press. Boca Raton; 2003.

Ortega Anta RM, Lopez Sobaler AM, Requejo Marcos

AM, Andres Carbajales P. La composición de los alimentos. Herramienta básica para la valoración nutricional (2.ª ed.). Madrid: Complutense; 2008.

Tabla de composición de alimentos por medidas caseras de consumo habitual en España. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana. Publicaciones y ediciones de la Universidad de Barcelona; 2008.

Soluciones de las autoevaluaciones



Capítulo 1

1. **d** a y b son ciertas.
2. **c** No tienen actividad biológica.
3. **b** Biotecnológico.
4. **a** Son más caros que los genéricos.
5. **c** A los síntomas y/o patologías que puede tratar.

Capítulo 2

1. **d** Todas las respuestas son ciertas.
2. **b** Una situación evitable.
3. **d** a y b son ciertas.
4. **a** Sólida.
5. **c** La vía intravenosa.
6. **a** Se pueden mezclar con texturas semisólidas o semilíquidas.

Capítulo 3

1. **b** La ciencia que estudia las etapas que sigue el fármaco en el organismo.
2. **c** Absorción.
3. **d** Biodisponibilidad.
4. **c** Intravenosa.
5. **b** CME.
6. **b** Distribución.

Capítulo 4

1. **c** Llega al efecto máximo posible.
2. **c** Las ATPasas son sistemas enzimáticos de transporte activo.
3. **a** Bicarbonato sódico.
4. **e** Un agonista parcial es menos potente que un agonista completo.
5. **b** Son bloqueados por los anestésicos locales.

Capítulo 5

1. **c** Es un acontecimiento adverso inevitable con daño.
2. **d** No relacionadas con la dosis.
3. **a** Tolerancia.
4. **d** Todas las respuestas son falsas.
5. **a** La Organización Mundial de la Salud (OMS).

Capítulo 6

1. **c** El transportador de protones.
2. **b** Disminución de la motilidad.
3. **c** Sucralfato.
4. **a** Se debe administrar con abundante agua (150-250 mL).
5. **d** Niños menores de 2 años.
6. **d** Nistatina.
7. **a** Los antimuscarínicos.

Capítulo 7

1. **b** Los agonistas de receptores adrenérgicos alfa.
2. **d** a y c son correctas.
3. **b** Epinefrina.
4. **a** Anticoagulante.
5. **a** Sales de hierro por vía parenteral.

Capítulo 8

1. **a** Las estatinas.
2. **c** Colestiramina.
3. **c** Estatinas + gemfibrozilo.
4. **d** Secuestrantes de ácidos biliares.
5. **d** La ingesta de fibra puede ayudar a reducir el colesterol plasmático.

Capítulo 9

1. **c** Nunca debe tratarse con insulina.
2. **a** Siempre requiere tratamiento con insulina.
3. **d** La glibenclamida.
4. **d** Todas las anteriores.
5. **b** Cuando se trata con insulina ya no se llama DM2.
6. **a** Nunca aparece en personas obesas.
7. **d** Todos los anteriores.
8. **c** Los análogos de la GLP-1.

Capítulo 10

1. **a** Producir hiperglucemia.
2. **a** Puede presentar úlcera péptica.
3. **c** Infecciones virales.
4. **a** Indicarle al paciente que debe aumentar la ingesta de agua hasta 1,5 L/día.

Capítulo 11

1. **a** Un preparado sintético de T4.
2. **b** Neutropenia.
3. **d** b y c son correctas.
4. **c** Vitamina B6 y calcio.
5. **d** Inhibición de la liberación de gonadotropinas y aumento de la viscosidad de la mucosidad uterina.

Capítulo 12

1. **b** Excesiva preocupación por las amistades.
2. **b** Existen psicofármacos específicos para el tratamiento global de la anorexia nerviosa.
3. **c** La fluoxetina es útil para el control de los atracones.
4. **d** Todas son correctas.
5. **c** a y b son correctas.
6. **a** Es el único fármaco en nuestro país con indicación propia para obesidad.
7. **d** Antagonistas del calcio.
8. **a** Se necesita un equipo multidisciplinar.

Capítulo 13

1. **d** Progestágenos.
2. **a** Calcio.
3. **d** a y b son ciertas.
4. **c** Favorecen la eliminación de sodio y la retención de calcio.

5. **c** Calcitonina.

Capítulo 14

1. **d** Clindamicina se asocia frecuentemente con diarreas por colitis pseudomembranosa.
2. **d** Que es probable que se esté tratando por una candidiasis.
3. **c** No existe ningún problema en combinar bebidas alcohólicas y el tratamiento anti-retroviral.
4. **d** Todas las anteriores son correctas.
5. **c** Los derivados del platino como cisplatino son altamente emetógenos.

