



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA



**EXÁMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA**

**EFFECTO DE LOS ALIMENTOS SOBRE
LA ABSORCIÓN DE LOS FARMACOS**

TRABAJO MONOGRAFICO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

SALVADOR ALEJANDRO SILVA RODRIGUEZ

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

1. OBJETIVO
2. INTRODUCCION
3. CAPITULO I GENERALIDADES
 - A) Panorama General de la Fisiología Gastrointestinal.
 - B) Importancia de la Absorción y su Relación con la Bio-disponibilidad
4. CAPITULO II PUNTOS A CONSIDERAR EN EL EFECTO DE LOS ALIMENTOS SOBRE LA ABSORCION DE LOS FARMACOS.
 - A) Algunas Interacciones Fármaco-Alimento.
 - B) Algunas Interacciones Fármaco-Fluido
5. CAPITULO III REVISION BIBLIOGRAFICA
6. CAPITULO IV RESUMEN
7. CAPITULO V RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS
8. BIBLIOGRAFIA

O B J E T I V O

Uno de los aspectos poco estudiados dentro de la farmacocinética y relacionados íntimamente con la terapia medicamentosa es el que se refiere a las interacciones sufridas por los fármacos administrados oralmente con los alimentos.

El presente trabajo tiene como objetivo hacer un esbozo del conocimiento actual acerca de este tópico, basado en los trabajos de investigación realizados por diferentes investigadores.

I N T R O D U C C I O N

Los fármacos que actúan a nivel sistémico, y que son administrados oral y parenteralmente deben llegar a la circulación general en su forma farmacológicamente activa para ser distribuidos en todo el cuerpo y para ejercer efectos terapéuticos en su sitio de acción.

Actualmente se considera que una entrada completa al torrente sanguíneo es asegurada únicamente cuando el fármaco es inyectado intravenosamente. Otras rutas de administración y particularmente la vía oral, frecuentemente producen una fracción, alta o baja del fármaco administrado, en la circulación sistémica.

El mayor avance en farmacoterapia durante los últimos años ha demostrado que la biodisponibilidad de los fármacos resulta incompleta y variable si son administrados oralmente y ha aportado una definición parcial de sus múltiples causas.

Existen varias definiciones del término biodisponibilidad:

- Es el grado en el cual el ingrediente activo de un medicamento es asimilado en el cuerpo en una forma fisiológicamente activa. (N.F. XIII)

- Es el grado en el cual un fármaco es absorbido del medicamento hacia el cuerpo o el sitio de acción. -

(F.D.A.)

- Es el término usado para indicar una medida, tanto de la cantidad relativa que alcanza la circulación general de un fármaco administrado, como la velocidad a la cual esto ocurre. (A.C.F.)

De éstos, podemos resumir una idea central:

- La biodisponibilidad es definida como el porcentaje de un fármaco o ingrediente activo contenido en un producto medicamentoso que entra a la circulación sistémica en la forma farmacológicamente activa y a la velocidad con que esto ocurre.

Debemos considerar que la biodisponibilidad de un fármaco no está relacionada con lo que sucede después de que el fármaco ha alcanzado la circulación sistémica como es distribución, enlace a sitios activos o inactivos, activación o inactivación por biotransformación aún si esto ocurre en el torrente sanguíneo, o excreción. Todos estos procesos influyen la concentración de un fármaco durante su paso por el organismo, pero no tiene influencia sobre su biodisponibilidad.

La biodisponibilidad no es sino el primero de muchos facto-

res que determinan la relación entre dosis de fármacos e intensidad de acción.

La biodisponibilidad de un ingrediente activo contenido en un producto medicamentoso administrado por una ruta dada, está en función de las propiedades fisicoquímicas de este ingrediente, pero esto no implica que sea determinada exclusivamente por ellas.

La aplicación clínicamente importante del concepto de la biodisponibilidad no recae únicamente sobre la molécula activa farmacológicamente como tal, sino en forma más importante sobre los productos medicamentosos disponibles para uso terapéutico.

Es de suma importancia que ciertos factores tales como la formulación del medicamento, la coadministración de otras sustancias y las características del paciente, pueden modificar drásticamente la biodisponibilidad del fármaco activo.

Para poder realizar experimentación sobre la biodisponibilidad los investigadores llevan a cabo diferentes pruebas para la determinación de ésta, y de gran valor encontramos el análisis de las concentraciones séricas y de las excreciones urinarias.

Por lo que respecta a las concentraciones séricas, después de una administración única de un fármaco, se pueden obtener muestras de suero sanguíneo por una vena sistémica y ser analizadas para determinar la concentración del fármaco. Después de la ingestión de la mayoría de los productos pasa algún tiempo hasta que aparecen los rastros del fármaco en la circulación sistémica (tiempo de retraso).

Este retraso refleja el tiempo requerido para la desintegración del medicamento (forma sólida), liberación, y para la mayoría de los fármacos, el tiempo requerido en alcanzar el intestino delgado.

Para los propósitos de la mayoría de los estudios sobre biodisponibilidad, es suficiente la determinación de tres índices:

- Concentración sérica máxima del fármaco.
- Tiempo de máxima concentración sérica.
- Área bajo la curva concentración sérica vs. tiempo.

(Ver fig. 1)

La máxima concentración se alcanza después de un tiempo sin completarse la absorción del fármaco. De la misma forma, la velocidad de absorción se involucra, considerando que la eliminación comienza tan pronto como el fármaco aparece en la sangre.

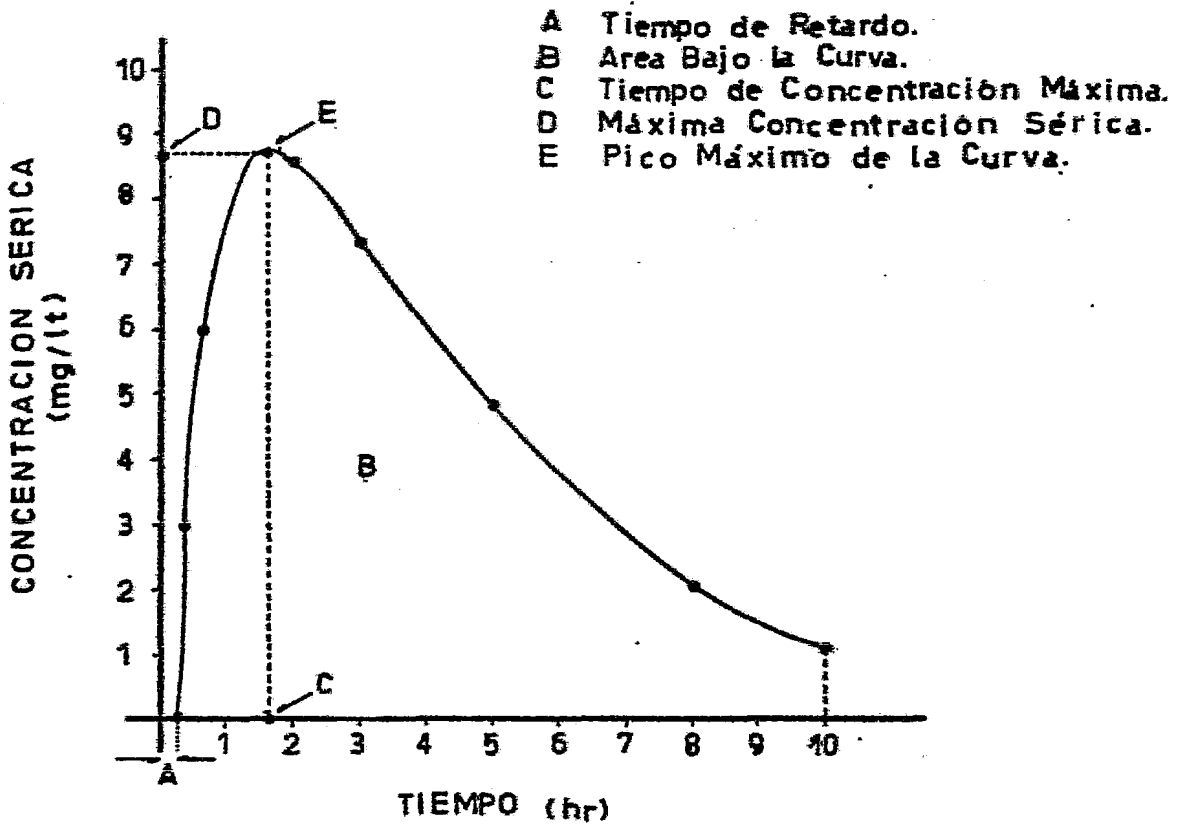


FIGURA 1: Curva de Concentración Sérica vs. Tiempo.

El máximo pico o cima de la gráfica es alcanzado cuando la - velocidad de entrada del fármaco a la circulación se iguala a la velocidad de salida del torrente sanguíneo, sea por distribución a tejidos, biotransformación o excreción urinaria.

El tiempo al cual la concentración sérica del fármaco alcanza su máximo, está íntimamente relacionado con la velocidad de absorción y es uno de los índices más ampliamente usados en la medición de biodisponibilidad en estudios de dosis única.

El área está sumamente relacionada con la cantidad de fármaco que entra a la circulación sistémica.

Es necesario enfatizar que la absorción de un fármaco no es completada cuando la concentración sérica alcanza su máximo, puesto que por definición, sólo la administración intravenosa de un fármaco garantiza su completa biodisponibilidad.

Otro de los métodos para la determinación de biodisponibilidad es el basado en la excreción urinaria. Se aplica especialmente con aquellos fármacos que son altamente excretados sin modificación en la orina y se mide recolectando la orina, midiendo su volumen y determinando la concentración del fármaco.

Los estudios de biodisponibilidad, empleando tanto la medición de excreción urinaria, como la medición de concentración sérica, pueden ser de resultados definitivos, aunque -- debemos considerar algunos puntos específicos como por ejemplo en los fármacos altamente biotransformados, su medición en la excreción urinaria será tanto del fármaco eliminado como de sus metabolitos, sin embargo, hay que tomar en cuenta la parte biotransformada en el lumen, en la pared intestinal o en el hígado, antes de poder alcanzar la circulación sistémica.

Los experimentos deben realizarse con diseños aleatorios para eliminar las posibles variaciones de individuo y como respuestas a esto, generalmente los estudios se llevan a cabo - en sujetos normales en ayuno y bajo condiciones estandarizadas. Estas precauciones son necesarias debido al gran n^um^ero de factores que afectan los resultados, como estados patólógicos, coadministración de alimentos, otros fármacos y otras circunstancias clínicas tales como las propias variaciónes del mismo paciente a diferentes tiempos. (Ver tabla 1)

Las características de la molécula de un fármaco son de primordial importancia para su biodisponibilidad. Algunos fármacos son inestables al pH gástrico, reaccionan con materiales en el intestino, o son inactivados rápidamente por enzimas gastrointestinales. Algunos fármacos protéicos como la

TABLA 1

FACTORES QUE INFLUENCIAN LA BIODISPONIBILIDAD DE FARMACOS ORALES.

1. Interacciones de los fármacos con el organismo.
 - Inactivación antes de la absorción gastrointestinal
 - Absorción incompleta
 - Biotransformación en pared intestinal o hígado
 2. Formulación del medicamento y características del fármaco.
 - Estado del fármaco (tamaño de partícula, forma cristalina, pK, solubilidad, etc.)
 3. Interacción con otras sustancias en el tracto gastrointestinal.
 - Alimentos
 - Fármacos
 4. Características del paciente.
 - pH gastrointestinal
 - Movilidad gastrointestinal
 - Perfusión gastrointestinal
 - Flora gastrointestinal
 - Estructura gastrointestinal
 - Enfermedades patológicas de mala-absorción
 - Deficiencia hepática
 - Deficiencia genética
-
-

insulina y otras hormonas, y otros muchos antibióticos no son biodisponibles después de administración oral por lo cual jamás se emplea ésta. También existe un número de fármacos que son metabólicamente transformados por la fibra del intestino.

La solubilidad de un fármaco al pH de los fluidos gastrointestinales es un prerequisite para su absorción.

Algunos fármacos pueden ser absorbidos por difusión pasiva a todo lo largo del tracto gastrointestinal, pero muchos lo hacen preferentemente o exclusivamente en ciertos segmentos.

El paso de la mayor parte de los fármacos a través de la mucosa gastrointestinal está limitada a la forma no disociada, de tal forma que las propiedades químicas influyen en el sitio de absorción. A un pH gástrico normal los fármacos básicos son pobremente absorbidos, pero la absorción puede ser incrementada por una elevación del pH gástrico. La absorción en el intestino es favorecida por un bajo grado de ionización al pH en la superficie del intestino, por un coeficiente de partición lípido-agua alto del fármaco no ionizado y por un tamaño molecular pequeño, si el fármaco es soluble en agua. Así, la velocidad y grado de absorción de los fármacos depende tanto de sus características de solubilidad en agua como de sus características de permeabilidad para atra-

vesar la mucosa intestinal.

Por lo que respecta a la formulación del medicamento, en los últimos años se ha mostrado, con estudios cuidadosos, que la formulación puede tener influencia sobre la biodisponibilidad del fármaco contenido en el medicamento, puesto que, como sabemos, la absorción está en función de que el fármaco se encuentre disuelto y por lo tanto, la velocidad de disolución influenciará la velocidad de absorción. Esto implica una serie de variaciones entre cada lote y aún entre cada tableta de un mismo lote. Dentro de los factores que provocan estas diferencias tenemos las características propias del fármaco ya discutidas, la adición de los excipientes, tales como lubricantes, desintegrantes, dispersantes, recubrimientos, etc., y la presión empleada en el proceso de fabricación, que juega también un papel importante.

En relación con las interacciones con otras sustancias en el tracto gastrointestinal, podemos hacer una diferenciación entre las interacciones por la ingestión concomitante de alimentos y de otras sustancias medicamentosas.

En lo que respecta a las interacciones y efectos de los alimentos con los fármacos, que es el tema central del presente trabajo será tratado con detalles más adelante.

Acerca de las interacciones con otras sustancias, según los estudios realizados por diferentes autores, se sabe que las interacciones entre fármacos y sustancias en el tracto gastrointestinal generalmente decrecen la absorción del fármaco, por ejemplo, los casos de envenenamiento se tratan con otras sustancias que reducen grandemente la biodisponibilidad del veneno. (Ver tabla 2)

Partiendo del hecho de que la gran mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, y son absorbidos en su forma no ionizada, su absorción en estómago e intestino está influenciada por el pH luminal, y por los cambios producidos por antiácidos. Por ejemplo, los antiácidos interfieren la biodisponibilidad de la tetraciclina, pero disminuye la destrucción de la penicilina G por la acción del jugo gástrico ácido. Acortando el tiempo de tránsito intestinal, los catárticos disminuyen la cantidad de fármaco absorbido en los casos de fármacos con absorción lenta.

Los fármacos depresores de la motilidad gastrointestinal (ejemplo, los derivados de opio, bloqueadores gangliónicos, -- los anticolinérgicos o los antiácidos con iones aluminio) hacen más lenta la absorción de la mayoría de los fármacos pero pueden incrementar su biodisponibilidad por el efecto mismo al incrementar su absorción.

TABLA 2

-
-
1. Cambio en el pH gástrico o intestinal (antiácidos).
 2. Cambio en la motilidad gastrointestinal (catárticos, -depresores de motilidad).
 3. Cambio en la perfusión gastrointestinal (fármacos cardiovascular).
 4. Interferencia con la función de la mucosa (neomicina, colchicina).
 5. Quelación (Tetracilina-calcio, magnesio, aluminio, hierro).
 6. Resinas de Intercambio de enlace (colestiramina-fármaco, acídicos).
 7. Absorción (carbón, caolin, antiácidos).
 8. Disolución en líquidos poco absorbibles (aceite mineral).
 9. Mecanismo desconocido (heptabarbital-bishidroxicumarina; fenobarbital-griseofulvina; alopurinol-warfarina).
-
-

Las características de los pacientes producen diferencias - considerables en las respuestas de individuo a individuo por la acción de los cientos de factores diferentes de un organismo a otro. Es necesario recordar que estos factores deben ser llevados a un mínimo durante los experimentos para - poder ser considerados significativamente válidos los resultados arrojados, desde el punto de vista estadístico.

C A P I T U L O I
GENERALIDADES

A.) PANORAMA GENERAL DE LA FISIOLOGIA GASTROINTESTINAL

Los mecanismos de absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal, los métodos empleados para estudiar la absorción y los factores fisiológicos influyen la biodisponibilidad de las formas orales. Aquí resulta de gran interés el hecho de como la ingestión de alimentos influyen la fisiología gastrointestinal y por este efecto como se afecta la absorción de fármacos.

Dos funciones fisiológicas que son de importancia primordial son la velocidad del flujo sanguíneo y la regulación de la motilidad y vaciado gástricos.

Aunque existe una absorción limitada en algunos compuestos - por la vía del sistema linfático, la ruta de absorción de mayor importancia es por la transferencia directa del lumen - del tracto gastrointestinal a través de la capa de células epiteliales, hacia el sistema capilar adyacente, conduciéndolo a la circulación portal. (Ver figs. 2, 3 y 4)

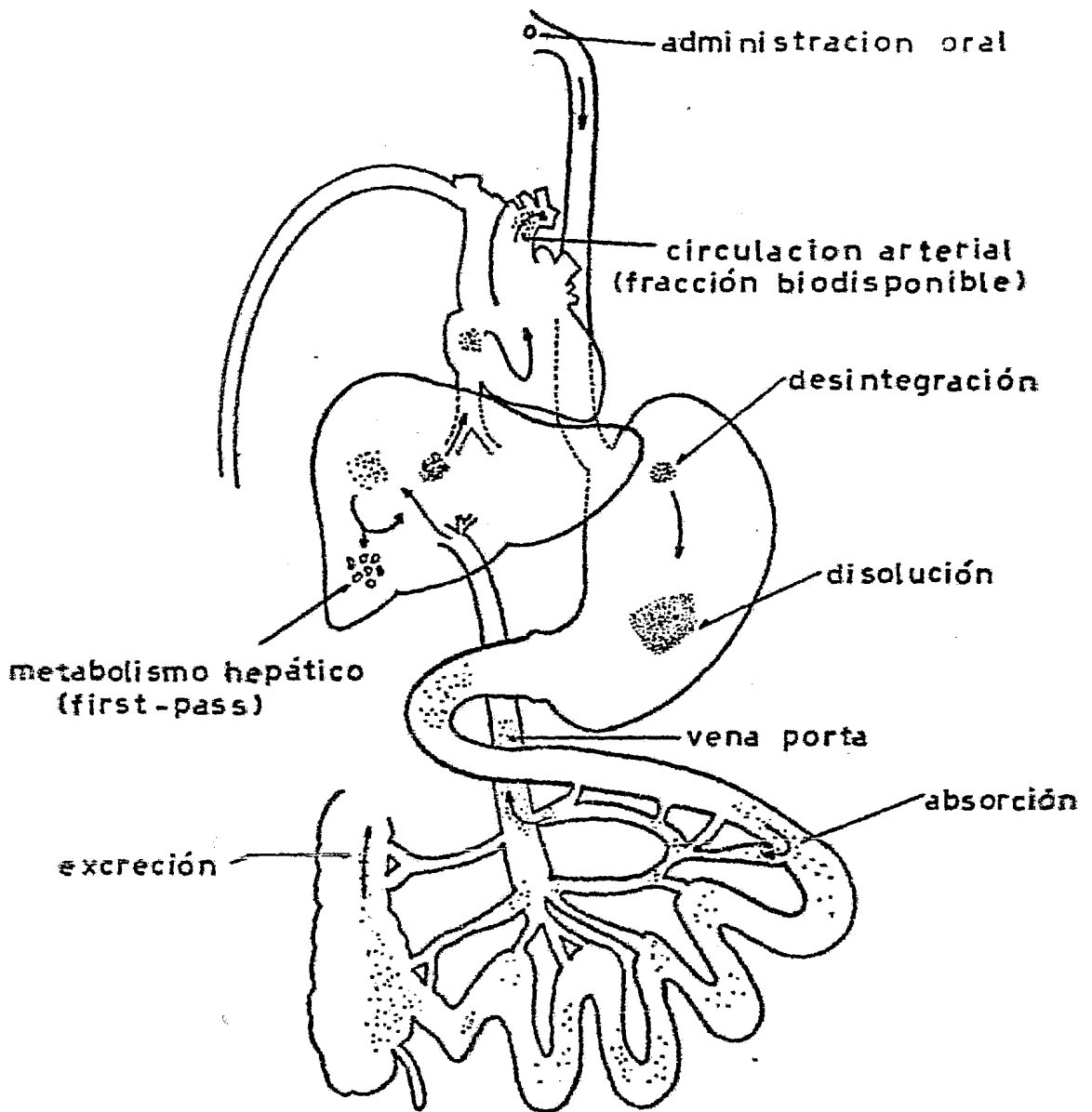


FIGURA 2: Diagrama Ilustrativo de lo que sucede después de la administración oral de un fármaco.

