

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 antagonísticos 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, enalaprilo). 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).

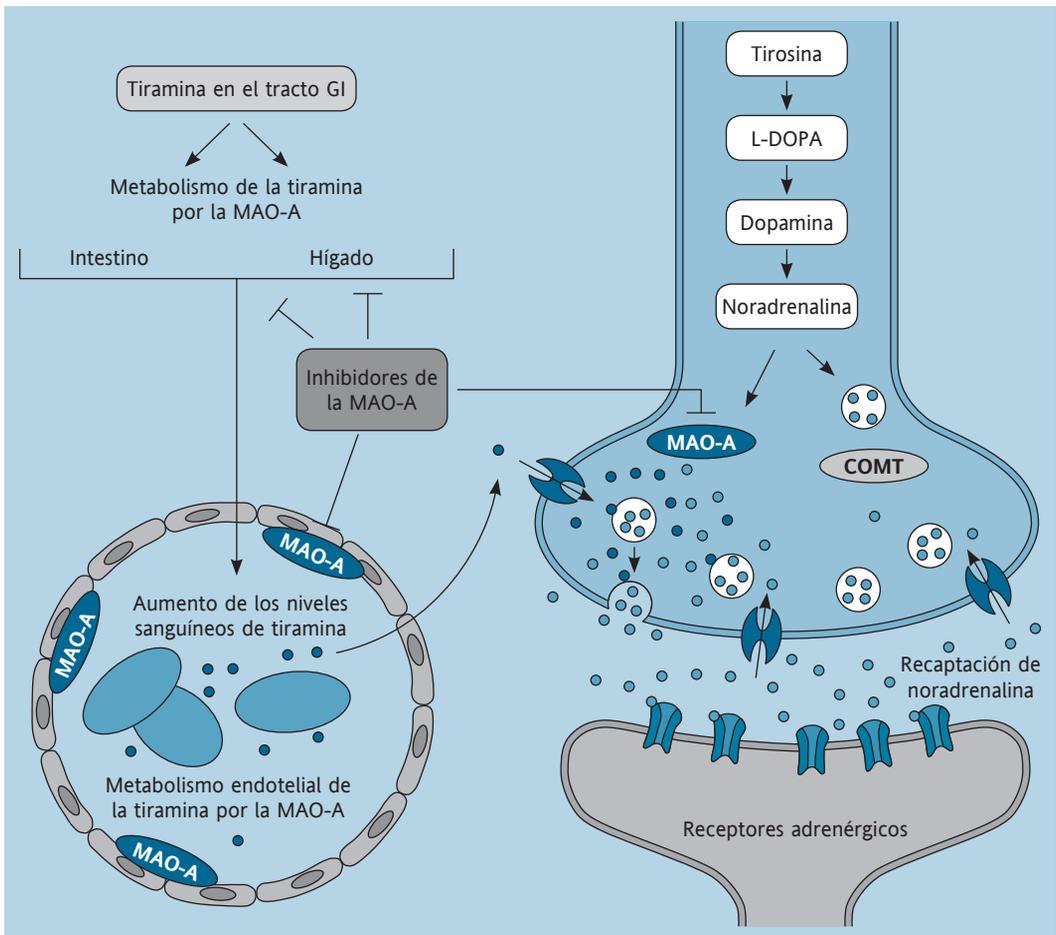


FIGURA 20-1. Mecanismo de acción de los IMAO.

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 digi-tálicos, 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 tratamien-tos 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 alimen-tos 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 hiper-tensión 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 warfari-na, 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 antihi-pertensivos.
 - b Aumenta los efectos de los antihiper-tensivos.
 - c Aumenta los efectos de los anticoagu-lantes.

d 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 glicínico 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 vitamine 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 hyperkalemia 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. Licorice and hypertension. Neth J Med 2005 Apr; 63 (4): 119-20.