Capítulo 15

1. **a** Náuseas y vómitos.
2. **b** Aumento de la diuresis.
3. **c** Incoordinación motora.
4. **c** El alcohol potencia sus efectos.
5. **b** Las convulsiones son un efecto adverso muy frecuente en los neurolépticos atípicos.
6. **d** Unirse a receptores específicos de benzodiazepinas que modulan la acción del GABA, favoreciendo la unión a su receptor.
7. **c** Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
8. **a** Levodopa.
9. **a** Incremento del apetito.
10. **c** 5-Hidroxitriptamina.

Capítulo 16

1. **a** Hiperuricemia.
2. **b** Antivertiginosos.
4. **c** Probenecid.
5. **c** El alopurinol actúa estimulando la síntesis de xantinoxidasa.

Capítulo 17

1. **c** Farmacéuticas.
2. **b** Retraso en la absorción del fármaco.
3. **d** Porque mejora la absorción del fármaco.
4. **b** Aumento en el metabolismo de fármacos mediado por citocromo P450.
5. **d** Farmacodinámico.

Capítulo 18

1. **c** Es adecuado en los pacientes con problemas de deglución.
2. **d** Todas son correctas.
3. **a** Durante la administración del fármaco.
4. **b** Las reacciones ácido-base.
5. **a** Degradación de fármaco.

Capítulo 19

1. **d** Es difícil predecir si la absorción se modificará y cómo.
2. **c** Se debe desaconsejar, ya que incrementa la respuesta y pueden aparecer reacciones adversas.
3. **a** En caso de tomar ingestas ricas en fibra o suplementos de fibra, nunca deben tomarse conjuntamente con el fármaco.
4. **d** b y c son correctas.
5. **b** Limón.

Capítulo 20

1. **d** Todas son ciertas.
2. **a** Disminuye los efectos de los antihipertensivos.
3. **c** Isoniazida.
4. **b** Hiponatremia.
5. **d** El uso de nitritos/nitratos como conservantes.

Capítulo 21

1. **e** b y c son correctas.
2. **a** Los fumadores requieren dosis más bajas de analgésicos porque toleran mejor el dolor.
3. **c** Produce insuficiencia biliar, lo que disminuye la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles.
4. **d** Se potencia el efecto de los antidiabéticos orales.
5. **e** a y c son correctas.

Capítulo 22

1. **c** Interrumpir la administración de la nutrición enteral durante 1 o 2 horas antes y después de administrar la medicación.

2. **d** Ingesta diaria elevada de zumo de manzana.
3. **c** Propranolol.
4. **a** 300 mOsm/kg.
5. **d** La medicación ha de mezclarse directamente con la nutrición enteral.

Capítulo 23

1. **b** La sustitución de fármacos por productos o medicinas naturales.
2. **c** El acceso a información actualizada y fiable sobre interacciones.
3. **d** Los consejos para la prevención de las interacciones alimento-medicamento pueden suponer un cambio conductual en la vida del paciente.

Capítulo 24

1. **d** Todas son ciertas.
2. **c** Son más seguros los fármacos con semividas cortas y poco liposolubles.
3. **b** Es necesario tener en cuenta las interacciones fármacos-nutrientes ya que las carencias de micronutrientes son frecuentes entre los ancianos.
4. **d** Todas son ciertas.
5. **c** Los antirretrovirales tienen efectos secundarios, entre ellos la hiperlipidemia.

Capítulo 26

1. **b** La exploración física, la historia clínica, el análisis bioquímico, la antropometría y los aspectos psicosociales.
2. **a** Una variación en la concentración plasmática, que reduce la eficacia del mismo.
3. **b** Reduciendo la respuesta terapéutica del fármaco.
4. **a** Aumenta el metabolismo de ciertos fármacos, como la tolbutamida.
5. **a** Interacciones fisicoquímicas y modificaciones en las condiciones fisiopatológicas a nivel gastrointestinal.
6. **d** La prescripción farmacológica, el régimen dietético y la situación fisiopatológica.
7. **a** Inhibe la absorción de la levodopa.
8. **c** Aumenta su volumen de distribución.