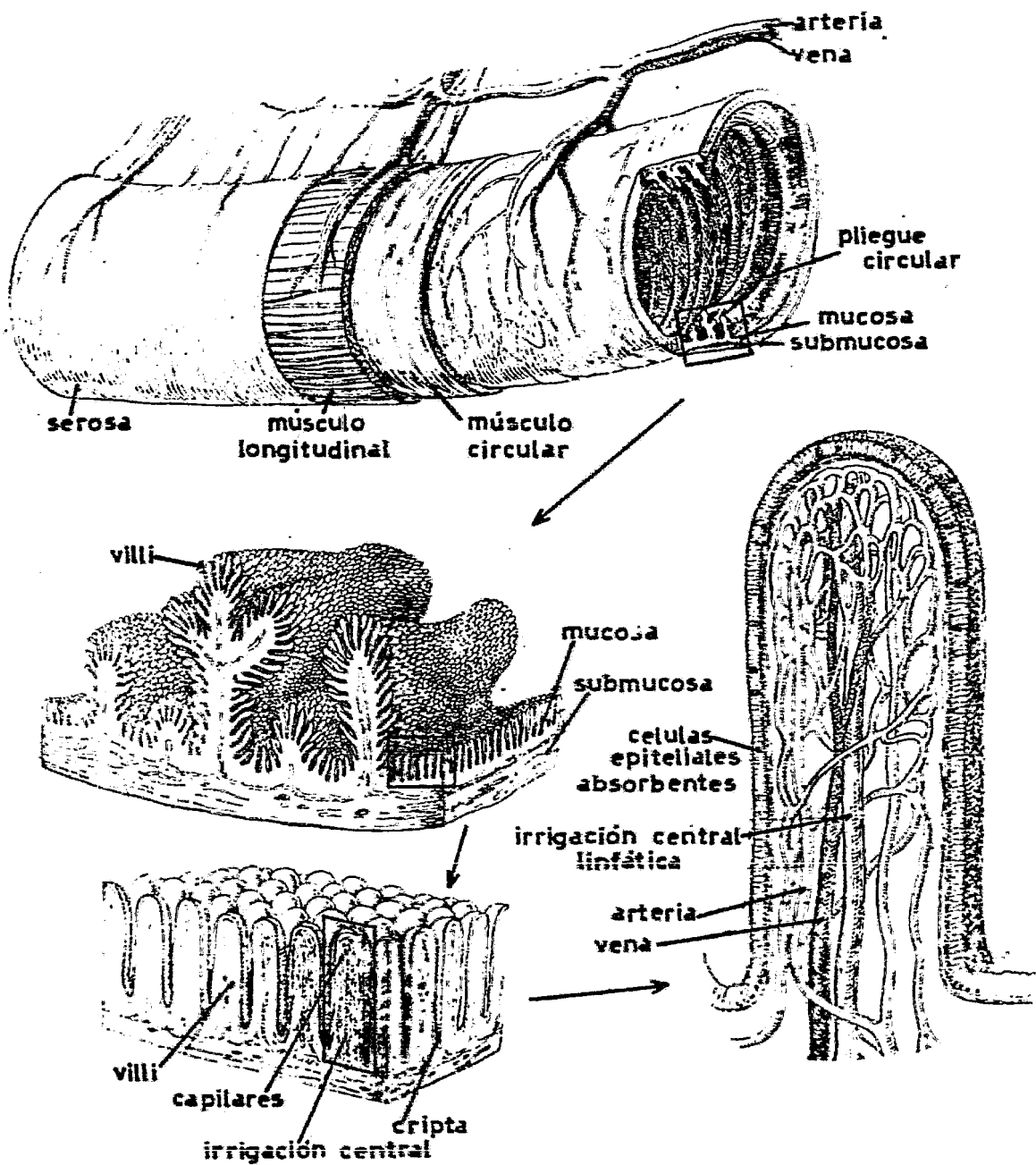


FIGURA 3: Composición Anatómica del Intestino Delgado.



FIGURA 4. Aspecto del villi en la mucosa del intestino delgado de rata (amplificado 630 veces).

Cualquier cambio en la velocidad del flujo sanguíneo espláncico ocasionado por la ingestión de alimentos, provocará alguna influencia en la eficiencia de absorción de cualquier componente lábil de absorberse, que se encuentre presente. Los estudios realizados por Brandt Castleman Ruskin y Kelly, [12] indican que en humanos sanos y normales, durante la ingestión de alimentos se produce una variación en el flujo sanguíneo espláncico, el grado de estas variaciones es considerable dependiendo del tipo de alimento. Después de una comida líquida alta en proteínas, el flujo sanguíneo espláncico estimado es incrementado de $1160 \text{ ml min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ a $1570 \text{ ml min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ durante la primera hora después de haber comido. Durante los 30 min siguientes, hubo una disminución de ----- $1430 \text{ ml min}^{-1} \text{ m}^{-2}$. Siguiendo una alimentación líquida rica en glucosa, el flujo sanguíneo espláncico estimado, baja hasta $975 \text{ ml min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ durante la primera hora después de haber comido, y los valores tienen a la normalidad en los siguientes 30 min, según los estudios realizados por Abramson y Fierst. [13]

Otros estudios en hombres normales y animales de laboratorio han demostrado que el incremento en flujo sanguíneo después de la alimentación no está limitada a la región espláncica sino que ocurre también en la mayoría de las regiones del cuerpo y es acompañada por el incremento en la salida cardiaca.

Gibaldi^[61] y Rowland^[62] describieron una expresión matemática del grado de depuración hepática de los fármacos dosificados oralmente. La fracción F_L de un fármaco absorbido que está lábil a la circulación general puede expresarse en términos de la ecuación 1.

$$F_L = 1.0 - Q_{CL,L}/Q_{B,L} \quad (1)$$

Donde $Q_{CL,L}$ es la depuración del fármaco; $Q_{B,L}$ es la velocidad de flujo de sangre o plasma hepático, y la relación $Q_{CL,L}/Q_{B,L}$ es la relación de extracción hepática. Resulta claro que si $Q_{CL,L}$ es constante y $Q_{B,L}$ aumenta, entonces el valor de F_L deberá incrementarse y una fracción más grande de las dosis absorbidas estará disponible a la circulación. Esta aparentemente sencilla relación está compuesta, sin embargo, por grandes diferencias individuales en la eficiencia de extracción hepática y la sensibilidad de la relación de extracción para cambios en las velocidades de flujo sanguíneo hepático, Rowland^[62] ha demostrado mediante el empleo de modelos de perfusión, que en los fármacos con baja relación de extracción F_L debe ser relativamente insensible a cambios en el flujo sanguíneo hepático, sin embargo, para fármacos con relación de extracción alto, F_L será dependiente de la velocidad de flujo. Los cambios en la fracción de fármaco depurado por el hígado resultan más complicados debidos a los cambios en la relación de extracción hepática, debidos

do a la saturación de las enzimas metabolizantes cuando el fármaco llega al hígado a velocidades mayores que las empleadas por el sistema de metabolización para liberar a las enzimas.

La ingestión de alimentos puede también incrementar el flujo linfático intestinal. Aunque los linfáticos son una ruta de absorción mayor para las moléculas grandes, tales como colesterol, proteínas y ácidos grasos, el flujo linfático que en comparación con el sanguíneo es sumamente lento, hace de esta ruta de absorción de poca importancia para la mayoría de los fármacos.

Es necesario hacer notar que los factores que controlan la motilidad y vaciado gástricos han sido cuantificados con alimentos líquidos o semilíquidos, pero no con alimentos sólidos, por la dificultad de cuantificarlos.

Aunque la absorción de muchos compuestos, particularmente aquellos que son solubles, y no ionizados en los fluidos gástricos, ocurre en el estómago, la gran mayoría de los fármacos son absorbidos eficientemente en el intestino delgado. Esto es particularmente cierto para compuestos débilmente básicos, los cuales tienden a ser no ionizados a pH del intestino, y para compuestos absorbidos en el intestino delgado por un mecanismo de transporte activo, aunque ésta, es una -

regla para la mayoría de los compuestos debido a la gran superficie epitelial de absorción de la mucosa intestinal, por esto, decimos que cualquier factor que retarde el vaciado estomacal, tiene en potencia el poder retardar la absorción de un fármaco administrado oralmente.

En adición al mecanismo de mezclado, reducción de los alimentos sólidos a quimo semifluido y digestión proteolítica, una función importante del estómago es la de regular la velocidad a la cual su contenido es vaciado al duodeno, y el único estímulo natural conocido que incrementa al vaciado es la distensión estomacal.

Otro factor que debe considerarse, es que el vaciado gástrico puede ser retardado por la actividad de los receptores situados en el duodeno e intestino delgado. Hunt y Knox^[14] han postulado tres tipos de receptores: 1) Aquellos que responden a la presión osmótica, 2) Aquellos que responden a las moléculas ácidas con pka menor de 5, 3) Aquellos que responden a grasas o sales de ácidos grasos.

A pesar de que el mecanismo de acción de los osmorreceptores, es aceptado por el consenso general que la mayor osmolaridad de un soluto entrante al duodeno, hace más grande la inhibición de la velocidad de vaciado estomacal. Los receptores acídicos y de ácidos grasos retardan en forma análoga el va-

ciado estomacal cuando son estimulados por la entrada de so-
lutos con bajo pH o ricos en grasas, a la parte alta del in-
testino delgado, y de esta forma, los receptores se aunan en
un mecanismo de defensa para la prevención de una lesión al
epitelio intestinal.

El vaciado gástrico también puede ser retardado por la inges-
tión de alimentos calientes, por soluciones de viscosidad al-
ta, por grasas y en menor grado por proteínas y carbohidra-
tos. En los estudios realizados por Marcus y Lengemann^[15]
se demostró en ratas, que una dieta de sólidos duplica el -
tiempo de vaciado estomacal. Debido a que la presencia de -
alimentos funcionan por sí misma como una inhibición mecáni-
ca, se provocará una estadía más prolongada de los alimentos
en el estómago, y ésto puede tener varios efectos sobre la -
absorción de los fármacos, dependiendo de la solubilidad del
fármaco, su estabilidad en los ácidos del jugo gástrico, y -
el carácter lipofílico de la molécula disuelta.

Una vez que el alimento ha pasado del estómago a la parte su-
perior del intestino delgado se produce un efecto estimulat
orio sobre la motilidad intestinal, y este incremento puede -
acelerar la disolución de partículas sólidas y también hacer
la trayectoria de difusión de las moléculas de fármaco hacia
la mucosa intestinal y también puede incrementarse la veloci-
dad del tránsito de compuestos a través del intestino.

Aparte de su influencia sobre el flujo sanguíneo esplánico y la motilidad gastrointestinal, la ingestión de alimentos, - particularmente grasa, también estimula la secreción biliar. Las sales biliares funcionan como superficies activas y pueden incrementar la disolución de los fármacos poco solubles aumentando consecuentemente su absorción, aunque en algunos casos se ha encontrado que forman complejos insolubles no - absorbibles.

B.) IMPORTANCIA DE LA ABSORCION Y SU RELACION CON LA BIODIS- PONIBILIDAD

Se conoce la absorción como el paso de una sustancia de un - comportamiento a otro adyacente y separados por una membrana. La acepción general en la rama de la farmacología es que absorción es el paso de una sustancia al torrente circulatorio, para que por medio de la sangre pueda ser distribuida a todo el organismo, y estará influenciada por la vía por la cual - se administre.

La absorción de fármacos incluye la transportación de éstos a través de diversas membranas, constituyendo cada una de - ellas una barrera que debe atravesar, ya sea, el epitelio - gastrointestinal, la piel, etc. Las membranas pueden estar constituidas por varias capas de células como es el caso del

El proceso biológico de absorción gastrointestinal involucra un sistema en el cual el fármaco difunde a través de la barrera gastrointestinal del compartimiento 1 (sitio de absorción) al compartimiento 2 (sangre). Puesto que al absorberse el fármaco, el volumen donde se distribuye es muy grande, encontramos que $C_1 \approx C_2$, por consiguiente, el gradiente de concentración (AC) se aproxima al valor de C_1 y así podemos enunciar la ecuación 3.

$$- \frac{dC}{dt} = k_a C_1 \quad (3)$$

que tiene la forma patrón de una ecuación de velocidad de primer orden.

La absorción gastrointestinal de la mayoría de los fármacos, después de la disolución, se comporta de acuerdo a una cinética de primer orden.

Difusión Facilitada:

Se realiza con sustancias insolubles en lípidos como los azúcares y los aminoácidos pero que utilizan un acarreador con el cual forman un complejo que los ayuda a atravesar la membrana liberándolos posteriormente, va en favor del gradiente de concentración.

Transporte Activo:

Un número significativo de agentes terapéuticos son absorbidos por éste mecanismo. El transporte activo es un mecanismo por el cual los materiales pueden ser transportados en - contra del gradiente de concentración, es decir, la difusión ocurre de una región de baja concentración hacia una de alta concentración. Esto implica el gasto de energía, la cual es proporcionada por el cuerpo. Se emplea un acarreador, ya - sea una enzima o alguna otra sustancia de la mucosa (no ha - sido elucidado), el cual es capaz de atrapar la molécula del fármaco en la superficie mucosa de la membrana gastrointesti - nal, acarreándolo a través de la membrana y liberándolo en - el lado sérico (sangre) de la membrana. El acarreador puede regresar al otro sitio para recoger otra molécula; y éste me - canismo ocurre únicamente en este sentido. Aquí encontramos como limitante la cantidad de acarreador presente, pues aun - que se sature, la velocidad no se ve afectada. Sin embargo, por las características mismas se puede presentar una inhibi - ción competitiva por el sitio de enlace fármaco-acarreador.

Filtración a través de los poros:

Por éstos, pasan las moléculas neutras como el agua y la - urea, y aquellos iones negativos como el cloruro y el lacta - to que se rodean de agua de hidratación; el espesor permiti - do para este efecto es de 8A. Los iones positivos no pueden pasar debido a las cargas positivas de la membrana. Tres -

condiciones afectan este tipo de transporte:

- a) Gradiente de concentración
- b) Gradiente eléctrico
- c) La diferencia de presión

Pinocitosis:

Se realiza por el englobamiento de moléculas grandes como -
proteínas, al ponerse en contacto con la membrana, pero en -
el caso de los fármacos no tiene gran importancia.

Ion Par:

Es una teoría reciente en la que se dice que un ion electro-
positivo (como el ácido sulfónico y los cuaternarios de am-
onio), pueden atravesar la membrana al combinarse con un ion
negativo formando un ion par soluble en lípidos, el cual se
libera en el medio interno de la membrana.

La relación que existe entre la absorción y la biodisponibi-
lidad se puede encontrar a raíz de la definición de biodispo-
nibilidad.

Biodisponibilidad es un término absoluto el cual indica la -
medida, tanto de la cantidad de fármaco que alcanza la circu-
lación general, como la velocidad a la que esto sucede. Co-
mo ya se ha visto, la cantidad de fármaco absorbido y la ve-
locidad con que se alcanza está en función de la velocidad -

de absorción. De aquí vemos que la biodisponibilidad está -
condicionada, es decir, es dependiente de proceso general de
la absorción. (Ver fig. 5)

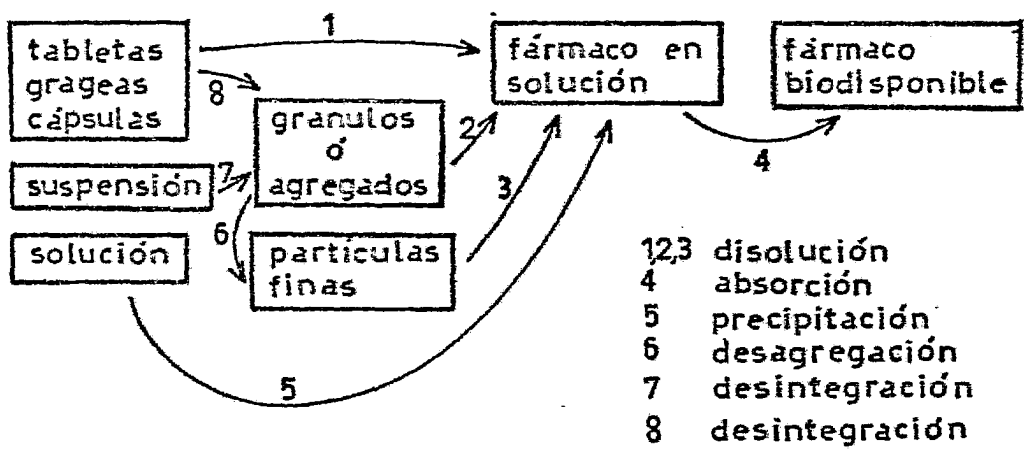


FIGURA 5: Pasos involucrados en la absorción de un fármaco.

C A P I T U L O II

PUNTOS A CONSIDERAR EN EL EFECTO DE LOS ALIMENTOS SOBRE LA
ABSORCION DE LOS FARMACOS.

A.) ALGUNAS INTERACCIONES FARMACO-ALIMENTO

En adición con las interacciones ya mencionadas los alimentos pueden influenciar la absorción de los fármacos más directamente por su acción sobre éstos, como puede ser absorción del fármaco sobre los compuestos de los alimentos, que la acción del fármaco por iones metálicos polivalentes tales como el calcio y el magnesio, o complejación con proteínas; sin embargo, se ha demostrado que la absorción de la tetraciclina se incrementa en la presencia de la grasa neutra tripalmitin y este efecto parece estar asociado con la remoción de los iones de calcio.

Los alimentos sólidos o semisólidos pueden actuar también como una barrera mecánica deteniendo el movimiento del fármaco hacia la superficie mucosa del tracto gastrointestinal, inhibiendo así la absorción del fármaco, influyendo grandemente la capacidad digestiva de las secreciones gastrointestinales.

B.) ALGUNAS INTERACCIONES FARMACO-FLUIDO

La idea generalmente aceptada es que los fármacos son absorbidos más rápidamente de soluciones concentradas que de soluciones diluidas, sin embargo, algunos estudios en animales experimentales y hombres parecen disputar esto. Ferguson^[17] estudió la toxicidad de una variedad de sustancias incluyendo ácidos y bases orgánicas y compuestos inorgánicos con dosis orales en ratas, fueron administradas dosis iguales de compuestos en volúmenes de agua equivalentes a 1.25%, 2.5% y 5% de peso corporal. La toxicidad de todos los compuestos, expresada en términos de dosis media letal, incrementó con la dilución. Otros estudios en ratas demostraron que la actividad farmacológica de dosis orales de pentobarbital sódico a un nivel de dosis de 50 mg/kg. se incrementó cuando la dosis fue dada en una solución diluida (5 ml por 100 gr de peso corporal) sobre la actividad cuando fue dada en solución concentrada (0.5 ml por 100 gr de peso corporal); y se demostraron niveles plasmáticos más altos de salicilato con una solución diluida (0.8%) sobre aquella que fue administrada en solución concentrada (25%). Martín^[19] demostró la influencia del volumen del fluido en la absorción de aspirina en hombres sanos, demostrando que la velocidad inicial de absorción fue duplicada cuando el volumen de agua ingerida se incrementó de 75 a 150 ml.