Índice analítico

A

- AAM. Véase Acontecimientos adversos por medicamentos
- Abacavir, 162
- Absorción, concepto, 4, 18
- Acarbosa, 105, 106t
- Acenocumarol, 81, 203, 225, 241, 250
- Aciclovir, 161, 162
- Ácido-base
- equilibrio, 58
 - reacciones, 211
- Ácido(s)
- clavulánico, 158
 - fólico, 84, 90, 160, 163, 272, 289t
 - fusídico, 160
 - grasos omega-3, 89t, 92
 - nicotínico, 91
 - valproico, 176t
- Aclaramiento, concepto, 32, 33
- Acontecimientos adversos por medicamentos (AAM), 45
- Aflatoxinas, 236
- Aftas bucales, 67
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 7, 9, 147
- Agonista
- β_3 adrenérgicos, 136
 - concepto, 41
- Aldosterona, 75, 76, 114
- Alentuzumab, 163
- Alendronato 148t
- Alopatía, 3
- Alopurinol, 186, 275, 276t
- Alquilaminas, 189
- Alquilantes, 163
- Altretamina, 164
- Amantadina, 162, 177, 275, 276t
- Amikacina, 158
- Aminoglucósidos, 158
- Amiodarona, 220t
- Amlodipino, 77
- Amorolfina, 161
- Amoxicilina, 58t, 159, 302t
- Ampicilina, 158, 249t, 302t
- Analgésicos, 180, 238
- Anfotericina B, 161, 288t
- Anorexia, 50t, 127, 191, 287
- Anorexígenos, 132
- Ansiolíticos, 179
- Antagonistas
- adrenérgicos alfa y beta, 76
 - de los canales de calcio, 77
 - dopaminérgicos, 61, 130, 173
 - histaminérgicos, 61-62
 - muscarínicos, 62
 - de receptores
 - de angiotensina II, 75f, 77, 241
 - endocannaboides CB1, 136
 - H_2 de la histamina, 59
 - serotoninérgicos, 62
- Antiácidos, 37, 57, 203t, 251, 270, 288t
- Antiagregantes plaquetarios, 82, 229t
- Antianémicos, 73
- Antianginosos, 77, 79
- Antibacterianos, 58t, 66t, 67
- Antibióticos, 157
- Anticoagulantes, 73, 80-85, 222, 225-227, 229t, 260t
- Anticolinérgicos, 173, 178, 242t, 276t
- Anticonceptivos, 123-125, 238, 242t, 273, 287, 289t
- Anticuerpos monoclonales, 164, 279
- Antidepresivos, 40, 49, 129-130, 133t, 175, 203t, 227, 229, 241, 276t, 287
- Antidiarreicos, 57
- Antieméticos, 61
- Antiepilépticos, 145, 174, 176t, 203t, 276t
- Antiespasmódicos, 68
- Antiflatulentos, 68
- Antifúngicos, 160
- Antihipertensivos, 73-77
- antagonistas
 - adrenérgicos alfa y beta, 76

-- de los canales de calcio, 77
 -- inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, 77
 -- receptor de angiotensina II, 77
 - diuréticos, 74
 Antihistamínicos
 - H₁, 62, 185, 188-191
 - H₂, 238, 240, 242t, 276t, 289t
 Antiinfecciosos, 157-167
 Antimetabolitos, 162, 289t
 Antimicobacterias, 160
 Antimicóticos, 68
 Antineoplásicos, 162, 276t
 Antiparasitarios, 162
 Antiparkinsonianos, 177
 Antipsicóticos, 130, 173, 276t
 Antirretrovirales, 162, 220, 222, 277, 278
 Antitiroideos, 113, 121, 122
 Antitrombóticos, 82
 Antiulcerosos, 57, 59
 Antiuricémicos, 185
 Antivíricos, 161, 162
 Arándanos, 213, 221
 Ariloxipropanolaminas, 6f
 Asparaginasa, 164
 Aspirina, 5f, 18, 28, 262t
 Astemizol, 189, 190, 249, 287
 Atazanavir, 162, 277
 Aterosclerosis, 87
 Atorvastatina, 30, 89, 220
 Azacitidina, 162
 Azelastina, 189
 Azitromicina, 161
 Aztreonam, 159, 249, 262

B

Bacitracina, 160
 β-Bloqueantes, 47, 75, 180, 203t, 218
 Benzbromarona, 187
 Benzodiazepinas, 49, 50, 129, 179, 242, 275, 276t, 287
 Bevacizumab, 163
 Bifosfonatos, 147
 Biguanidas, 103
 Biodisponibilidad, 17, 20, 26, 28, 33
 Biperideno, 178
 Bismuto, sales, 60
 Bortezomib, 164
 Brivudina, 161, 162
 Bromocriptina, 132t, 136, 177
 Bulimia nerviosa, 127, 128-132
 Buspirona, 179, 220t
 Busulfán, 162

C

Calcio, 77, 144-152, 242t, 261t, 289t
 Calcitonina, 149, 150
 Café, 213
 Cafeína, 237, 261t, 287
 Candidiasis orofaríngea, 68
 Capecitabina, 162
 Carbamazepina, 130, 176t, 203t, 236, 250,
 Carbimazol, 120t
 Carboplatino, 163
 Cardiotónicos, 77-79, 203t
 Carmustina, 162, 288
 Cefadroxilo, 158
 Cefalexina, 158
 Cefalosporinas, 158
 Cefalotina, 158
 Cefepima, 158
 Cefixina, 158
 Cefotaxima, 158
 Cefoxitina, 158
 Ceftazidima, 158
 Ceftriaxona, 158
 Cefuroxima, 158
 Cetirizina, 30t, 189-191
 Cetoacidosis diabética, 99
 Cetosis, 99
 Cetuximab, 163
 Chitosan, 132t, 135, 136
 Ciclofosfamida, 162
 Ciclopirox, 161
 Cidofovir, 161
 Cilastatina, 158
 Cimetidina, 58, 250, 276t, 289t
 Cinc, 250, 291
 - acexamato, 58t, 60
 Ciprofloxacino, 66t, 67, 159, 249t
 Cisplatino, 163
 Citalopram, 175
 Citarabina, 162
 Citostáticos, 157, 162
 Citotóxicos antibióticos, 163
Citrus aurantium, 135
 Cladribina, 162
 Claritromicina, 58t, 61, 159
 Clindamicina, 159
 Clortetraciclina, 159
 Clotrimazol, 161
 Cloxacilina, 158, 302t
 Colagogos, 69
 Colelitíasicos, 69
 Coleréticos, 69
 Colistina, 160
 Colorantes, 234
 Coma hiperosmolar, 99

Conservantes, 235
 Corticoesterona, 114
 Corticoides, 10, 47t, 113, 226, 229t, 291t
 Cortisol, 112, 113
 Crucíferas, 121t, 220, 221, 222t
 Cumplimiento terapéutico, 13, 14
 Curvas
 - dosis-efecto, 37,42
 - de niveles plasmáticos, 30
 - - parámetros descriptivos, 31

D

Dacarbazina, 162
 Daptomicina, 160, 299, 302t
 Darunavir, 162
 Dasatinib, 163
 Decitabina, 162
 Dependencia, concepto, 49, 50t, 181t
 Diabetes mellitus, 97
 - complicaciones crónicas, 99
 - criterios diagnósticos, 97t
 - dietoterapia, 100, 102
 - insulina, 97-112
 - tipos,
 - - 1, 98
 - - - insulino-terapia, 100
 - - 2, 98
 - - gestacional, 98, 107
 - - MODY, 98, 108
 Didanosina, 163
 Dislipemia, 87, 89t
 Diuréticos, 74-79, 203t, 226, 227, 229t, 261t, 276t, 291t
 Docetaxel, 163
 Donepezilo, 179
 Dopaminérgicos, 132, 171-173, 177
 Doripenem, 158
 Dosmalfato, 60
 Doxiciclina, 66t, 67, 159, 222t, 287
 Doxorubicina, 163
 Droga, concepto, 4
 Duloxetina, 175

E

Ebastina, 189t, 220t
 Edulcorantes, 234
 Efavirenz, 162, 163
 Efecto rebote, 49
 Efedrina, 132t, 134
 Elcatonina, 149
 Emolientes, 63t, 64
 Emtricitabina, 162
 Enfermedad

- de Alzheimer, fármacos, 179
 - inflamatoria intestinal, fármacos, 68
 Enfuvidita, 162
 Enzimas digestivas, 57, 69
 Epirubicina, 163, 288
 Equinocandinas, 161
 Eritromicina, 66t, 159, 220t, 248t, 261t
 Eritropoyetinas, 84
 Erlotinib, 163
 Errores de medicación, 14, 16
 Ertapenem, 158
 Escitalopram, 175
 Espiramicina, 159
 Estanoles de origen vegetal, 90
 Estatinas, 88, 220t
 Estavudina, 162
 Esteroles y estanoles de origen vegetal, 90
 Estramustina, 164
 Estrógenos, 121, 144, 147-151
 Estudios farmacocinéticos, 26
 Etambutol, 160
 Etanolaminas, 189
 Etidronato, 149t
 Etilendiaminas, 189
 Etilmorfina, 66
 Etopósido, 164
 Etravirina, 162
 Exenatida, 103, 105, 106t
 Ezetimiba, 89t, 93