Una explicación sugerida a este fenómeno de incremento fue - el vaciado estomacal más rápido, debido al mayor volumen de hipotonicidad relativa creada por las soluciones diluidas - comparándolas con soluciones concentradas, con la consecuente exposición del soluto a un área de contacto más grande en la superficie intestinal. Otra explicación se encuentra en las observaciones hechas por Ochsenfahrt y Winne^[20], quienes demostraron que la absorción de moléculas acídicas ionizadas y no-ionizadas fue menor en soluciones hipotónicas; - las soluciones isotónicas dieron valores intermedios.

C A P I T U L O I I I
REVISION BIBLIOGRAFICA

Las observaciones anteriores indican que la ingestión de comida sólida o líquida puede influenciar al absorción de fármacos en varias formas, y estas variaciones son el resultado de la suma de interacciones fisiológicas, físicas y químicas. Estas consideraciones están condicionadas por otros factores como son la condición y edad del paciente, y si está o no en cama; todos los factores son en sí la explicación de las frecuentes inconsistencias en los reportes de estudios sobre este tema.

En la literatura se han reportado casos de alimentos que tienen efecto sobre la absorción, clasificando éstos como reducción, retardo, incremento, o ningún efecto.

El presente trabajo recopila con esta misma clasificación - los reportes hechos sobre este tema en particular.

(Ver tabla 3)

Fármacos cuya absorción puede ser reducida por alimentos.

La mayoría de las penicilinas entran en esta categoría; sin embargo, se ha considerado en ocasiones sólo como una absor-

TABLA 3

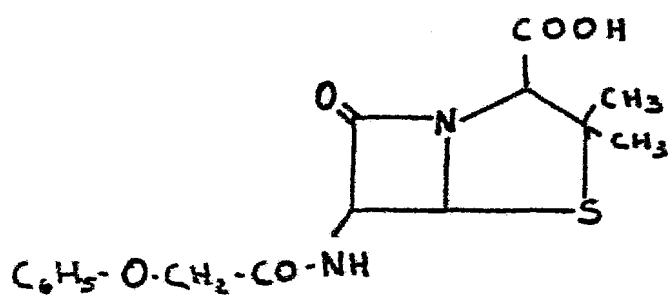
FARMACOS CUYA ABSORCION PUEDE SER REDUCIDA POR LOS ALIMENTOS

Fármaco	Forma	Dosis	Alimento	Muestras
Penicilina G	Tabletas	Unica	Desayuno estándar	Suero-orina
Fenilmercaptometilpenicilina	Cápsulas	Unica	Desayuno estándar	Suero-orina
Penicilina V (K)	Cápsulas	Unica	Desayuno estándar	Suero-orina
Penicilina V (K)	Cápsulas	Unica y Mlt.	Comida estándar	Suero-orina
Penicilina V (K)	Tabletas	Unica	Comida estándar	Suero-orina
Penicilina V (Ca)	Tabletas	Unica	Comida estándar	Suero
Penicilina V (ácida)	Tabletas	Unica	Comida estándar	Suero-orina
Feneticilina	Cáp. Tab.	Unica	Comida estándar	Suero-orina
Feneticilina	Tabletas	Unica y Mlt.	Comida estándar	Suero-orina
Ampicilina	Cápsulas	Unica	Carbohidratos, grasas y protefnas.	Suero-orina
Amoxicilina	Cápsulas	Unica	Carbohidratos, grasas y protefnas.	Suero-orina
Pivampicilina	Cápsulas	Unica	Comida estándar	Suero-orina
Tetraciclina	Cápsulas	Unica	Comida estándar	Suero
Tetraciclina	Cápsulas	Múltiple	Leche	Suero
Demetilclortetraciclina	Cápsulas	Unica	Leche	Suero
Demetilclortetraciclina	Cápsulas	Unica y Mlt.	Alimentos con leche	Suero-suero
Metaciclina	Cápsulas	Múltiple	Leche	Suero
Oxitetraciclina	Cápsulas	Múltiple	Leche	Suero
Aspirina	Cápsulas	Unica	Leche	Suero
Aspirina (Ca)	Tabletas	Unica	Leche	Suero
Propantelina	Tabletas	Unica	Comida estándar	Velocidad de flujo saliva
Levodopa	Tabletas	Múltiple	Dietas altas y bajas en protefnas	Clinicos
Rifampicina	Tabletas	Unica	Comida rica grasas	Suero-orina
Doxiciclina	Cápsulas	Unica y Mlt.	Alimentos con leche	Suero-orina
Doxiciclina	Cápsulas	Unica	Carbohidratos, grasas y protefnas.	Suero

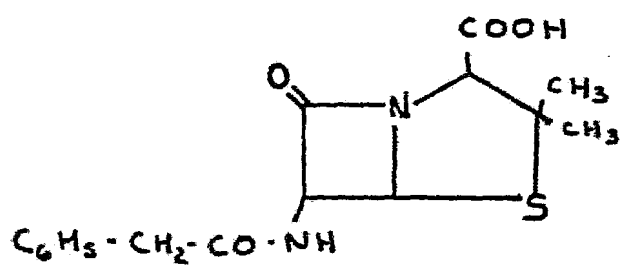
ción retardada, aunque esta clasificación es un poco arbitraria, puesto que la mayor parte de la evidencia sugiere que - la absorción es realmente inhibida por los alimentos, resultando en niveles circulantes más bajos y una excreción urinaria reducida del antibiótico. Aunque en realidad es necesario un estudio más exhaustivo para poder resolver esta cuestión, puesto que la bibliografía asequible no arroja datos contundentes para poder asignar una clasificación definitiva.

McCarthy y Finland^[21] estudiaron la absorción en cuatro clases de penicilinas: penicilina V, penicilina G, feneticilina y fenilmercaptometil penicilina, (todas como la sal potásica)

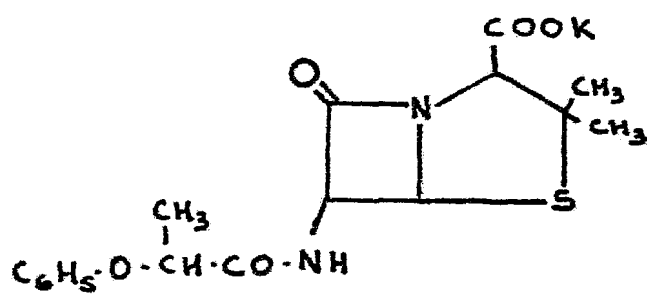
En este estudio se dieron dosis únicas (una sola dosis para el experimento), a 16 sujetos en estado de ayuno, y en otra ocasión, 15 min. después de tomar un desayuno estándar (desayuno que abarca alimentos que proporcionan cantidades equivalentes de carbohidratos, proteínas y grasas). El suero fue analizado microbiológicamente utilizando cuatro tipos diferentes de organismos, y aunque se encontraron respuestas diversas a estos análogos de la penicilina, las tendencias en los perfiles séricos fueron similares. Con todas las penicilinas se produjeron picos máximos más bajos y tardados en las curvas de los niveles séricos del antibiótico, siguiendo a las dosis postprandiales (posterior a la alimentación).



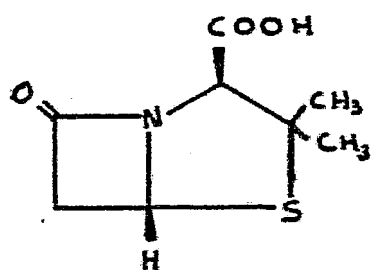
PENICILINA V



PENICILINA G



FENETICILINA POTASICA



ACIDO PENICILANICO

Se encontró también, que los niveles séricos tendieron a prolongarse relativamente en los sujetos con ayuno, y las áreas bajo las curvas de 0 a 7 hrs. después de la dosificación fueron consistentemente más altas en sujetos con ayuno. Los valores promedio de los coeficientes de área no-ayuno/ayuno, - basados en Staphilococcus 209 P fueron los siguientes: penicilina V (caps.), 0.88; feneticilina (caps.), 0.74; feneticilina (tabs.), 0.67; fenilmercaptometil penicilina (caps.), - 0.73; penicilina G (tabs.), 0.69. Los coeficientes promedio de recolección urinaria no-ayuno/ayuno fueron los siguientes: penicilina V (caps.), 0.75; feneticilina (caps.), 0.74; feneticilina (tabs.), 0.79; fenilmercaptometal penicilina (caps.) 0.98; penicilina G (tabs.), 0.53. Todos en un periodo de 0 a 5 hrs. durante la recolección urinaria.

La absorción reducida de la feneticilina y la penicilina V, debida a la presencia de alimentos, también se ratificó por el investigador Cronk^[23] y colaboradores, y los resultados de su estudio en 45 sujetos se presentan en la fig. 6.

Es evidente una actividad antibiótica en suero más baja pero más prolongada, ocasionada por los alimentos, aunque el efecto es mayor en feneticilina que en penicilina V.

En otros estudios, Cronk^[22] y colaboradores observaron una absorción reducida de feneticilina por la presencia de ali-

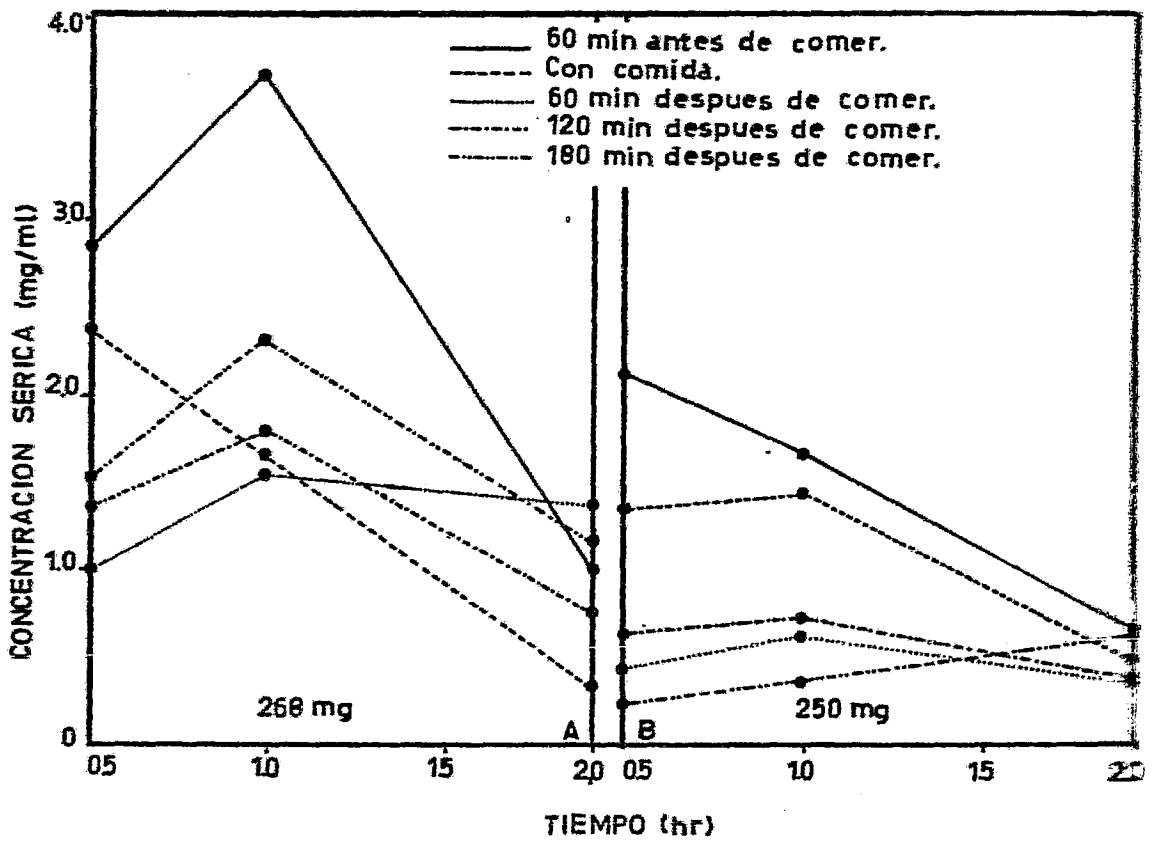


FIGURA 5: Efecto de los alimentos en la absorcion de FENETICILINA POTASICA (A) y PENICILINA V POTASICA (B).

mentos, con dosis múltiples y los resultados fueron aproximadamente el doble en el caso de la administración en ayuno - que cuando se administró después de comer.

En otro estudio realizado por McCracken^[6] y colaboradores, - en lactantes y niños, 106 en total, se utilizaron suspensiones de penicilina G y penicilina V, evaluándose las concentraciones del fármaco en suero, saliva y lágrimas. Se encontró que en ambos casos el área bajo la curva y las concentraciones máximas fueron reducidas de 40% a 60% en los pacientes a quienes se dió leche concomitentemente. Este caso demuestra la reducción en absorción del antibiótico por la leche lo cual desmiente anteriores ideas, contrarias sobre este caso.

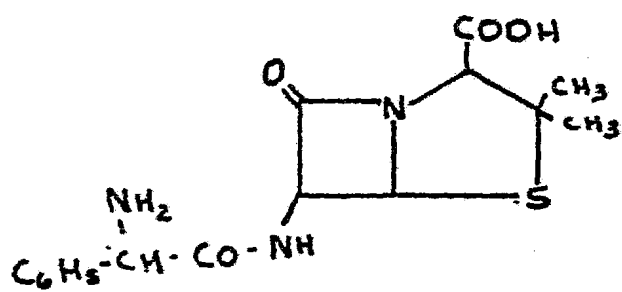
Berlin y Brnate^[24] realizaron un experimento, empleando como pacientes un grupo de enfermeras saludables, comparando - la biodisponibilidad de dosis de 150 mg de sales potásicas y cálcicas de penicilina V y penicilina V-ácida (en cristales grandes de 100-200 M y pequeños de 5-10 M), todas con una - formulación de tabletas rápidamente desintegrables. Las dosis se administraron a un grupo en ayuno y a otro 30 min después de ingerir un desayuno normal. No se encontraron diferencias ocasionadas por el tamaño de partículas. Los resultados obtenidos en este experimento sugieren que los niveles séricos altos comunmente encontrados con penicilina V-ácida

en individuos en ayuno no se obtienen cuando los fármacos - son administrados con alimentos. Todos los niveles séricos máximos fueron reducidos por alimentos.

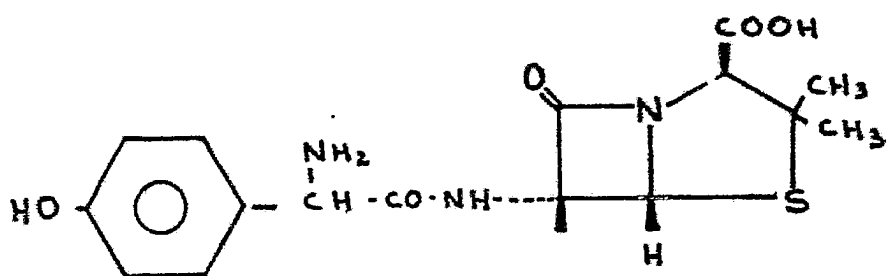
Cerca del 23% de la dosis de penicilina fue recolectada de la orina de los sujetos en ayuno y no-ayuno, 8 horas después que la penicilina V-ácida habfa sido administrada, sugiriendo que la absorción no fue dañada por la alimentación. Sin embargo, la recolección urinaria de ambas sales, a las 8 horas fue reducida de 33% a 23% cuando se administraron después de haber comido.

Se obtuvieron picos más altos en los niveles sanguíneos a partir de penicilina V potásica, en comparación con la penicilina V-ácida y también con la sal cálcica y consistentes con una disolución más rápida en los fluidos gástricos acídicos. La relativa insensibilidad de la penicilina V-ácida a una variación en su absorción, ocasionada por la ingestión de alimentos, puede ser debido a la mayor estabilidad de esta forma del fármaco y a su relativa baja disolución en el estómago.

La inclusión de ampicilina y la amoxicilina en la tabla 3 - (fórmulas OSP XIX), es de especial interés, pues se ha establecido que la absorción gastrointestinal de la amoxicilina es generalmente superior a la ampicilina. Neu^[26] comparó -



AMPICILINA



AMOXICILINA

los niveles séricos de ampicilina y amoxicilina en 12 individuos en estados de ayuno y no-ayuno. Los niveles de amoxicilina se elevaron más lentamente en la presencia de alimentos, pero los máximos alcanzados en los niveles séricos fueron - los mismos que aquellos encontrados en los sujetos con ayuno. Durante este mismo estudio, los niveles de ampicilina, (los cuales son normalmente la mitad de los alcanzados por la amoxicilina en dosis equivalentes), se encontraron tanto reducidos como retardados por los alimentos.

De la misma forma, en los estudios realizados por Welling^[27] sobre este particular, se observó que la penicilina y la amoxicilina fueron administradas a seis sujetos inmediatamente después de varias comidas de prueba y también con volúmenes grandes y chicos de agua a sujetos en ayuno, demostrando los resultados que la absorción de ambos fármacos fue reducida - en forma significativa por los alimentos. (Ver figs. 7 y 8)

Es claro de las figuras anteriores que los niveles sanguíneos de ambos agentes son considerablemente reducidos cuando son administrados inmediatamente después de comer, y que la cantidad de esta baja es independiente de los componentes de la dieta. Estos resultados fueron corroborados por Vitti^[28] y sus colaboradores en un estudio realizado bajo condiciones similares.

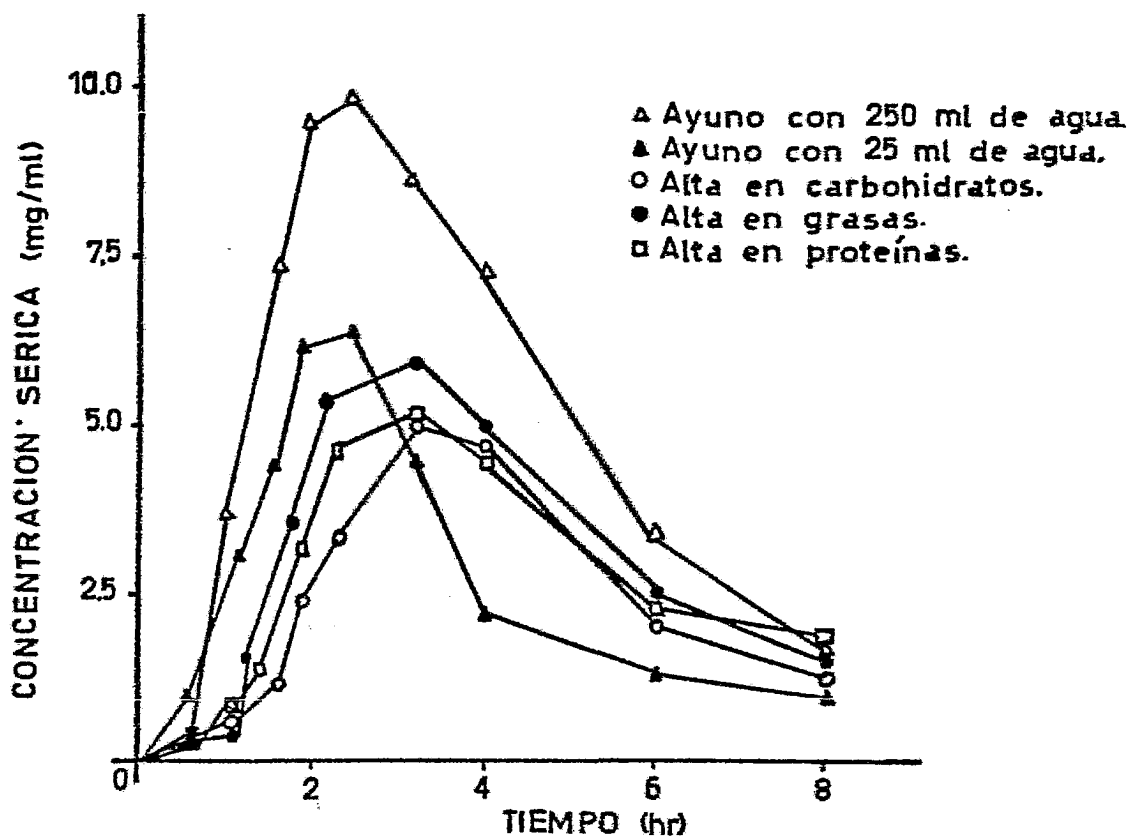
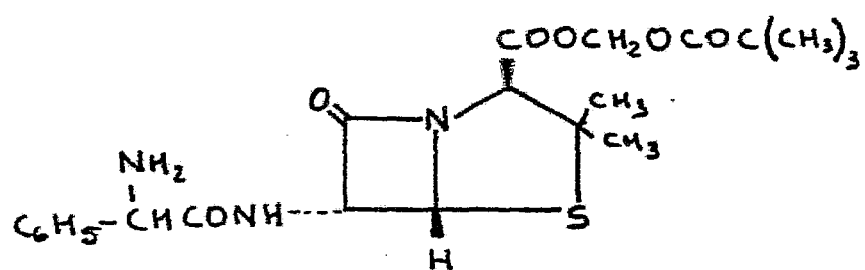


FIGURA 7: Niveles séricos promedio de amoxicilina en 5 sujetos que recibieron 500 mg de trihidrato de amoxicilina en cápsulas.

La Pivampicilina (fórmula NF XV) es otro derivado de la ampicilina que, según los reportes, presenta características de biodisponibilidad superiores a la ampicilina, y este derivado es administrado generalmente con alimentos para evitar una irritación gastrointestinal, por lo que resulta de gran interés este derivado; Fernández, Meneses y Ximénez^[30], compararon la absorción en una dosis de 350 mg de pivampicilina en cápsula, en 15 sujetos en ayuno y no-ayuno; aunque este fármaco provocó niveles séricos un poco más elevados de antibiótico que la ampicilina misma a los sujetos en ayuno, la absorción de la pivampicilina fue reducida considerablemente por un desayuno estándar.

Los niveles máximos de ampicilina alcanzados a partir de pivampicilina fueron reducidos de 4.5 a 3.3 mg/ml por la presencia de alimentos, y el área total bajo la curva de los niveles séricos fue reducida de 15.3 a 8.0 mg hr/ml. La recolección urinaria en 8 hrs de ampicilina después de administrar pivampicilina, se redujo suavemente de 62% a 55% de la dosis en los sujetos no-ayunados. Y en el estudio realizado por Jones^[29] y colaboradores también encontraron los mismos resultados de reducción en la absorción de ampicilina por alimentos en 32 sujetos.

En lo referente a las investigaciones realizadas sobre Tetraciclina (fórmula USP XIX) y sus derivados, existen varios es



PIVAMPICILINA

tudios que confirman una interferencia en la biodisponibilidad por los iones metálicos que producen una quelación o por enlace con moléculas grandes.

Las investigaciones realizadas por Neuvonen^[31] y en las llevadas a cabo por Schreiner^[32], se obtuvo una baja en la eficacia de absorción de tetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, y doxiciclina, todas administradas oralmente, ocasionada por la presencia de sales férricas, sin embargo, la absorción de doxiciclina es menos afectada por la leche y los productos lácteos, que las otras tetraciclinas, y puede ser debido a una afinidad menor de enlace a los iones cálcicos.

En concordancia con lo anterior, el estudio sobre tetraciclina realizado por Welling^[63] y colaboradores arrojó los valores mostrados en la fig. 9. En este trabajo se administró, a seis sujetos, el clorhidrato de tetraciclina en cápsulas y solución (500 mg/dosis).

Los resultados que se obtuvieron, indican que los niveles séricos de tetraciclina fueron reducidos por alimentos de prueba altos en carbohidratos, altos en grasas, y altos en proteínas, pero sin embargo, no hubieron diferencias entre estos tres tratamientos y la diferencia entre los tratamientos en ayuno, y los tratamientos de no-ayuno fueron realmente significativos. (Ver fig. 9)

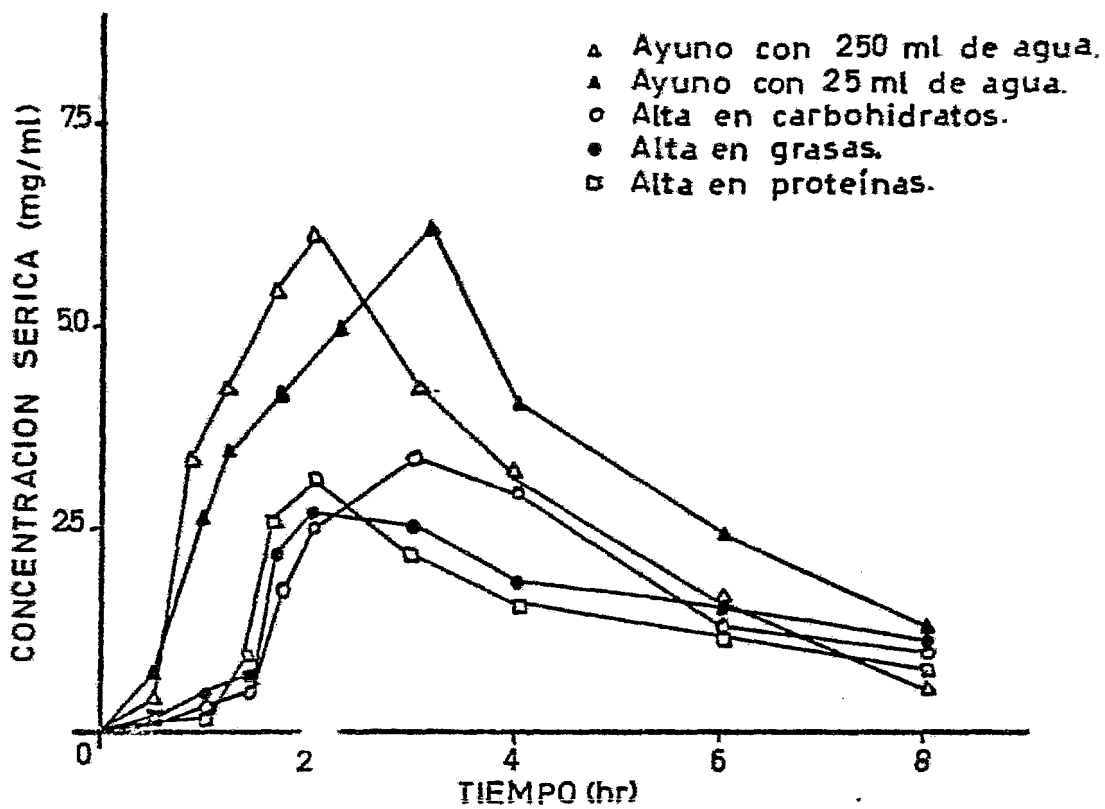
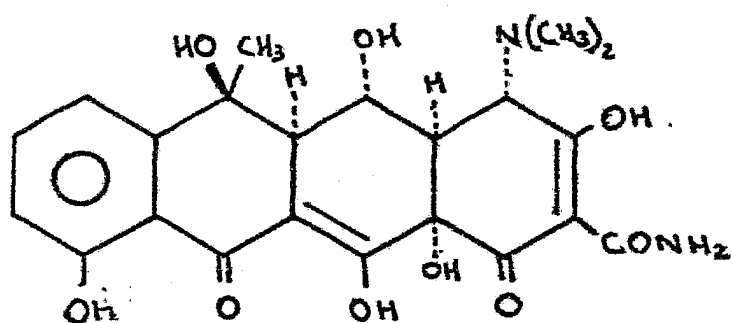
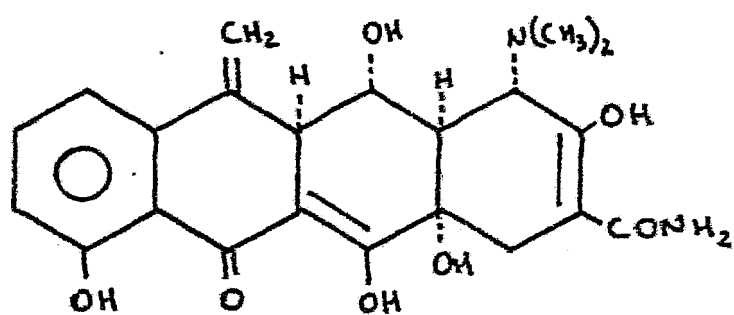


FIGURA 8: Niveles séricos promedio en 6 sujetos de ampicilina con una dosis de 500 mg de trihidrato de ampicilina en cápsulas.



OXITETRACICLINA



METACICLINA

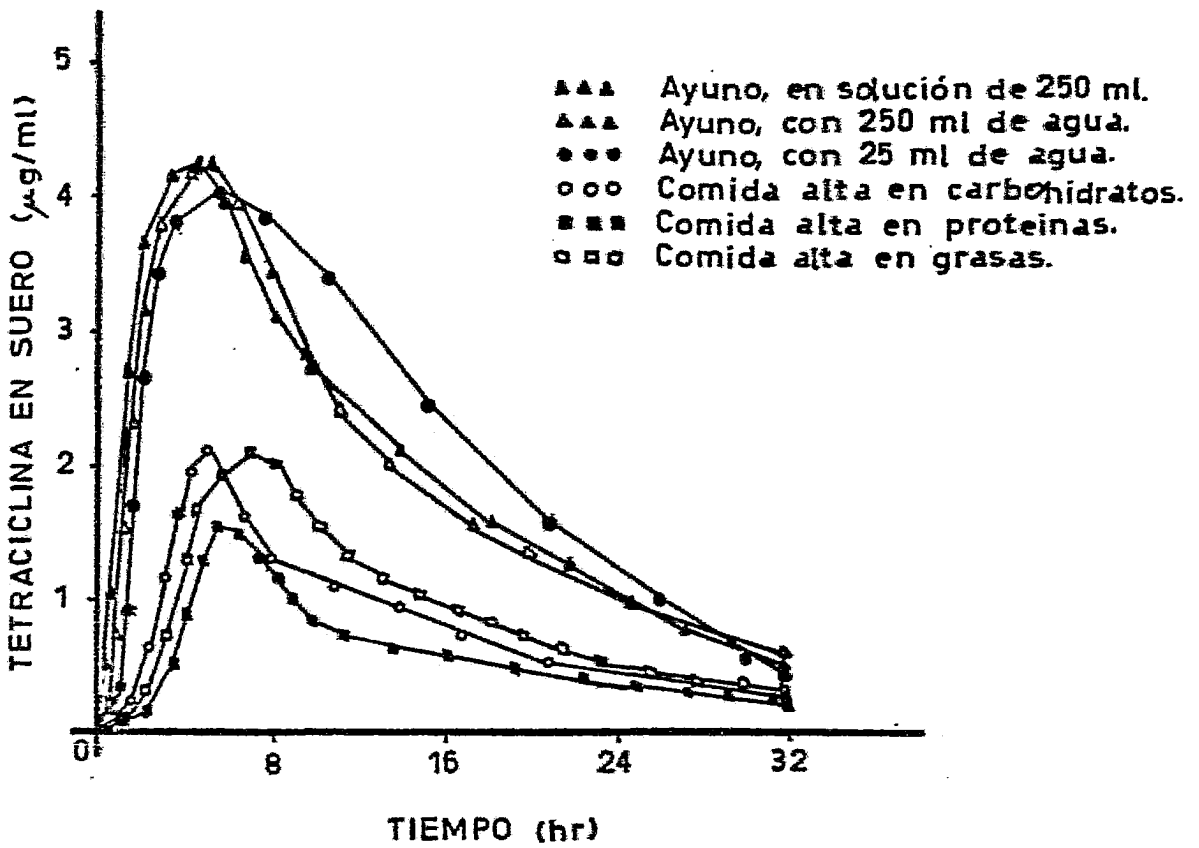
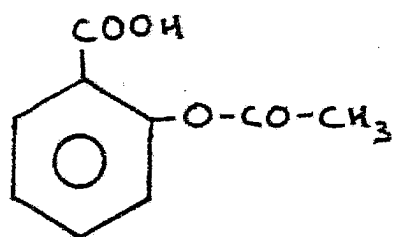


FIGURA 9: Niveles Séricos Promedio de Tetraciclina en 6 sujetos recibiendo 500 mg de clorhidrato de tetraciclina.

Sin embargo, en el mismo estudio, se trató de la misma forma al grupo de pacientes con tratamiento de doxiciclina, pero - las diferencias entre los tratamientos de ayuno y los de no-ayuno no fueron muy grandes para considerarse significativas.

En las investigaciones realizadas por MacArthur^[5] sobre doxiciclina, se encontró que su absorción no decrece con leche y que se disminuyen las náuseas que se provocan al administrarse con agua, lo cual significa una gran ventaja para la administración de este fármaco.

Otro de los fármacos estudiados, es la aspirina. Spiers y - Malone^[33] en sus investigaciones encontraron que los niveles séricos de medios de salicilato obtenidos en 1 hr seguidos de una dosis de 1.5 g de aspirina cálcica fueron significativamente reducidos de 12.1 mg % en sujetos en ayuno de - 5.9 mg % en sujetos en no ayuno. La aspirina absorbida del estómago y los intestinos, es rápidamente hidrolizada a salicilato mientras está en el tracto G.I., durante el tránsito a través de la pared del lumen G.I. y durante el efecto del primer paso a través del hígado. Por otro lado, el salicilato no es metabolizado apreciablemente durante su estancia en el tracto G.I. o durante el tránsito a través de la pared celular, y su transformación por el efecto del primer paso en el hígado es muy pequeño. De aquí vemos que cualquier retardo en el vaciado estomacal ocasionado por alimentos, provoca



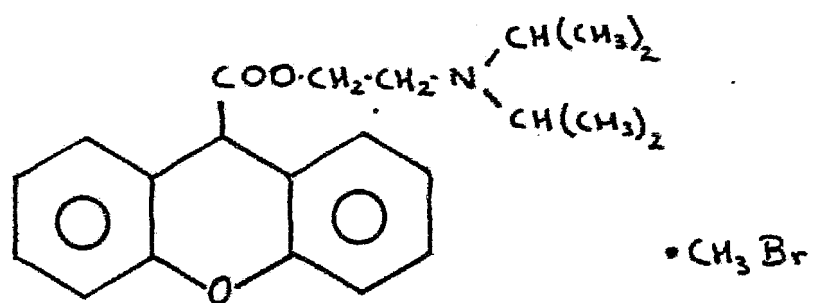
ASPIRINA

rá un efecto mínimo en la velocidad de aparición o de elevación de niveles séricos de salicilato. Sin embargo, recordemos que interacciones directas entre los componentes alimenticios y los fármacos pueden retardar su absorción, y aún - llegar a reducirla.

La influencia de la alimentación en la absorción de la propantelina fue estudiada monitoreando el efecto anticolinérgico (medido por la reducción en la velocidad del flujo salivar) en sujetos con ayuno o sin ayuno, siguiendo dosis orales únicas de tabletas. Este estudio realizado por Gibaldi y Grundhoter^[35] indica que se usaron tabletas de 15 y 30 mg y que se administraron con una noche de ayuno o inmediatamente después de un desayuno estándar. Los resultados se muestran en la fig. 10.

El grado de supresión del efecto anticolinérgico fue calculado a partir de las diferencias en las áreas bajo las curvas respuesta-tiempo en sujetos con y sin ayuno. El resultado - mostrado en la fig. 10 indica que el efecto anticolinérgico de la propantelina fue abolido después de dosis postprandiales. En otros dos sujetos de la experimentación, la respuesta fue reducida en 37% y 62%.

Con lo que respecta al fármaco Levodopa presenta un ejemplo interesante de como los componentes alimenticios pueden redu



BROMURO DE PROPANTELINA

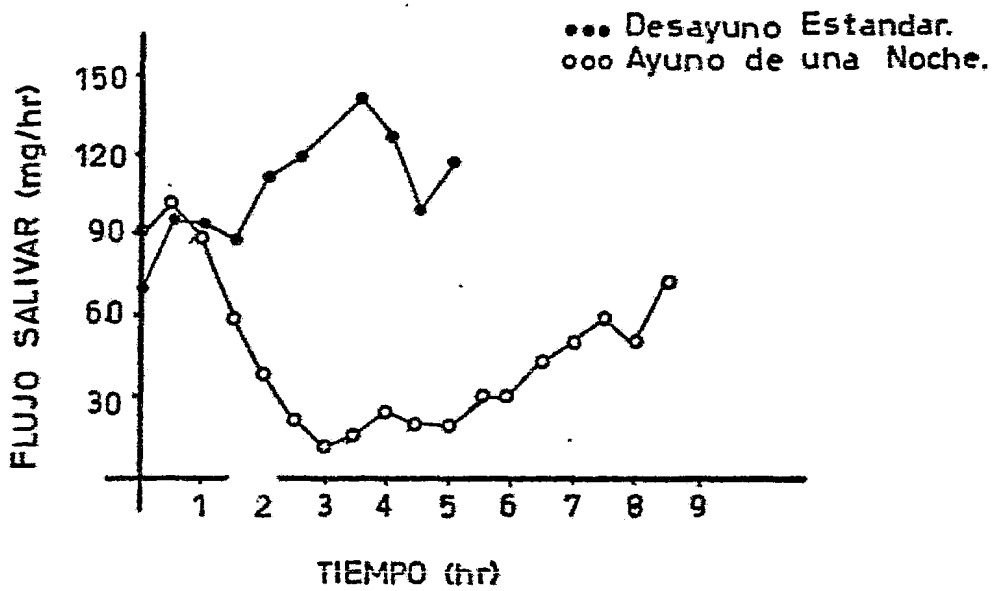
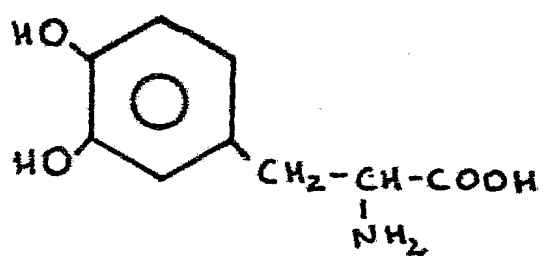


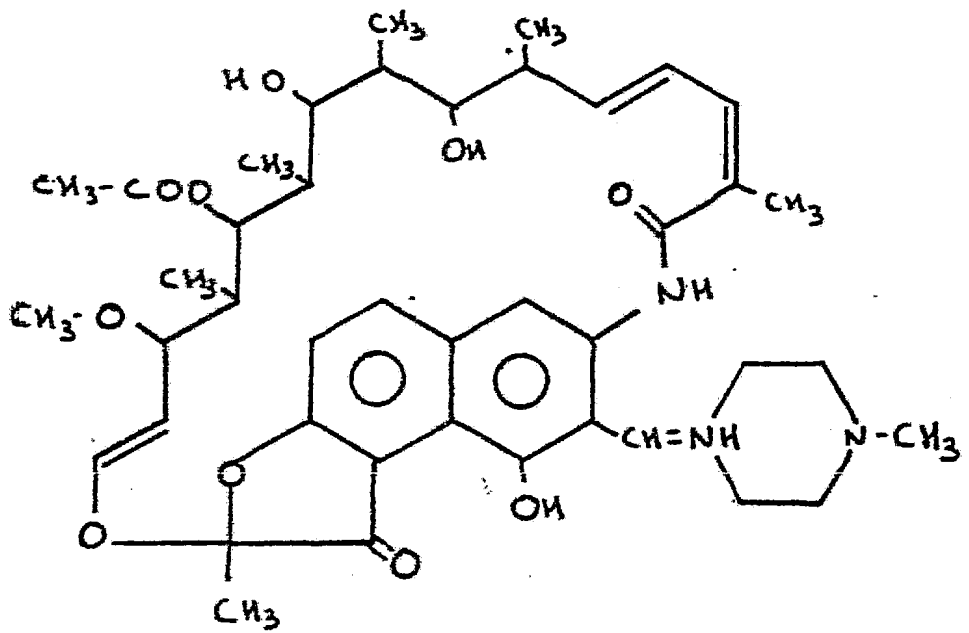
FIGURA 10: EFECTO DE LA PROPANTELINA (15 mg) SOBRE LA VELOCIDAD DE FLUJO SALIVAR.