F

Famciclovir, 161
 Farmacia galénica, 4
 Farmacocinética, 4, 25
 - parámetros, 27
 Farmacodinamia, 26, 37
 Farmacognosia, 4
 Farmacología
 - clínica, 4
 - introducción, 3
 - investigación y comercialización, etapas, 6
 - nombre comercial y genérico, 7
 - nomenclatura sistemática, 7
 Fármaco(s)
 - absorción, 4, 18
 - concepto, 4
 - excreción, 29
 - liberación, 26
 - mecanismos de acción, 37
 - metabolismo, 28
 - origen, 4
 Farmacotecnia, 4
 Farmacovigilancia, 51
 Felodipino, 77, 220

Fenitoína, 28t, 46, 176t, 203t, 241, 250, 262t, 272, 288t, 289t
 Fenobarbital, 176t, 289t
 Fenotiazinas, 61, 173, 189, 190
 Fibra, 63, 102, 132t, 135, 151, 219, 221, 222t, 261t
 Fibratos, 87-89, 92
 Fibrinolíticos, 82
 Filtración glomerular, 29
 Flucitosina, 161
 Fluconazol, 161, 248t
 Fludarabina, 162
 Flúor, 153
 Fluoracilo, 162
 Fluoroquinolonas, 203t, 222t, 250, 261t
 Fluoxetina, 128t, 129-133, 175, 248t
 Fluvastatina, 88, 89t
 Fluvoxamina, 129, 130, 175
 Formadores de volumen, 63
 Fosamprenavir, 162
 Foscarnet, 161
 Fosfenitoína, 176t
 Fosfomicina, 160
 Fotemustina, 162
 Fusión, inhibidores, 162

G

Gabapentina, 176t
 Galantamina, 179
 Gefitinib, 163
 Gelatina, 213, 302
 Gemcitabina, 162
 Gemtuzumab, 163
 Gentamicina, 158, 291t
 Glándula tiroidea, 121
 Glibenclamida, 104, 106t
 Glizacida, 106t
 Glimepirida, 106t
 Glinidas, 104
 Glipizida, 106t
 Gliquinidna, 106t
 Glitazonas, 104, 106t
 Glucocorticoides, 113
 - administración, 117
 - características farmacológicas, 115
 - efectos adversos, 116
 - usos clínicos, 116
 Glucopéptidos, 158
 Glutamato, sódico, 227
 Griseofulvina, 161, 262t, 288t

H

Helicobacter pylori, 58, 159
 Heparinas, 81

Hidrocarburos policíclicos aromáticos, 236
 Hidroxicarbamida, 164
 Hierro, 27, 83, 222t, 242t, 261t, 263t, 272
 Hipertiroidismo, 122, 133t, 144
 Hiperuricemia, 89t, 185
 Hipocolesterolemiantes, 88, 289t
 - ácidos grasos omega-3, 89t, 92
 - estatinas, 87-94, 220t
 - fibratos, 87-89, 92
 - inhibidores de la absorción de colesterol, 87, 90, 91
 - - esteroides y estanoles de origen vegetal, 90
 - - ezetimiba, 89t, 90, 91
 - secuestradores de ácidos grasos, 87, 276t
 Hipoglucemia, 98
 Hipotiroidismo, 98, 121
 Hipouricemiantes, 186
 Hipoxantina, 185
 Histamina, 185, 188
 Homeopatía, 3
 Hormona,
 - paratiroidea, 150
 - tiroidea, 121

I

Idarubicina, 163
 Ifosfamida, 162
 Imatinib, 163
 Imipenem, 158
 Incretinas, 105
 Indinavir, 162, 222t, 249t
 Inhibidor(es)
 - de la absorción
 - - de colesterol, 87
 - - de grasas, 132t, 134
 - de β -lactamasas, 158
 - de la catecol-O-metiltransferasa, 178
 - de la enzima convertidora de la angiotensina, 75f, 76
 - de la fusión, 162
 - de las α -glucosidasas, 103, 106t
 - de la integrasa, 162
 - de la liberación de monoaminas, 175
 - de la monoaminoxidasa (MAO), 175
 - de la proteasa, 162
 - de la proteinasa, 163
 - de la recaptación
 - - de noradrenalina y serotonina, 175
 - - de monoaminas, 175
 - de los receptores CCR5, 162
 - selectivos de la recaptación
 - - de noradrenalina, 175
 - - de serotonina, 133, 175
 - de la tirosinasa, 165