LEVADOPA

cir la absorción del fármaco por inhibición competitiva del sitio de absorción. La Levadopa es absorbida y transportada por los mismos mecanismos por medio de los cuales son transportados otras grandes moléculas, tales como los aminoácidos neutros, y debe competir con ellos por la absorción, al igual que la absorción al cerebro.

Gillespie^[36] y colaboradores evaluaron la respuesta clínica de ocho pacientes con Mal de Parkinson, quienes estuvieron recibiendo Levadopa sola y también junto con el inhibidor metabólico d,l-alfametildopa hidrazina. Los fármacos fueron administrados a los pacientes controlando las dietas que proveían de 0.5, 1.0 y 2.0 g de proteínas por kg de peso corporal por día y también 1.0 g de proteína por paciente por día. Todas estas dietas fueron isocalóricas por variación de carbohidratos contenidos. Los resultados, basados en los efectos neurológicos y hormonales, mostraron claramente que las dietas altas en proteínas inhibieron el efecto terapéutico de la levadopa sola sin inhibidor metabólico. La coadministración de d,l-alfametildopa hidrazina, redujo el efecto de la ingestión de proteínas, logrando con esto, bajar la dosis requerida e inhibiendo su metabolismo para inactivar compuestos. Los resultados obtenidos en este estudio marcan el concepto de inhibición competitiva de la absorción de Levadopa por los aminoácidos dietéticos y la necesidad de restricciones en pacientes con esta terapia.



RIFAMPICINA

Respecto a la Rifampicina, Siegler^[37] y colaboradores realizaron un estudio controlado en 18 pacientes quienes recibieron dosis únicas de 600 mg , obteniendo picos máximos medios de los niveles séricos del fármaco de 8.8 mg ml⁻¹ en 2 hrs - en pacientes en ayuno y de 6.6 mg ml⁻¹ en 4 hrs después de un desayuno rico en grasas. La elevación de los picos en los pacientes con ayuno más que en aquellos con dosis posprandiales, donde las respectivas áreas bajo las curvas fueron 45.5 y 35.1 mg hr ml⁻¹. La orina de 24 hrs acumuló 18.4% de la dosis en ayuno y 13.2% de la dosis posprandial. Sin embargo, estas diferencias significativas no fueron de relevancia clínica puesto que ambos tratamientos produjeron niveles séricos mayores al MIC (concentración mínima inhibitoria) para Mycobacterium Tuberculosis.

Fármacos cuya absorción puede ser retardada por los alimentos.

Los fármacos cuya absorción puede ser retardada por los alimentos se encuentran listados en la tabla 4. Se debe recalcar de nuevo que la distinción entre fármacos reducidos y retardados es un poco arbitraria en algunos casos y está basada en información asequible fácilmente. El comportamiento en fármacos particulares y formulaciones necesita ser redefinido por estudios controlados más a fondo.

La inclusión de aspirina como tabletas efervescentes y el eli

TABLA 4

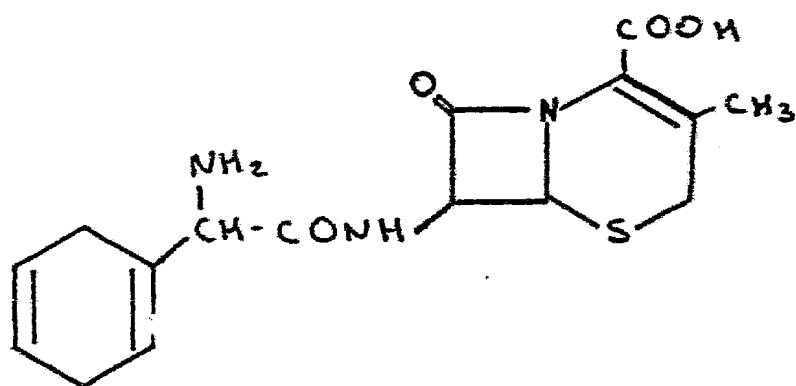
FARMACOS CUYA ABSORCION PUEDE SER RETARDADA POR ALIMENTOS

Fármaco	Forma	Dosis	Alimento	Muestras
Cefalexina	Cápsulas	Unica	Desayuno std.	Suero-orina
Cefaclor	Suspensión	Múltiple	Leche	Saliva-suero
Cefradina	Cápsulas	Unica	Com. 890 cal.	Suero-orina
Cefradina	Cápsulas	Unica	Desayuno std.	Suero-orina
Sulfanilamida	Suspensión	Unica	Desayuno std.	Sangre-orina
Sulfadiazina	Suspensión	Unica	Desayuno std.	Sangre-orina
Sulfadiazina (Na)	Solución	Unica	Desayuno std.	Sangre-orina
Sulfadimetoxina	Solución	Unica	Desayuno std.	Plasma-orina
Sulfametoxipiridazina	Solución	Unica	Desayuno std.	Plasma-orina
Sulfisoxazol	Solución	Unica	Desayuno std.	Plasma-orina
Sulfasimazina	Solución	Unica	Desayuno std.	Plasma-orina
Aspirina	Tab. efervescentes	Unica	Comida ligera	Plasma
Acetaminofen	Tabletas	Unica	Com. alta carboh.	Orina
Digoxina	Tabletas	Unica	Desayuno std.	Suero-orina
Furosemida	Tab. y solución	Unica	Desayuno std.	Suero-orina
Ion potásico	Tab. y solución	Unica	Desayuno std.	Orina
Talampicilina	Tabletas	Unica	Comida std.	Suero-orina

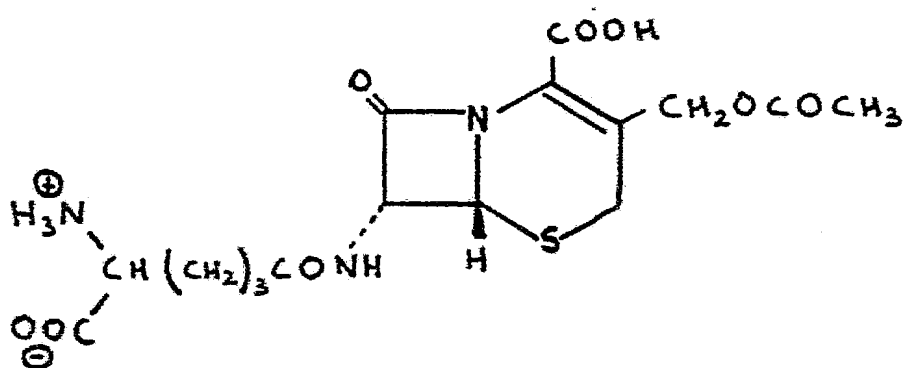
xir de digoxina en esta tabla, mientras que otras formas de dosificación de estos fármacos aparecen en la tabla 3 o 5 indica la influencia que la formulación puede tener en las interacciones fármaco-alimento.

La mayoría de las cefalosporinas y sulfonamidas que han sido estudiadas, caen dentro de la categoría de retardadas. --- Harvengt^[38] y colaboradores compararon la absorción de cefradina y cefalexina después de dosis orales a seis sujetos en ayuno, y después a los mismos sujetos 30 min después de desayunar. Después de dosis de 500 mg de cefalexina, los niveles séricos máximos con valores de 18.7 ± 1.0 y 19.8 ± 5.6 mg/ml, se obtuvieron en 1 hr en estados de ayuno y no ayuno, respectivamente. Después de dosis de 500 mg de cefradina, se obtuvieron máximos séricos similares de 18.3 ± 2.0 y 19.2 ± 4.1 mg/ml, también en 1 hr. Los niveles séricos de ambos agentes fueron bajados en individuos no ayunados solamente a 30 min después de dosificar. Entre 88% y 96% de ambos fármacos fueron recolectados en la orina de 24 hrs después de ambos tratamientos. El desarrollo farmacocinético de las dos cefalosporinas es paralelo y muy cercano y esto es debido a la gran similitud de las moléculas.

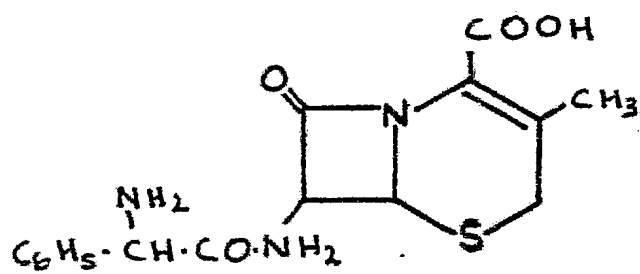
En otro estudio, la absorción de cefradina fue comparada en sujetos con ayuno, y en los mismos después de una comida de 890 calorías. Mischler^[39] y sus colaboradores encontraron



CEFRADINA



CEFALOSPIRINA C

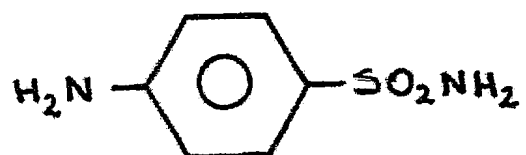


CEFALOXINA

que los alimentos no tuvieron un efecto significativo sobre la excreción urinaria del antibiótico ni sobre el área total bajo la curva de nivel sérico. (Ver fig. 11)

Otro derivado de la cefaloxina, el cafaclor, fue estudiado - por McCracken^[6] y colaboradores en 28 lactantes y niños. Se encontraron concentraciones séricas de 10.8 mg/ml y 13.1 mg/ml en pacientes con ayuno 30 min después de dosis de 10 mg/ml y 15mg/ml respectivamente. Aunque los máximos obtenidos en los pacientes a quienes se administró concomitantemente - leche, fueron más pequeños, el área-bajo la curva no fue afectada. Los resultados obtenidos en el análisis de saliva fueron similares. Esto representa un retardo en alcanzar su disponibilidad biológica total.

Por otro lado, en dos estudios realizados por Peterson^[40] y colaboradores y por MacDonald^[41] y colaboradores, se indica que la absorción de sulfonamida es generalmente retardada - por alimentos. Sin embargo, los cambios en la eficiencia de absorción son dependientes de la composición y forma de dosi- ficación. Los niveles séricos máximos de sulfonamida alcan- zados por una suspensión oral de 5 g, fueron reducidos muy - poco de 10 a 8 mg %. Los tiempos requeridos para alcanzar - niveles máximos fueron incrementados de 30 min a 3 hrs. Los niveles máximos en suero de sulfadiazina a partir de una do- sis similar también fueron retardados. Por otro lado los ni



SULFAMILAMIDA

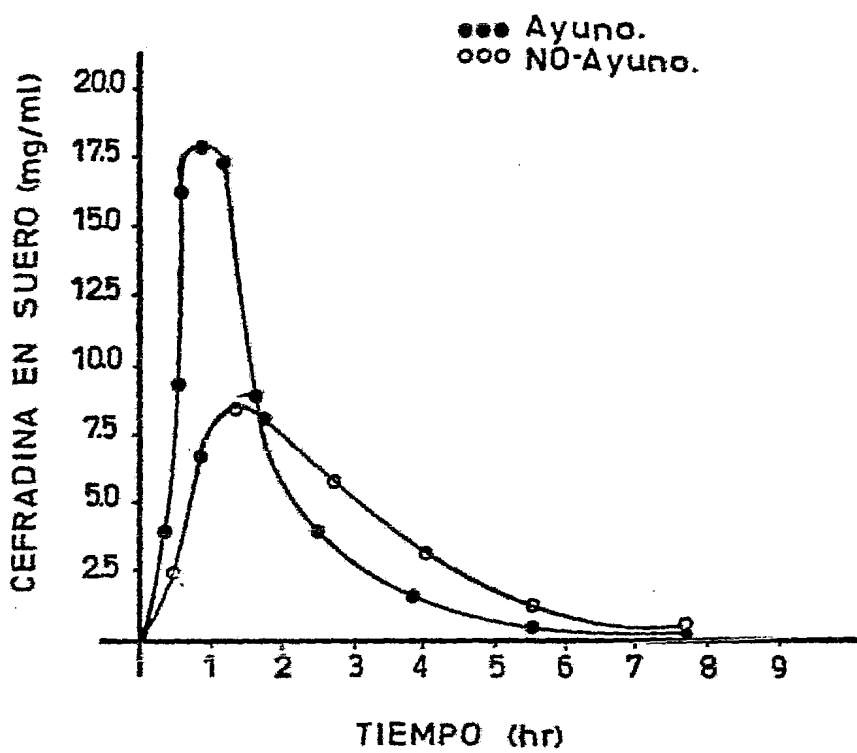
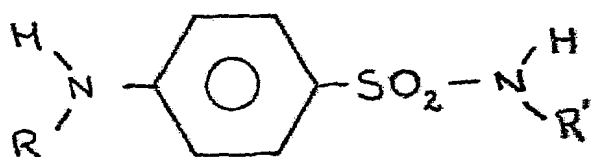


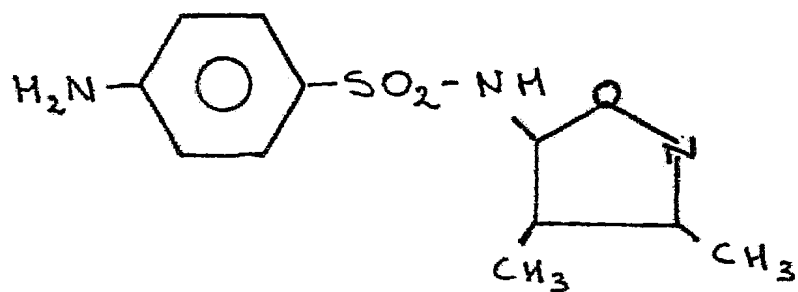
FIGURA 11: Concentración Sérica después de una Dosis Oral de 500 mg de Cefradina.

veles séricos obtenidos por una dosis oral de sulfadiazina sódica en solución fueron tanto retardados como reducidos - aunque en pequeña escala por alimentos. Los niveles séricos de las cuatro sulfonamidas: sulfasimazina, sulfametoxipiridazina, sulfadimetoxina y sulfisoxazol, fueron retardados pero no reducidos cuando se tomaron después de comidas, encontrándose diferencias significativas en los valores de nivel sérico entre los tratamientos de ayuno y no-ayuno, ocurriendo - principalmente durante las primeras 3 hrs después de haber dosificado. Los niveles séricos un poco más prolongados que se obtuvieron con sulfonamida debidos a los alimentos, sugieren ventajas clínicas que pueden ser obtenidas por administración de estos agentes concomitantemente con alimentos, - particularmente con los derivados rápidamente eliminados tales como la sulfadiazina y sulfisoxazol.

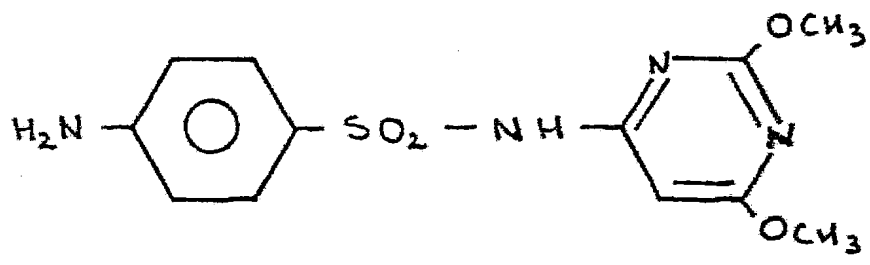
Relacionado a la aspirina, según los estudios de Spiers^[33] y de Wood^[34], la absorción de aspirinas a partir de tabletas convencionales es reducida por los alimentos, esta absorción a partir de tabletas efervescentes es retardada suavemente en los sujetos sin ayuno y se hacen semejantes a los ayunados después de 30 min de dosificar. Según Volans^[42] la preparación efervescente puede reducir el efecto de los alimentos al incrementar el pH gástrico puesto que este debería decrecer el tiempo de vaciamiento gástrico y también prevenir la precipitación de las partículas de aspirina en el es-



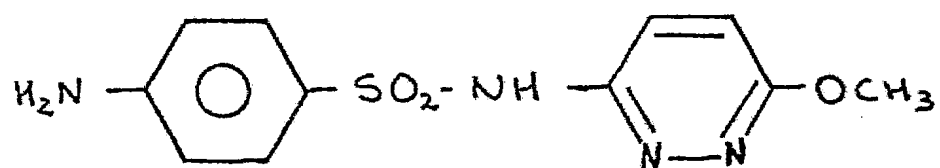
SULFONAMIDAS



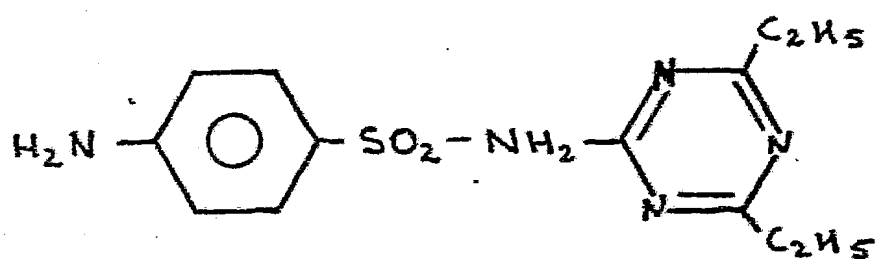
SULFISOXASOL



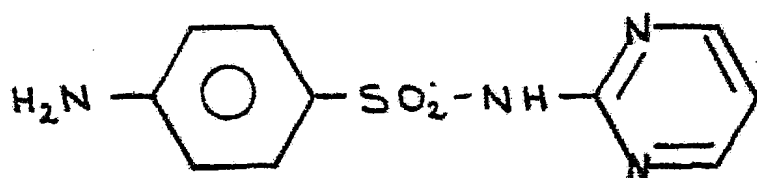
SULFADIMETOXINA



SULFAMETOXIPIRAZIDINA



SULFASIMACINA

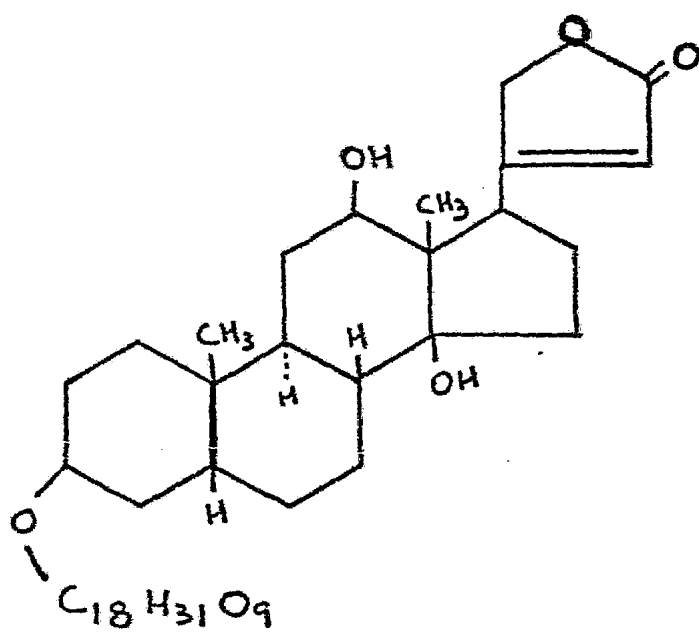


SULFADIAZINA

tomago.