- de las topoisomerasas, 163
- de la transcriptasa, 162
- del transportador de protones, 58t, 59, 60, 206
- Inmunosupresores, 220t
- Insulinoterapia, 101, 108
- Integrasa, inhibidores, 162
- Interacciones
 - con aditivos, 233
 - con alcohol, 183, 233, 238, 301, 302t
 - con contaminantes, 233
 - farmacéuticas, 211
 - en administración oral de fármacos, 211
 - fármaco-alimento
 - en el embarazo, 270
 - en el enfermo oncológico, 278
 - en la lactancia materna, 272
 - en pediatría, 269
 - en población geriátrica, 274
 - prevención y gestión, 257
 - en situaciones especiales, 269
 - en trasplantes de órganos, 279
 - en el tratamiento de la infección por VIH, 277
- farmacocinéticas, 201, 217
- farmacodinámicas, 201, 225
- farmacológicas, 201
- mecanismos responsables, 201
- tipos, 202
- con nutrición artificial, 247
- con tabaco, 237
- Intoxicaciones alimentarias, 192
- Ipriflavona, 153
- Irinotecán, 163
- Isoniazida, 160, 229, 241, 249t, 290
- Itraconazol, 60, 68, 161, 206, 220t, 262t

K

- Ketoconazol, 161

L

- β -Lactamasas, inhibidores, 158
- β -Lactámicos, 158
- Lamivudina, 162
- Lamotrigina, 176t, 277
- Lapatinib, 163
- Laxantes, 63, 207, 234, 249, 263t, 288, 289t
 - emolientes, 64
 - estimulantes, 65
 - formadores de volumen, 63
 - lubricantes, 64
 - osmóticos, 64
- Leche, 213, 221, 226, 237, 261t, 262t, 272, 273, 280, 301

- Levocabastina, 189t, 190
- Levodopa, 177, 178, 182, 218, 240, 261t, 301
- Levofloxacino, 159, 222t
- Lincosamidas, 157, 159
- Linezólida, 169, 229
- Liraglutida, 105, 106t
- Lisurida, 177
- Lomustina, 162, 288
- Lopinavir, 162
- Loratadina, 189t, 190, 191
- Lovastatina, 88, 222t
- Lubricantes, 64

M

- Macrólidos, 66t, 88, 157, 159
- Magnesio, 58t, 59, 65, 74, 263t, 300
- Maraviroc, 165
- Medicación, errores, 14, 16, 17, 46
- Medicamento(s)
 - clasificación, 6
 - extrajeros, 8
 - publicitarios, 8
 - con receta médica, 8
 - con visado de inspección, 8
 - composición, 7
 - concepto, 4
 - contraindicaciones, 10
 - efecto(s)
 - adversos, 10
 - farmacológico, 9
 - errores de medicación, 16
 - formas farmacéuticas, 8
 - gaseosas, 9
 - líquidas, 9
 - - elixires, 18
 - - emulsiones, 18, 20
 - - jarabes, 18
 - - soluciones, 18, 20
 - - suspensiones, 18, 20
 - - semilíquidas, 9
 - - semisólidas, 9
 - - sólidas, 9
 - - - cápsulas, 18
 - - - comprimidos, 18
 - - - microcápsulas, 19
 - - - polvos, 20
 - - - sistemas osmóticos, 19
 - indicaciones terapéuticas, 9
 - interacciones, 10
 - mecanismos de acción, 9
 - propiedades fisicoquímicas, 9
 - reacciones adversas, 47
 - símbolos y leyendas, 9, 10f

- de uso humano, 7
- vías de administración, 17
 - - inhalatoria, 22
 - - intramuscular, 21
 - - intravenosa
 - - - bolo, 20
 - - - intermedia y continua, 21
 - - nasal, 22
 - - ocular, 22
 - - oral, 17
 - - ótica, 22
 - - parenteral, 19, 20f
 - - percutánea, 21
 - - rectal, 22
 - - subcutánea, 21
 - - tópica, 21
 - - transdérmica, 21
- Meglinidas, 106t
- Melfalán, 162, 249t
- Memantina, 179
- Mercaptopurina, 162
- Meropenem, 158
- Metales pesados, 236, 237
- Metilhidrazinas, 163
- Metimazol, 122t
- Metixeno, 178
- Metotrexato, 162, 242t, 249t, 273, 290
- Metronidazol, 58t, 61, 67, 160, 163t, 240, 242t, 288t
- Miconazol, 68, 161
- Miglitol, 105, 106t
- Milnacipram, 175
- Miltefosina, 164
- Mineralcorticoides, 114
- Minociclina, 159
- Misoprostol, 60
- Mitoxantrona, 163
- Morfina, 180, 181t
- Moxifloxacino, 159
- Mupirocina, 160

N

- Naranja amarga, 132t, 135
- Nateglinida, 106t
- Nefropatía diabética, 99
- Nelfinavir, 162
- Netilmicina, 158
- Neurolepticos, 130, 137, 173
- Neuropatía diabética, 99
- Neurotransmisores, 37, 128, 169
- Nevirapina, 162
- Niacina, 89t, 91, 93
- Nicardipino, 77, 249t

- Nifedipino, 207, 220t, 249t
- Nilotinib, 163
- Nimodipino, 77, 220t
- Nistatina, 68, 161
- Nitratos, 227
- Nitrendipino, 220t
- Nitritos, 227
- Niveles plasmáticos, curvas, 30
- Noradrenérgicos, 132, 133, 171
- Norfloxacino, 159, 222
- Nutrición
 - enteral, 247
 - parenteral, 247

O

- Obesidad, 127, 207, 279, 287, 291, 296, 298, 302t
- Olestra, 132t, 136
- Opiáceos, 50t, 180
 - clasificación, 181t
- Opioides, 65
- Orlistat, 132, 134, 206
- Osetamivir, 161
- Osteoporosis, 145
 - tratamiento farmacológico, 145
- Oxaliplatino, 163
- Oxcarbazepina, 177t

P

- Paclitaxel, 163
- Panitumumab, 163
- Paroxetina, 130, 132t, 133, 175t
- Pemetrexed, 162
- Penicilinas, 158, 261t, 289t, 291t
- Pentostatina, 164
- Pergolida, 177
- Pesticidas, 236
- Pioglitazona, 104, 106t
- Piperacilina, 158
- Piperazinas, 189
- Pirazinamida, 160
- Pirimidinas, análogos, 164
- Pitavastatina, 88, 89t
- Platino, derivados, 163
- Pomelo, 77, 88, 162, 166, 203t, 207, 213t, 220, 221, 260, 276, 279, 280, 301
- Posaconazol, 161
- Posmenopausia, 144
- Potasio, 40, 75, 79, 227, 229t, 249t, 261t, 263t, 289t, 291t
 - canales, 40
- Pramipexol, 177, 275
- Pramlintida, acetato, 105

Pravastatina, 88, 89t, 219
 Prazosina, 6f, 76, 171
 Premenopausia, 144
 Principio activo, 26
 - clasificación biofarmacéutica, 30
 Probenecid, 187
 Procarbazina, 163
 Proceso
 - farmacéutico, 13
 - farmacocinético, 25
 Prociclidina, 178
 Procinéticos, 58, 62
 Productos
 - dietéticos, 132t, 135, 296
 - elaborados con biotecnología, 5
 - naturales, 5
 - semisintéticos, 5
 - sintéticos, 5
 Propiltiouracilo, 124t
 Propranolol, 180, 237
 Proteasa, inhibidores, 88, 162, 277
 Proteinasa, inhibidores, 163
 Psicofármacos, 130
 Purina(s), 185
 - análogos, 162

Q

Quinolonas, 66, 157, 159, 203t, 218, 221, 250, 261t

R

Racemodotril, 66
 Raltegravir, 162
 Raltitrexed, 162
 Reabsorción tubular pasiva, 29, 221
 Reacciones
 - ácido-base, 211
 - adversas a medicamentos, 45
 - clasificación, 47t
 - tarjeta amarilla, 52f
 Reboxetina, 175
 Receptor(es)
 - acoplados a proteínas G, 38
 - adrenérgicos
 - alfa, 76, 171
 - beta, 75, 132
 - aminoacidérgicos, 173
 - angiotensina II, 75f, 77
 - CCR5, inhibidores, 162
 - colinérgicos, 170
 - D₁, 172
 - D₂, 61, 172
 - D₃, 172

- D₄, 172
 - dopaminérgicos, 172
 - endocannabinoides, 132t, 136
 - estrogénicos, 147
 - farmacológicos, 37
 - acoplados a la proteína G, 38
 - con actividad enzimática propia, 39
 - canales iónicos dependientes de voltaje, 40
 - enzimas, 39
 - intracelulares, 39
 - ionotrópicos, 38
 - regulación, 41
 - tipos, 37
 - transportadores, 39
 - GABA, 179
 - H₁, 177, 188
 - H₂, 58t, 59, 188, 206
 - H₃, 188
 - LDL, 90
 - muscarínicos, 68, 170
 - nicotínicos, 171, 179
 - noradrenérgicos, 133, 171
 - opiáceos, 1, 180, 181t
 - serotoninérgicos, 62, 132, 133, 172
 Receta médica, 8
 Regaliz, 226
 Repaglinida, 106t
 Retinopatía diabética, 99
 Ribavirina, 161
 Rifampicina, 160, 203t, 249t
 Rimantadina, 161
 Risedronato, 148t
 Ritonavir, 162
 Rituximab, 163
 Rivastigmina, 179
 Ropinirol, 177
 Rosiglitazona, 104, 106t
 Rosuvastatina, 88
 Rufinamida, 176t