Con lo que respecta al acetaminofen, Jaffe^[43] y colaboradores presentaron un experimento en el cual emplearon datos de excreción urinaria para comparar la influencia de comidas de altas proteínas, altas en carbohidratos y balanceadas sobre la absorción de acetaminofen en individuos normales. Los resultados obtenidos a partir de una dosis de 325 mg se muestran en la fig. 12. La velocidad de excreción del acetaminofen fue significativamente más baja siguiendo a la comida con carbohidratos, comparada con otros tratamientos a 1.5 y 3.0 hrs y fue significativamente más alta siguiendo a la comida con carbohidratos a 4.5 y 6.0 hrs. La comparación de los datos de excreción urinaria obtenidos con diferentes comidas de carbohidratos condujeron a la conclusión que el retardo en la absorción del fármaco se asocia con el alto contenido de pectina de ciertos alimentos. La pectina actúa como un absorbente y protector del tracto gastrointestinal y puede retardar la absorción por absorción, complejación e incrementando la viscosidad de los contenidos gastrointestinales.

En lo que respecta a la digoxina, Greenblatt^[44] empleó los niveles séricos para comparar la absorción de digoxina en tabletas en sujetos con ayuno y sin ayuno. La excreción urinaria acumulada de fármacos no se vió afectada por los alimen-



DIGOXINA

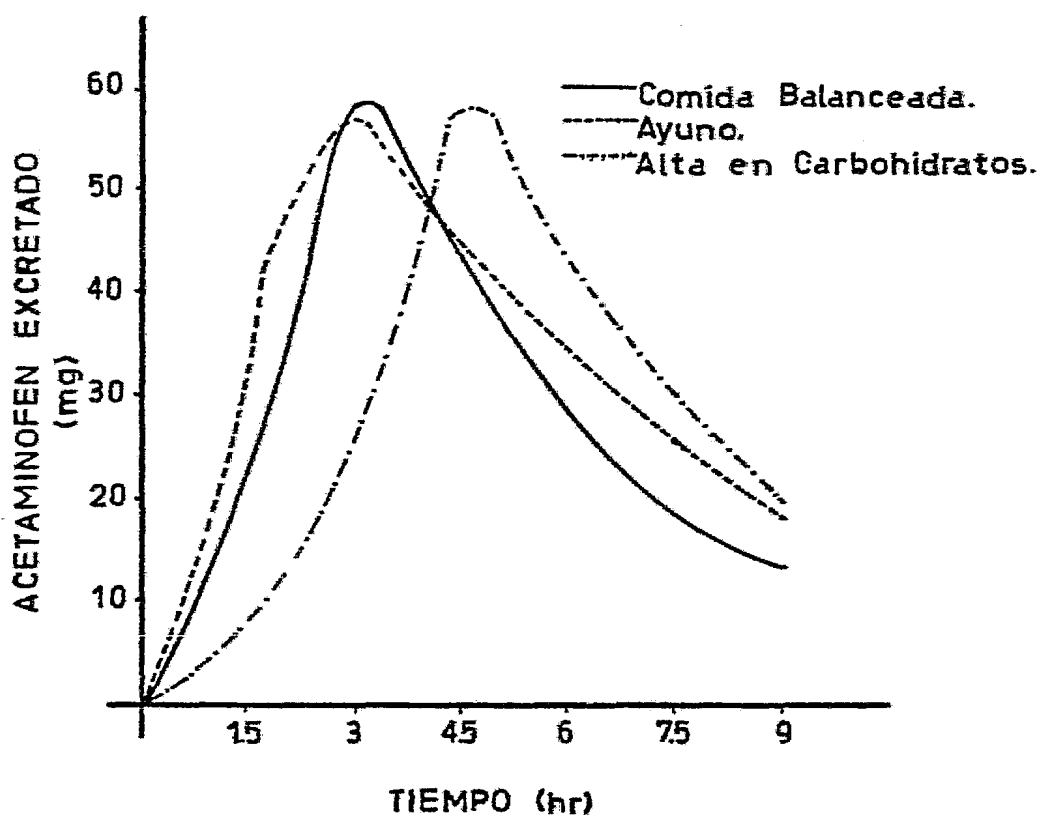
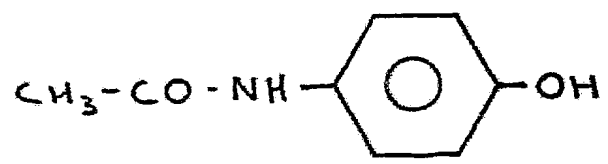


FIGURA 12: Cantidad Media Excretada en orina de acetaminofen.



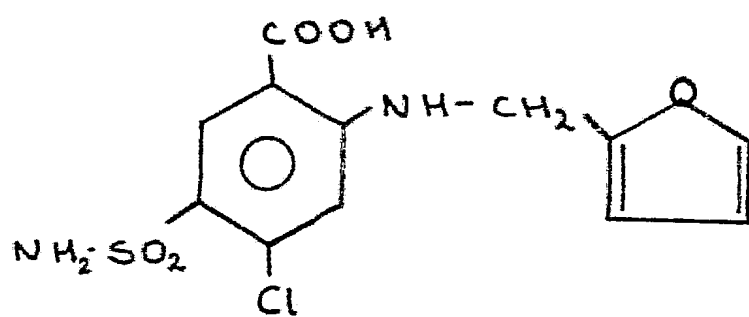
ACETAMINOFEN

tos. Encontró como resultado que los niveles séricos fueron bajados en los sujetos no ayunados durante las primeras 2 y 3 hrs después de su dosificación, pero no en tiempos posteriores, y las áreas bajo las curvas de niveles séricos tiempo de 0 a 8 hrs no mostraron diferencias significativas entre los tratamientos con y sin ayuno.

La absorción retardada debido a los alimentos también ha sido reportada para la sustancia diurética furosemida y el ion potasio por Kelly^[45] y por Ben Ishay^[46] respectivamente. Ambas sustancias son de importancia debido a que pueden ser requeridas como suplemento en la terapia diurética continua o crónica.

Los niveles séricos de furosemida en tabletas y solución oral fueron reducidos en 8 individuos normales cuando el fármaco fue administrado después de desayunar, comparando con los niveles obtenidos en estado de ayuno.

En los sujetos con ayuno, se obtuvo un máximo nivel medio de fármaco de 2.2 mg/ml, 1 hr después de dosificar. En sujetos no ayunados, el máximo nivel medio fue reducido a 1.0 mg/ml, pero este nivel fue mantenido arriba de 4 hrs después de dosificar. En dos sujetos, la excreción urinaria de 24 hrs de furosemida acumulada alcanzó un 50% y 32% de la dosis administrada en el estado de ayuno y 53% y 37% en dosis postpan-

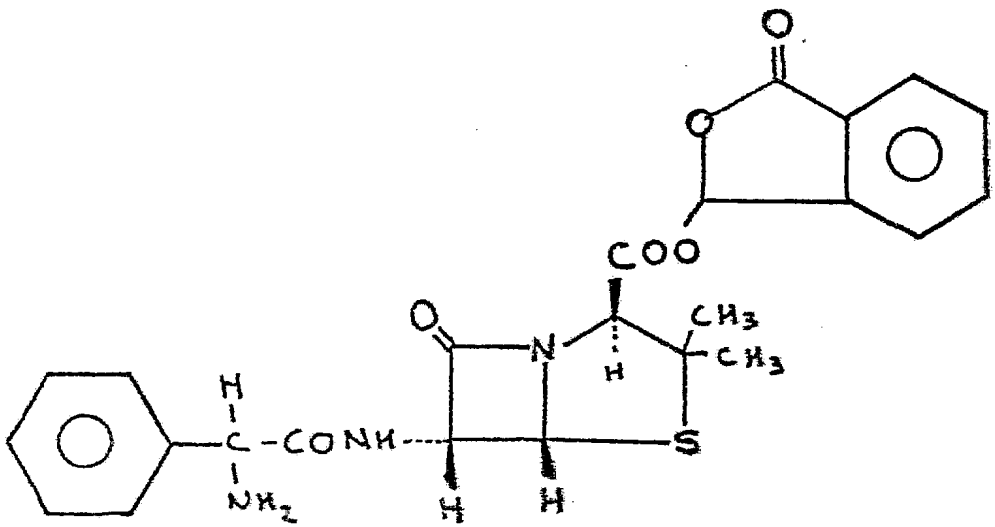


FUROSEMIDA

driales. A pesar de los niveles séricos de furosemida un poco bajos, encontrados en los sujetos no ayunados no se observaron diferencias en las respuestas diuréticas entre los tratamientos.

La biodisponibilidad del ion potasio en una solución y en tabletas de liberación lenta, se examinó en 5 individuos con ayuno y sin ayuno. Ambas formas de dosificación produjeron 40 mEq de potasio. La biodisponibilidad fue calculada al partir de la excreción urinaria en 5 hrs y hubo un descenso significativo en ambas formas durante el tratamiento sin ayuno. Los valores encontrados fueron para la solución 31 ± 2.4 mEq y 14.5 ± 3.4 mEq en los tratamientos con ayuno y sin ayuno respectivamente; y para las tabletas de liberación lenta fueron 26.0 ± 3.3 mEq y 7.8 ± 2.5 mEq respectivamente al ayuno y no ayuno. A pesar de esta gran reducción en la excreción urinaria, la recolección de 5 a 8 hrs fue más grande en ambos casos en los sujetos no ayunados, sugiriendo esto, que la absorción del ion potasio sólo se retarda, más no se reduce.

Referente a ampicilina, uno de sus derivados, el éster talampicilina fue experimentado por Jones^[66] y colaboradores. Este derivado es rápidamente hidrolizado durante la absorción produciendo ampicilina; es bien absorbido de tracto G.I. produciendo mayor biodisponibilidad de ampicilina que dosis



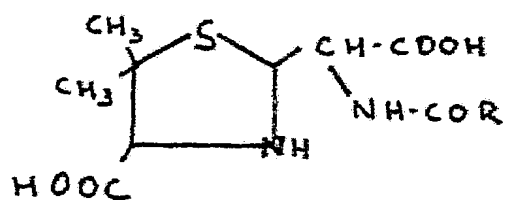
TALAMPICILINA

equivalentes de ampicilina misma. El estudio se realizó en sujetos voluntarios sanos durante 28 días, durante los cuales se encontró que la absorción total de talampicilina no se influenciaba por los alimentos, sólo se retarda y se estudió con la recolección de ampicilina y ácido penicilínico, lo cual representa una gran ventaja con respecto a la administración de ampicilina como tal puesto que se logra evitar la reducción en absorción por los alimentos sobre la ampicilina.

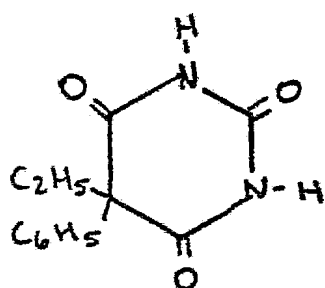
Con referencia a barbitúricos, se realizaron estudios sobre ratas acerca de este fenómeno con fenobarbital y con amobarbital por Kojima^[47], y encontró que ambos fármacos se ven retardados en su absorción al administrarse a las ratas sin ayuno. En ambos casos parece ser la causa del retardo el incremento del tiempo en el vaciado gástrico, puesto que una vez que el fármaco pasó al intestino delgado, la absorción fue rápida.

Fármacos cuya absorción no se ve afectada por los alimentos. Muy pocos fármacos caen en esta categoría y aquellos que han sido estudiados y se han reportado se encuentran listados en la tabla 5.

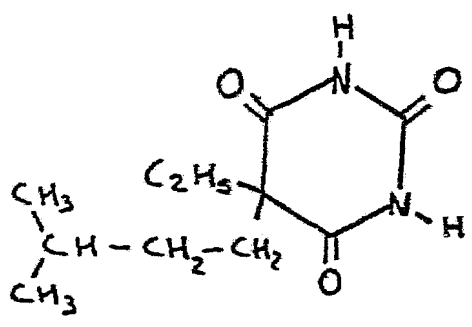
La penicilina V-ácida, está incluida de acuerdo a un estudio realizado por Peck y Griffith^[25] donde indican que los niveles séricos de penicilina provenientes del ácido no son afec



ACIDO PENICILOICO



FENOBARBITAL



AMOBARBITAL

TABLA 5

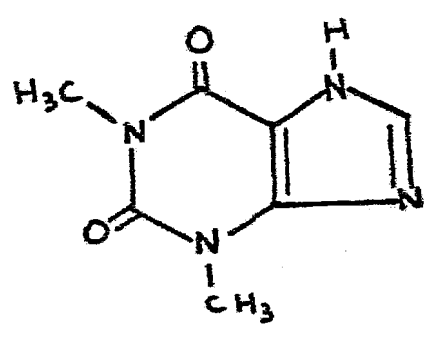
FARMACOS CUYA ABSORCION NO SE VE AFECTADA POR ALIMENTOS

Fármaco	Forma	Dosis	Alimento	Muestras
Penicilina V ácida	Tabletas	Unica	Comida estándar	Suero
Digoxina	Elixir	Unica	Comida estándar	Suero-orina
Teofilina	Tabletas	Unica	Comidas altas en grasas, proteínas y carbohidratos.	Suero
Prednisona	Tabletas	Unica	Comida estándar	Plasma

taños por los alimentos. En este estudio los niveles séricos de penicilina se compararon después de dosificar la sal potásica y el ácido a sujetos con y sin ayuno, y los niveles máximos en suero alcanzados por la sal potásica resultados - aproximadamente el doble de aquellos obtenidos del ácido libre en sujetos en ayuno. Sin embargo, después de dosis postprandiales (posteriores a la alimentación) ambas formas produjeron niveles séricos similares a aquellas obtenidas por el ácido en sujetos con ayuno.

La digoxina en forma de elixir no se ve afectada por los alimentos durante el experimento llevado a cabo por Greenblatt^[44] con sujetos ayunados y no ayunados y no se observaron diferencias en los niveles séricos de digoxina a ningún tiempo - durante el muestreo entre sujetos con ayuno y sin ayuno.

Por otro lado, la biodisponibilidad de la teofilina fue examinada en seis sujetos normales. Se aplicaron tratamientos a tres sujetos no ayunados, consistentes en la dosificación del fármaco en forma de tableta, inmediatamente después de comidas altas en carbohidratos, altas en grasas y altas en proteínas. A los otros tres sujetos en ayuno, su tratamiento consistió en dosificar el fármaco después de una noche de ayuno con 20 ó 50 ml de agua y como solución. Los resultados se muestran en la fig. 13. De ésta, vemos que no se produjeron tendencias ocasionadas por los tratamientos, con ex-



TEOFILINA

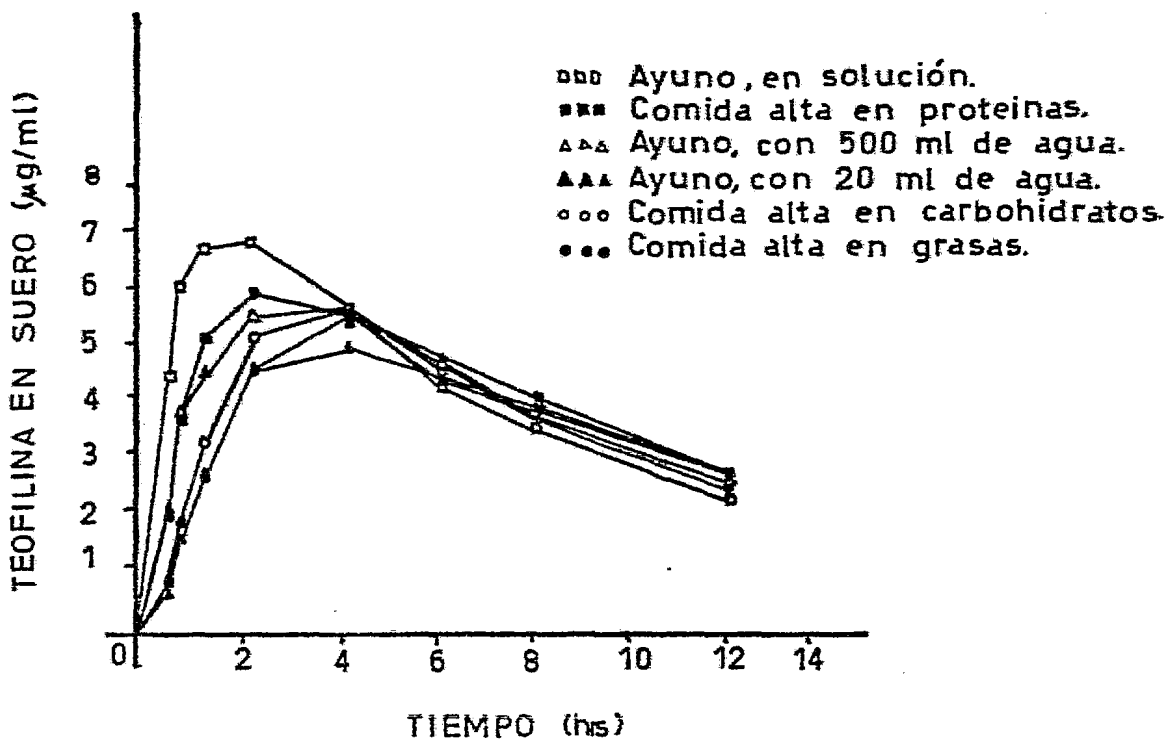
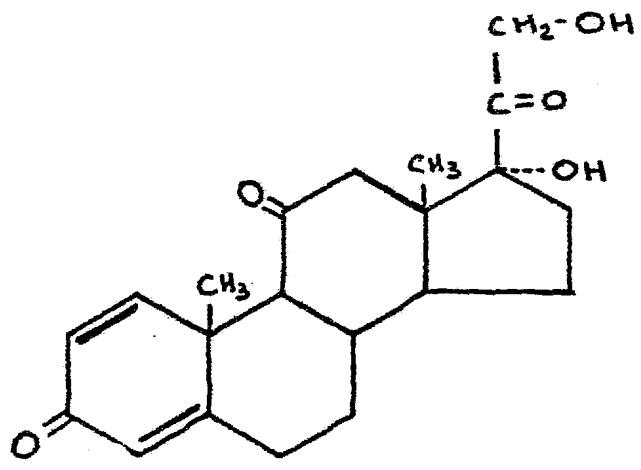


FIGURA 13: Niveles Séricos Promedio de Teofilina en 6 sujetos que reciben dosis de 260 mg en tabletas.

cepción de la dosis en solución. Los niveles séricos a partir de la solución fueron significativamente más grandes que los demás tratamientos durante 2 hrs después de dosificar. - Entre los demás tratamientos, la dosificación después de la comida alta en proteínas tendieron a producir niveles séricos un poco más elevados. Los niveles más bajos se obtuvieron al administrarse con un volumen de 20 ml de agua sobre estómagos vacíos, aunque las diferencias entre estos niveles séricos y aquellos otros en las demás dosis fueron no significativos.

Las áreas bajo las curvas de los niveles séricos de 0 a 4 hrs y de 0 a 12 hrs fueron generalmente más grandes después de la solución, 500 ml en ayuno y la comida alta en proteínas que en los otros tratamientos, sin embargo, no hubieron diferencias significativas con los valores de las áreas totales de los otros tratamientos.

Estudios recientes sobre prednisona realizados por Tembo^[50] y colaboradores demostraron que los alimentos pueden tener muy poco o ningún efecto sobre su absorción del tracto gastrointestinal. Las tabletas de prednisona con disolución lenta y rápida in vitro, fueron administradas a 4 voluntarios masculinos en estado de ayuno y posteriormente en estado de no-ayuno por un desayuno estándar. Los niveles plasmáticos de prednisona fueron determinados por radioinmunoensa-



PREDNISONA

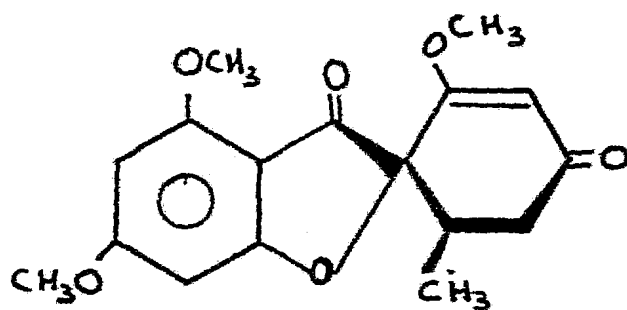
yo, después de 24 hrs de la dosificación y los resultados obtenidos indicaron que no hubieron diferencias significativas entre los tratamientos de ayuno y no-ayuno.

Fármacos cuya absorción puede ser incrementada por los alimentos.

Los fármacos que caen dentro de esta categoría se encuentran listados en la tabla 6.

De gran interés resultan los factores que influyen en la absorción de griseofulvina puesto que su solubilidad en agua es muy poca y con esto ocasiona una pobre disponibilidad.

Crounse^[51] llevó a cabo un experimento en individuos normales donde demuestra que la absorción de griseofulvina se incrementa por comidas altas en carbohidratos o proteínas. Sin embargo, se retardo un poco con comidas altas en grasas, presumiblemente debido al retardo en el vaciado estomacal y la característica de la comida grasosa de provocar una dependencia del tiempo en su absorción. La ingestión del fármaco inmediatamente después de un desayuno rico en grasas provoca un incremento en la absorción, indicado por un incremento en la excreción urinaria del metabolito principal desmetilgriseofulvina, mientras que una cena grasosa tiene poco efecto. Las diferencias encontradas entre las influencias de una comida rica en grasas en la mañana y en la tarde sobre la



GRISEOFULVINA

TABLA 6

FARMACOS CUYA ABSORCION ES INCREMENTADA POR ALIMENTOS

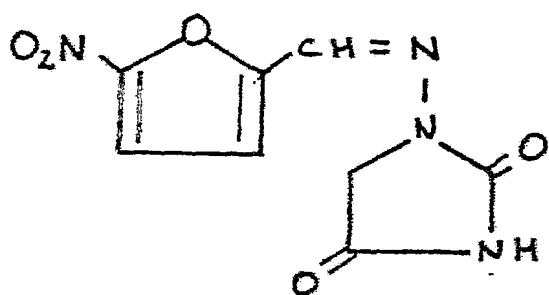
Fármaco	Forma	Dosis	Alimento	Muestras
Griseofulvina	Solución	Unica y Múltiple	Comidas altas en - grasas, protefnas y carbohidratos.	Suero-orina
Nitrofurantofna				
Macrocrystalina	Cápsulas	Unica	Comida estándar	Orina
Microcrystalina	Tabletas	Unica	Comida estándar	Orina
Propoxifeno	Cápsulas	Unica	Comidas altas en - grasas, protefnas y carbohidratos.	Plasma
Riboflavina	Solución	Unica	Comida estándar	Orina
Riboflavina -5'- fosfato	Solución	Unica	Comida estándar	Orina
Metacilina	Cápsulas	Unica	Comida estándar	Suero-orina
Citrato de Litio	Tabletas	Unica	Comida estándar	Orina

absorción de la griseofulvina pueden ser debidas a la reducida actividad motora de los sujetos después de la cena, sin embargo, se consideran efectos diferentes provocados a la alimentación.

Como la griseofulvina es una molécula extremadamente lipofílica, su disolución en el tracto gastrointestinal, y de aquí su absorción, puede ser incrementada por la presencia de grasas directamente. Indirectamente, las grasas al aumentar el flujo biliar, incrementan la disolución, pues los agentes solubilizantes y emulsificantes de la secreción biliar llegan al duodeno donde actúan.

La absorción incrementada de nitrofurantoina en presencia de alimentos ha sido atribuido al retardo en el vaciamiento estomacal, permitiendo la disolución estomacal de una cantidad mayor de fármaco, antes de pasar a su medio óptimo para la absorción en el intestino delgado.

Este experimento realizado por Bates^[52] y colaboradores indica paralelamente que a partir de formulaciones micro-cristalinas y macro-cristalinas se incrementa la biodisponibilidad de este fármaco, aunque la velocidad de absorción inicial de la formulación macro-cristalina fue reducida en comparación al estado ayunado cuando el fármaco fue tomado inmediatamente después de un desayuno estándar.

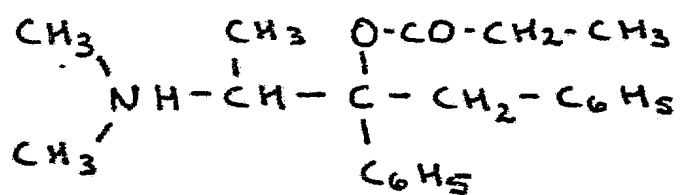


NITROFURANTOINA

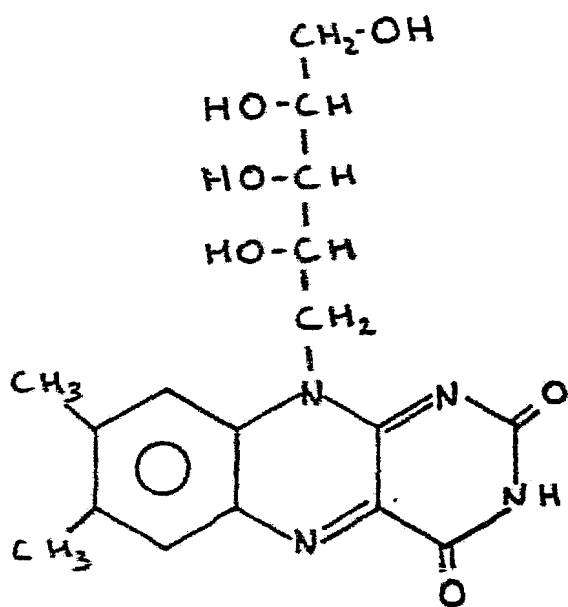
Otro estudio realizado por Rosenberg^[66] y colaboradores en el cual utilizaron a cuatro sujetos varones sanos en estado de ayuno y después en no-ayuno, recibieron dosis únicas de - 100 mg de nitrofurantofna microcristalina como suspensión - acuosa, tres tabletas diferentes y cápsulas de la forma macrocristalina. Como resultado encontraron que tanto la absorción como la duración de las concentraciones terapéuticas urinarias se incrementaron significativamente después de la administración de los cinco productos a los sujetos en no-ayuno. El rango de aumento se encontró entre 20 y 400%.

Por otro lado, la absorción de propoxifeno fue retardada suavemente por la presencia de los alimentos en los estudios de Welling^[53] y colaboradores, pero sobre todo la eficiencia - en la absorción fue similar en los sujetos en ayuno y no-ayuno, con niveles plasmáticos más altos después de dosis postprandiales. Cuando se administraron 130 mg de clorhidrato - de propoxifeno después de una comida alta en carbohidratos a seis sujetos, el nivel máximo sérico medio de fármaco sin metabolizar fue 161 ± 46 mg/ml, el cual fue significativamente más grande que el máximo nivel medio obtenido con una comida rica en proteínas, 118 ± 37 mg/ml, y casi el doble de aquellos obtenidos con los sujetos en ayuno quienes recibieron - el fármaco en cápsulas o solución.

En relación a la riboflavina - 5' - fosfato, Levy y Jusko^[54]



PROPAXIFENO



RIBOFLAVINA

muestran en dos estudios, que la absorción incrementada por la presencia de alimentos, particularmente después de dosis altas del fármaco, es consistente con un mecanismo de absorción en un sitio específico saturable. La recolección urinaria de riboflavina después de dosis de 10, 20 y 30 mg y FMN en individuos en ayuno y sin ayuno se muestra en la gráfica de la fig. 14.

Los valores dados son la media de los resultados obtenidos en cuatro sujetos. Aunque la absorción de ambos fármacos fue inhibida con el incremento de las dosis a sujetos en ayuno, no se observó tal inhibición cuando las dosis fueron administradas inmediatamente después de una comida estándar.

Estos resultados proveen de una evidencia inequívoca de que tanto la riboflavina como el FMN (flovín mono nucleótido) son absorbidos por mecanismos similares en un sitio alto del tracto gastrointestinal. En los sujetos en ayuno dosis altas de vitamina saturaron el mecanismo de absorción, resultando una eficiencia reducida de su absorción. Si la vitamina fue tomada con alimentos, la velocidad reducida del vaciado gástrico decrece la velocidad a la cual el fármaco pasa a los sitios activos de absorción en el intestino delgado proximal y facilita la absorción completa sobre una dosis alta.

Por otro lado, la absorción reducida de Litio en sujetos en

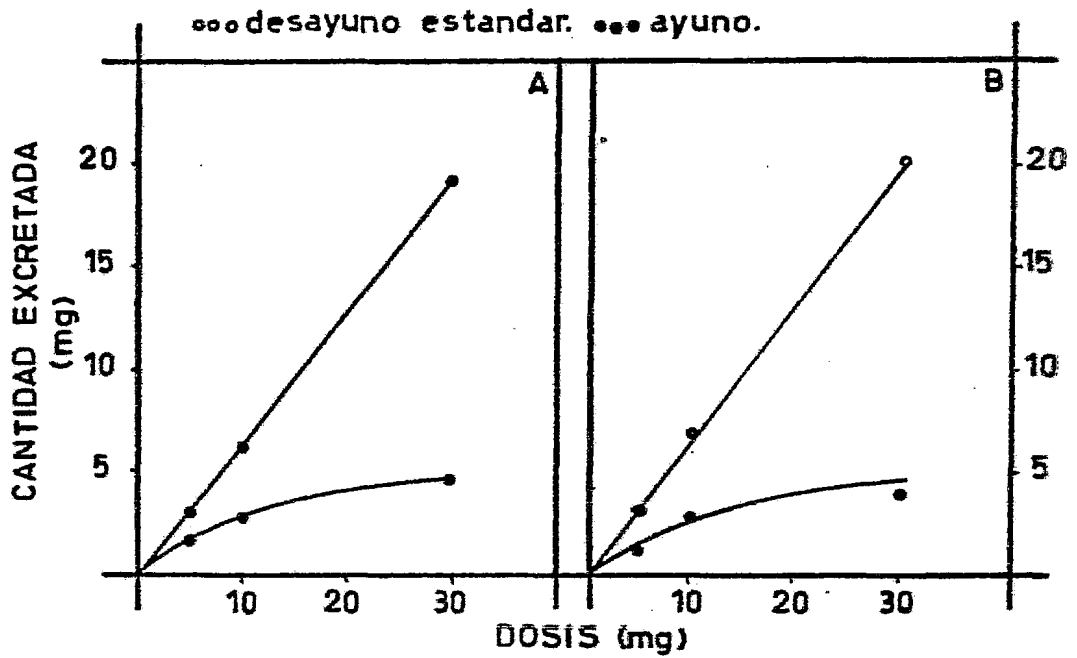
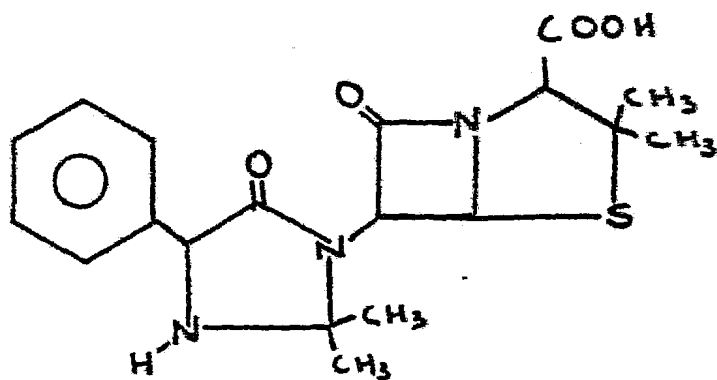


FIGURA 14: Recolección Urinaria de Riboflavina después de la administración de RIBOFLAVINA (A) y FMN (B).

ayuno comparada con sujetos sin ayuno aparentemente es causada por el efecto laxante del ion Litio sobre el tracto gastrointestinal desprotegido según Jeppson y Sjögren^[56]. La excreción urinaria media de 5 días en diez sujetos varones - en ayuno que recibían 24 mg de citrato de Litio en tabletas de liberación lenta resultaron en $79.2 \pm 3.4\%$ de la dosis. Cuando la dosis fue dada inmediatamente después de comer, - la recolección urinaria fue incrementada a $91.8 \pm 2.4\%$. La reducción en la recolección urinaria en ausencia de alimentos fue claramente asociada con una incidencia mayor de diarrea en los sujetos en ayuno. Los sujetos ayunados que no sufrieron diarrea, absorbieron el Litio en la misma cantidad que los sujetos no ayunados.

Otro fármaco derivado de la ampicilina, la hetacilina, es absorbida un poco mejor cuando se dosifica con alimentos. Jusko y Lewis^[57] calcularon la biodisponibilidad absoluta de dosis orales de hetacilina en sujetos ayunados y no ayunados, comparando las áreas bajo las curvas de nivel plasmático y recolecciones urinarias obtenidas con dosis intravenosas. Los parámetros estudiados por ellos fueron la fracción absorbida tanto en plasma como en la excretada por orina:

$$F_a = \frac{\text{área}_{o. \text{ dosis } i.v.}}{\text{área}_{i.v. \text{ dosis } o.}} \quad F_u = \frac{\% \text{ recolectado } o.}{\% \text{ recolectado } i.v.}$$



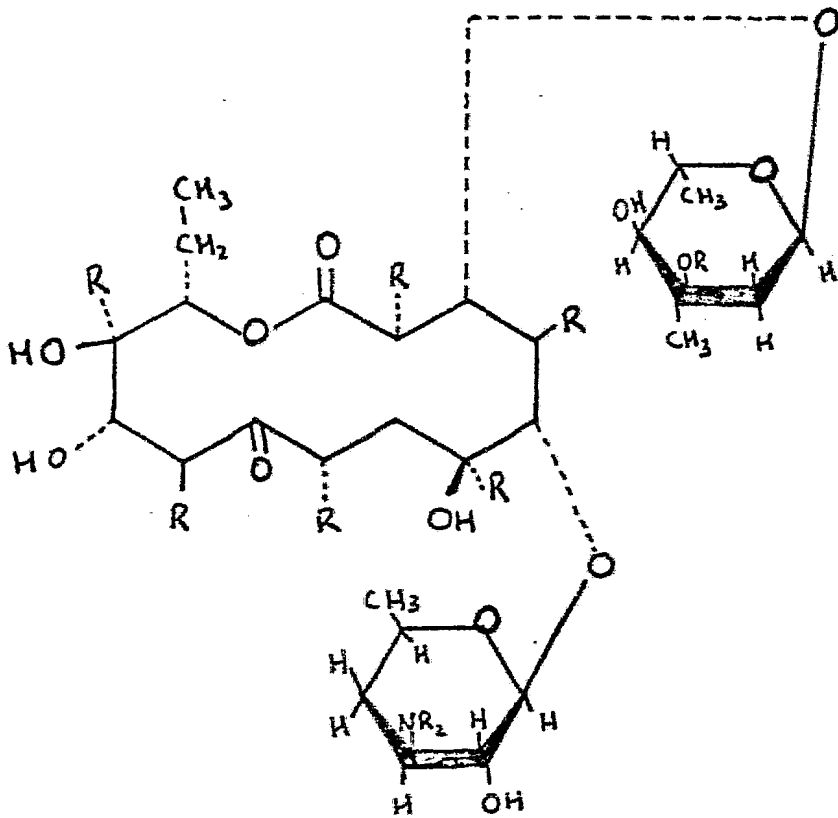
HETACILINA

Donde F_a = fracción absorbida en plasma y F_u = fracción excretada en orina; o = oral; i.v. = intravenosa.

En cuatro sujetos que recibieron 483 mg equivalentes de ampicilina como hetacilina, F_a y F_u fueron 0.36 ± 0.07 y 0.40 ± 0.07 respectivamente. En los mismos sujetos recibiendo la hetacilina inmediatamente después de un desayuno estándar, F_a y F_u fueron 0.42 ± 0.10 y 0.43 ± 0.16 . Aunque estas diferencias no se consideraron significativas, los resultados son consistentes con las observaciones hechas por Sutherland y Robinson [58] en su estudio donde la recolección urinaria de 6 hrs de ampicilina después de una dosis de 500 mg de hetacilina incrementó de 32% en sujetos ayunados a 48% en los sujetos no ayunados.

De los fármacos estudiados y que se han catalogado como influenciados de cierta forma por la ingestión de alimentos, los que se localizan en la información asequible corrientemente se han descrito anteriormente, sin embargo, existen dos compuestos que no se logran catalogar en una sola categoría puesto que sufren diferentes tipos de influencia dependiendo del alimento, del tiempo, del compuesto derivado, etc. estos son la eritromicina y el alcohol.

Desde la introducción de la eritromicina en 1952, y las observaciones subsecuentes de que el fármaco es absorbido irre



ERITROMICINA

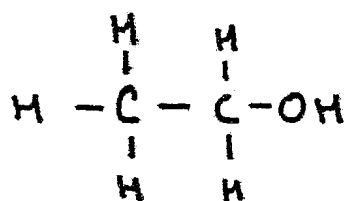
gularmente del tracto gastrointestinal, un gran número de derivados y formulaciones se han preparado tratando de optimizar las características de estabilidad y absorción.

Los reportes recopilados por Welling y colaboradores acerca de la absorción de eritromicina en presencia y ausencia de alimentos se enlistan en la tabla 7.

La absorción de eritromicina se ha reportado como reducida, retardada o no afectada por los alimentos, dependiendo del régimen de dosis, y de la formulación.

En lo que respecta al alcohol, Lin^[59] y colaboradores compararon la absorción de alcohol en sujetos masculinos después de dosis simples (únicas) de 45 ml de alcohol 95% con el siguiente tratamiento: A-ayunado, B-después de desayuno ligero, C-después de desayuno fuerte, D-después de comida de carne, E-1 hr después de desayuno fuerte, F-1 hr antes de desayuno fuerte. Se tomaron todas las muestras necesarias para describir los perfiles de alcohol sanguíneo después de todas las dosis y se analizaron los resultados empleando cinética de eliminación del tipo Michaelis-Menten.

Se observó una cinética de absorción de 1er. orden en los tratamientos A y F siendo 3.1 hrs-1 y 9.1 hrs-1 respectivamente. Sin embargo, de los demás tratamientos, la absorción



ALCOHOL

del alcohol no se logró describir por simple cinética. Los máximos de alcohol en sangre fueron reducidos significativamente en los tratamientos B, D y E comparándolos con el tratamiento A. Los tiempos para los niveles máximos se incrementaron significativamente en los tratamientos B, C, D y E.