S

Sabor, potenciadores, 233
 Sales de iones inorgánicos, 212
 Sangre, 73
 Saquinavir, 162, 218, 220t
 Secreción tubular activa, 29
 Secretagogos, 98, 103
 Secuestradores de ácidos
 - biliares, 276t
 - grasos, 87, 89
 Semivida biológica, 32
 Sequedad bucal, fármacos, 68
 Serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación,
 88, 133, 172, 175

Serotoninérgicos, 88, 133, 175
 Sertaconazol, 161
 Sertralina, 119, 132t, 175
 Sialosquesis, 68
 Sibutramina, 132t, 133
 Sildenafil, 220t
 Simvastatina, 88, 89t, 220t, 222, 249t,
 Síndrome de abstinencia, 47, 49, 50
 Sirolimus, 220t
 Sistema(s)
 - cardiovascular, 73
 - endocrino, 50, 113, 121
 - gastrointestinal, farmacología, 57
 - LADME, 26, 27f
 - nervioso central, 169
 Sitagliptina, 103, 106t
 Sodio, 23, 74-75, 78, 174, 226, 301
 - canales, 40, 176t
 Soja, 123, 153, 226, 261t
 Sorafenib, 163
 Sucralfato, 58t, 60, 251
 Sulfadiazina, 160
 Sulfametoxazol, 160
 Sulfamidas, 160
 Sulfasalazina, 160
 Sulfonilureas, 103, 106t
 Sunitinib, 163

T

Tazobactam, 158
 Té, 213t, 222t
 - verde, 132t, 135, 260t
 Tegafur, 162
 Teicoplanina, 158
 Temozolamida, 162
 Temsirolimus, 163
 Tenipósido, 163
 Tenofovir, 162
 Teofilina, 203t, 261t, 270, 276t, 302t
 Terapéutica, concepto, 3
 Terapia hormonal sustitutiva, 145
 Teratogénesis, 271
 Teratogenia, 271
 Terbinafina, 161
 Teriparatida, 150
 Termogénicos, 132t, 134
 Tesofensina, 137
 Tetraciclina, 66t, 157, 159, 163t, 218, 221, 302t
 Tetrahidrolipstatina, 134
 Tiamazol, 120t, 288t
 Tiazidas, 153, 188, 291t
 Tiazolidindionas, 103

Tibolona, 153
 Tigecilina, 159
 Tiotepa, 162
 Tipranavir, 162
 Tiramina, 227
 Tobramicina, 158
 Tolerancia, 49
 Tolnaftato, 161
 Topiramato, 130, 176t
 Topoisomerasas, inhibidores, 163
 Topotecán, 163
 Toxiinfección alimentaria, 185
 Tracolimus, 220t
 Transcriptasa inversa, inhibidores, 162
 Trastornos del comportamiento alimentario, 127
 Trastuzumab, 163, 167
 Tretinoína, 164
 Trihexifenidilo, 178

U

Úlcera gástrica, 59
 Uricosúricos, 187

V

Valaciclovir, 161
 Valganciclovir, 161
 Vancomicina, 159
 Venlafaxina, 175
 Vigabatrina, 176t
 Vinblastina, 162
 Vinca, derivados, 162
 Vincristina, 162
 Vindesina, 162
 Vinorelbina, 162
 Vitamina(s), 239, 242t
 - A, 270, 288t
 - B₁, 235, 242t
 - B₆, 119, 125, 160, 182, 276t, 290
 - B₁₂, 60, 86, 83, 194t, 270, 280, 289t
 - C, 118, 243, 263t, 291
 - D, 51, 154, 126, 135, 144, 146-154, 242t, 243, 263t, 276t, 290
 - E, 279, 290
 - K, 34, 81, 203t, 225, 229t, 230, 249, 260, 276t, 290, 300, 302t
 Volumen de distribución, concepto, 32, 274
 Voriconazol, 161

W

Warfarina, 81, 203t, 222t, 225, 241, 250, 276t, 302,

X

Xerostomía, 68, 276t, 287

Y

Yodo, 121, 123

Yoduro potásico, 161

Yogur, 213t, 214

Z

Zalcitabina, 162

Zanamivir, 162

Zidovudina, 162, 222t, 248t

Zolendronato, 148t

Zumos, frutas, 213

booksmedicos.org