De los datos obtenidos, los autores concluyeron que tanto la velocidad y la cantidad de absorción son inhibidos por los alimentos, aunque un poco más marcada en la cantidad que en la velocidad. La reducción más marcada en la cantidad absorbida se observó cuando el alcohol fué ingerido inmediatamente después de un desayuno fuerte o comida de carne, y cuando fue tomada una hora después de un desayuno fuerte. La inhibición fue menor después de una comida ligera, y se redujo suavemente cuando el alcohol se ingirió 1 hora antes de comer.

Otro estudio realizado por Welling^[60] en el cual empleó a 6 sujetos en ayuno y sin ayuno con comidas altas en proteínas, en grasas y carbohidratos. La dosis empleada fue de 0.2 ml por kg de peso corporal. Por los resultados obtenidos, se vio que los alimentos tienen un efecto mayor cuando la dosis es menor. Las áreas bajo las curvas de los niveles séricos de 0 a 3 hrs fueron 1090 ± 257 , 249 ± 162 , 105 ± 109 y 47 ± 37 mg % hr en ayuno. Los tratamientos de proteínas, grasas y carbohidratos representaron reducciones medias sobre la -

TABLA 7

INFLUENCIA DE LOS ALIMENTOS EN LA ABSORCION DE ERITROMICINA

Fármaco	Forma	Dosis	Alimento	Muestras	Efecto
Eritromicina	Cápsulas	Unica	Desayuno std.	Suero	Reducción
Eritromicina	Grageas	Unica	Desayuno std.	Suero	Retardo
Eritromicina	Tabletas	Unica	Desayuno std.	Sangre	Reducción
Eritromicina	Grageas	Unica y Múltiple	Comida std.	Suero-sangre	No-afectada
Eritromicina estearato	Suspensión	Unica	Comida std.	Sangre	No-afectada
Eritromicina estearato	Suspensión	Unica y Múltiple	Comida std.	Suero-suero	Reducida
Eritromicina estearato	Grageas	Unica	Comida std.	Suero	Reducida
Eritromicina estearato	Grageas	Unica	Comidas altas - grasas, protef- nas y carbohid.	Suero	Reducida
Eritromicina estolato	Suspensión	Unica	Comida std.	Suero	No-afectada
Eritromicina estolato	Suspensión	Unica	Desayuno std.	Suero	No-afectada
Eritromicina estolato	Cápsulas	Unica	Comida std.	Suero	Reducida
Eritromicina etilcarbonato	Suspensión	Unica	Comida std.	Suero	No-afectada
Eritromicina etilsuecinato	Grageas	Unica y Múltiple	Comida std.	Suero-suero	Incrementada
Eritromicina etilsuecinato	Suspensión	Unica y Múltiple	Comida std.	Suero-suero	Incrementada

eficiencia en absorción de 77%, 90% y 96% respectivamente. De estos datos concluyeron que la medida de la inhibición en la absorción es dependiente de los componentes dietéticos y de la dosis. La dosis promedio equivalente a alcohol puro por sujeto fue de 13 g.

La absorción de alcohol en ausencia y presencia de alimentos es obviamente compleja. El alcohol es absorbido eficientemente tanto del estómago como del intestino y provoca un retardo en el vaciamiento estomacal y del intestino con dosis altas y debe sufrir un considerable efecto del metabolismo del primer paso (first-pass) durante la absorción.

La considerable reducción en la absorción de alcohol debida a los alimentos particularmente después de dosis bajas de alcohol puede ser ocasionada por la absorción más lenta que evita la saturación de las enzimas hepáticas, produciéndose una depuración mayor en el hígado.

C A P I T U L O I V

R E S U M E N

De acuerdo a la anterior revisión de las investigaciones realizadas acerca de los efectos presentados en relación con la absorción de fármacos y sus interacciones con los alimentos administrados, observamos una gran variedad de reacciones, - algunas completamente opuestas y otras algo similares.

Las interacciones que se presentan, tanto químicas, físicas y fisiológicas, en suma con las condiciones orgánicas y de actividad del paciente, ocasionan variedades muy amplias en las respuestas obtenidas por un mismo fármaco, lo que originó una serie de diseños experimentales sumamente controlados para excluir de la mejor manera todos aquellos factores externos que pudieran ocasionar desviaciones a las respuestas.

Se reportaron diferentes tipos de respuestas:

- Reducción en la absorción
- Retardo en la absorción
- Incremento en la absorción
- Ningún efecto en la absorción.

Entre los fármacos cuya absorción se encontró con reducida,

encontramos los siguientes: Penicilina G, Fenilmercaptometilpenicilina, Penicilina V, Feneticilina, Ampicilina, Amoxicilina, Pivampicilina, Tetraciclina, Demetilclortetraciclina, Metaciclina, Oxitetraciclina, Aspirina, Propantelina, Levodopa, Rifampicina y Doxiciclina.

Cabe resaltar que es importante considerar que aún el tipo de ión presente en la formación una sal y hasta su presentación como medicamento, tendrán un efecto determinado sobre su absorción, y que ésto puede ocasionar variaciones como en el ejemplo de la aspirina como tableta, cuya absorción se ve reducida por los alimentos y no así en el caso de aspirinas como tabletas efervescentes, que en este caso, sólo se presenta retardo.

Otro caso de este tipo se presenta con la digoxina en forma de tabletas, cuya absorción es retardada por alimentos y la digoxina en forma de elixir en donde no se encuentra ningún efecto significativo.

Otro caso digno de mencionarse, es el de la Penicilina V ácida, reportada como reducida por alimentos por Berlin y Brante, y sin embargo, también fue reportada como no ser afectada por los alimentos según Peck y Griffith. Considero ésto, como un reflejo de las condiciones de los pacientes, aunque en el análisis de los reportes de estas investigaciones no -

se apreció alguna posible variación que ocasionara estas desviaciones.

Dentro de los fármacos reportados como cuya absorción sea retardada por los alimentos, encontramos a la Cefalexina, Cefaclor, Cefradina, Sulfanilamida, Sulfadiazina, Sulfadimetoxina, Sulfametoxipiridoxina, Sulfisoxazol, Sulfasimazina, Aspirina, Acetaminofen, Digoxina, Furosemida, Ión Potasio y Talampicilina.

En los fármacos cuya absorción se ve incrementada por los fármacos encontramos a la Griseofulvina, Nitrofurantofna, Propoxifeno, Riboflavina, Riboflavina-5-, Fosfato, Metaciclina y el Citrato de Litio.

En este caso, cabe mencionar el efecto que se produce sobre la Riboflavina que es absorbida completamente, puesto que su absorción se realiza en el intestino delgado proximal, y la llegada a este sitio se facilita por un vaciado más rápido del estómago, ocasionado por los alimentos.

Entre los fármacos cuya absorción no se ve afectada por los alimentos, encontramos a la Penicilina V ácida, a la Digoxina, a la Teofilina, y a la Prednisona. Es importante mencionar el caso de la Teofilina cuya administración a pacientes asmáticos es continua y resulta de gran valor tener el cono-

cimiento de que no es afectada su absorción por alimentos, -
puesto que estas terapias son por tiempo prolongado.

Encontramos algunos puntos importantes, tales como el caso -
de la penicilina cuya absorción es reducida por la ingestión
de leche con sus debidas consecuencias y sin embargo, existe
aún la idea un tanto difundida de una acción mejor lograda -
al administrarse este antibiótico con leche y en forma simi-
lar encontramos el caso de la tetraciclina, en donde se pre-
senta una complejación con los iones calcio lácteos lo que
producirá reducción en su absorción.

Todos estos casos reflejan la posibilidad del empleo de los
derivados de los fármacos como fuentes de productos origina-
les y que las moléculas adicionadas como formadoras de los -
derivados producen un efecto de protección contra aquellas -
circunstancias presentes que puedan alterar su absorción y -
en última instancia su biodisponibilidad.

Sin embargo, aún nos topamos con otros tipos de moléculas, -
tales como la eritromicina y el alcohol etílico, cuyas reac-
ciones ante la ingestión de alimentos no se han podido deter-
minar dentro de una sola categoría, puesto que se producen -
efectos muy variados, como son la reducción, el retardo, la
inocuidad y el incremento de la absorción dependiendo del ti-
po de alimento, del tiempo entre la alimentación y la admi-

nistración del fármaco, el orden de administración (antes o después de la alimentación) y del compuesto derivado.

CAPITULO V
RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

El presente trabajo de recopilación bibliográfica indica muchos y muy variados efectos de los alimentos sobre la absorción de los fármacos, y de su propia biodisponibilidad.

Es necesario observar claramente que no se logra una clasificación adecuada y generalizada de fármacos sobre los cuales se vierta una acción determinada, y en los cuales se logre separarlos por alguna característica terapéutica o química común a un grupo de ellos.

Por lo anterior se hace obvio que las investigaciones respecto a este tema deberán llevarse a cabo sobre cada uno de los fármacos particulares y poder clasificarlos adecuadamente.

Este trabajo, considero, despertará el interés necesario para que se investigue más a fondo y detalladamente las interacciones fármaco-alimento en aquellos fármacos de mayor empleo y de mayor interés.

B I B L I O G R A F I A

1. Melander A; Wahlin C; Danielson K, et al. On the influence of concomitant intake of food on sulfonamide bioavailability. *Ac. Med. Scand.* pp. 497-500. 1976. 200.
2. I. J. McGilveray. Some factors affecting bioavailability. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 11 (1975) 340-341.
3. J. Koch, Wesser. Drug Therapy. *Med. Intelligence* (291) No. 5 1974 pp. 233-237.
4. Wagner J. Drug Bioavailability studies. *Hospital practice* 1977 pp. 119-127.
5. MacArthur CGC., Johnson A.J., et al. The absorption and sputum penetration of doxycycline. *J. Antimicrob. Chem.* - (1978) 4,509-514.
6. McCracken G., Ginsburg Ch. et al. Pharmacologic evaluation of orally administered antibiotics in infants and children Effect of feeding on Bioavailability. *Pediatrics* 62 No. 5 738-743.
7. Welling, P.G. Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption. A Review. *J. of Pharmacokin and Bioph.* Vol. 5 No. 4, 1977. pp. 291-330.
8. Welling, P.G. Elliot, M., et al. Plasma levels following single and repeated doses of erythromycin estolate and erythromycin stearate. *J. Phar. Sciences.* Vol. 68

- No. 2, 1979 pp. 150-155.
9. Welling, P.G. Effect of food on bioavailability of drugs. *Pharmacy international* Vol. 1, No. 1 pp. 14-18. 1980.
 10. Tetalaff T.R., McCracken G.H., et al. Bioavailability of Cephalexin in Children: Relationship to drug formulations and meals. *J. of Pediatrics*. V. 92, Feb. pp. 292-294, 1977.
 11. Mischler T.W., Sugerman Ph.D., Willard, D.A. et al. Influence of probenecid and food on the bioavailability of cephadrine in Normal Male Subjects. *J. of Clin. Pharm.* - Vol. 14, 1974, pp. 604-611.
 12. J.L. Brandt, L. Castleman, H.D. Ruskin. J. Greenwald, J.J. Kelly, and A. Jones. The effect of oral protein and glucose feeding on splanchnic blood flow and oxygen utilization in normal and cirrhotic subjects. *J. Clin. Invest.* 34: 1017-1025, (1955).
 13. D.I. Abramson and S. M. Fierst, Peripheral vascular responses in man during digestion. *Am.J. Physiol* 133: - 686-693. (1941).
 14. J. N. Hunt and M. T. Knox. Regulation of gastric emptying. In C.F. Code (ed). *Handbook of Physiology*. Sect. 6 Vol. 4 Alimentary Canal, American Physiological Society, Washington, D.C. 1968, pp. 1917-1935.
 15. C.S. Marcus and F.W. Lengemann. Absorption of ^[45]Ca and ^[85]Sr from solid and liquid food at various levels of the alimentary tract of the rat. *J. Nutr.* 77: 155-160 -

- (1962).
16. E. Fingl and D.M. Woodbury. In L.S. Goodman and A. Gilman (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, - Macmillan New York, 1970, p. 5.
 17. H.C. Ferguson. Dilution of dose and oral toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 4: 759-762 (1962).
 18. J.L. Borowitz, P.F. Moore, G.K.W. Yim, and T.S. Miya. Mechanism of enhanced drug effects produced by dilution of the oral dose. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19: 164-168, (1971).
 19. B.K. Martin. The formulation of aspirin. In H.S. Bean, A.H. Beckett, and J.E. Carless (eds). *Advances in Pharmaceutical Sciences*. Vol. 3, Academic Press, New York, - 1971 pp. 107-171.
 20. H. Ochsenfahrt and D. Winne. The contribution of solvent drag to the intestinal absorption of the acidic drugs benzoic acid and salicylic acid from the jejunum of the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 281: 197-217 - (1974).
 21. C.G. McCarthy and M. Finland. Absorption and excretion - of four penicillins; penicillin G, penicillin V, Phenethicillin and Phenylmercaptomethyl penicillin. *New Engl. J. Med.* 263: 315-326, (1960).
 22. G.A. Cronk. W.B. Wheatley. G.F. Fellers, and H. Albright. The relationship of food intake to the absorption of potassium alpha-phenoxyethyl penicillin and potassium phenoxy

- methyl penicillin from the gastrointestinal tract. *Am. J. Med. Sci.* 240: 219-225 (1960).
23. G.A. Cronk, D.E. Naumann, H. Albright, and W.B. Wheatley. Laboratory and clinical studies with potassium penicillin 152 (potassium (a-phenoxyethyl)-penicillin). *Antibiotics Annual, 1959-1960, Med. Encycl. Inc. 1960* pp. 133-145.
24. H. Berlin and G. Brante. Studies on oral utilization of penicillin V. *Antibiotics Annual. 1958-1959. Med. Encycl. Inc., 1959,* pp. 149-157.
25. F.B. Peck, Jr., and R. S. Griffith. Comparative clinical laboratory studies of potassium penicillin V with acid - penicillin V. *Antibiotics Annual, 1957-1958. Med. Encycl. Inc., 1958,* pp. 1004-1014.
26. H.C. Neu. Antimicrobial activity and human pharmacology - of amoxicillin. *J. Infect. Dis. (Suppl.) 129: S123-S131 (1974).*
27. P.G. Welling, H. Huang, P.A. Koch, W.A. Craig, and P.O. - Madsen. Bioavailability of ampicillin and amoxicillin in fasted and nonfasted subjects. *J. Pharm. Sci. 66: 549-552, (1977).*
28. T.G. Vitti, M. J. Gurwith, and A. R. Ronald. Pharmacologic studies of amoxicillin in nonfasting adults. *J. Infect. Dis. (Suppl.) 129: S149-S153 (1974).*
29. Remington's Pharmaceutical Sciences. 15th. ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 1975 pp. 1128-1133.
30. C.A. Fernández, J.P. Menezes, and J. Ximenes. The effect

of food on the absorption of pivampicillin and a comparison with the absorption of ampicillin potassium. *J. Int. Med. Res.* 1: 530-533 (1973).

31. P. Neuvonen, M. Mattila, G. Gothini, and R. Hackman. Interference of iron and milk with absorption of tetracycline. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. (Suppl.)* 27: 76 (1971)
32. J. Schreiner and W.A. Altemeir. Experimental study of factors inhibiting absorption and effective therapeutic levels of declomycin. *Surg. Gynecol. Obstet.* 114: 9-14 (1962).
33. A.S.D. Spiers and H.R. Malone. Effect of food on aspirin absorption. *Lancet* 1: 440 (1967).
34. J.H. Wood. Effect of food on aspirin absorption. *Lancet* 2: 212 (1967).
35. M. Gibradi and B. Grundhofer. Biopharmaceutic influences on the anticholinergic effects of propantheline. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18: 457-461 (1975).
36. N.G. Gillespie, I. Mena G. C. Cotzias, and M.A. Bell. Diets affecting treatment of parkinsonism with levadopa, *J. Am. Diet Assoc.* 62: 525-528 (1973).
37. D.I. Siegler, M. Bryant, D.M. Burley, K.M. Citron, and S.M. Standen. Effect of meals on rifampicin absorption, *Lancet* 2: 197-198 (1974).
38. C. Harvengt, P. de Schepper, F. Laly, and J. Hansen. Cephradine absorption and excretion in fasting and nonfasting volunteers. *J. Clin. Pharmacol* 13: 36-40 (1973).

39. T.W. Mischler, A.A. Sugeran, D.A. Willard, L.J. Brannick, and E.S. Neiss. Influence of probenecid and food on the bioavailability of cephradine in normal male subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 14: 604-611 (1974).
40. O.L. Peterson, M. Finland and A.N. Ballow. The effect of food and alkali on the absorption and excretion of sulfonamide drugs after oral and duodenal administration. *Am. J. Med. Sci.* 204: 581-588 (1942).
41. H. MacDonald, V.A. Place, H. Falk, and M.A. Darken. Effect of food on absorption of sulfonamides in man. *Chemotherapy* 12: 282-285 (1967).
42. G.N. Volans. Effects of food and exercise on the absorption of effervescent aspirin. *Br. J. Clin. Pharmacol* 1: 137-141 (1974).
43. J.J. Jaffe, J.L. Colaizzi, and H. Barry. Effects of dietary components on GI absorption of acetaminophen tablets in man. *J. Pharm. Sci.* 60: 1646-1650 (1971).
44. D.J. Greenblatt, D.W. Duhme, J. Koch-Wesser, and T.W. Smith. Bioavailability of digoxin tablets and elixir in the fasting and postprandial states. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16: 444-448 (1974).
45. M.R. Kelly, R.E. Cutler, A.W. Forrey and B.M. Kimpel. Pharmacokinetics of orally administered furosemide, *Clin. Pharmacol. Ther.* 15: 178-186 (1974).
46. D. Ben-Ishay and K. Engelman. Bioavailability of potassium from a slow-release tablet. *Clin. Pharmacol. Ther.*

- 14: 250-258 (1973).
47. S. Kojima, R.B. Smith and J.T. Doluisio. Drug absorption V. Influence of food on oral absorption of phenobarbital in rats. *J. Pharm. Sci.* 60: 1639-1641 (1971).
48. S. Kojima. Factors influencing absorption and excretion of drugs. I. Effect of food on gastrointestinal absorption of amobarbital in rats. *Chem. Pharm. Bull.* 21: 2432-2437 (1973).
49. P.G. Welling, L.L. Lyons, W.A. Craig, and G.A. Trochta. Influence of diet and fluid on bioavailability of theophylline. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17: 475-480 (1975).
50. A.V. Tembo, E. Sakmar, M.R. Hallmark, D.J. Weidler, and J.G. Wagner. Effect of food on the bioavailability of prednisone. *J. Clin. Pharmacol.* 16: 620-624 (1976).
51. R.G. Crouse. Human Pharmacology of griseofulvin. The effect of fat intake on gastrointestinal absorption. *J. Invest. Dermatol.* 37: 529-533 (1961).
52. T.R. Bates, J.A. Sequeira and A.V. Tembo. Effect of food on nitrofurantoin absorption. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16: 63-68 (1974).
53. P.G. Welling, L.L. Lyons, F.L.S. Tse, and W.A. Craig. Propoxyphene and nor-propoxyphene: Influence of diet and fluid on plasma levels. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19: 559-565 (1975).
54. G. Levy and W.J. Jusko. Factors affecting the absorption of riboflavin in man. *J. Pharm. Sci.* 55: 285-289 (1966).

55. W.J. Jusko and G. Levy. Absorption, metabolism and excretion of riboflavin-5' phosphate in man. *J. Pharm. Sci.* 56: 58-62 (1967).
56. J. Jeppson and J. Sjögren. The influence of food on side effects and absorption of lithium. *Acta Psychiat. Scand.* 51: 285-288 (1975).
57. W.J. Jusko and G.P. Lewis. Comparison of ampicillin and hetacillin pharmacokinetics in man. *J. Pharm. Sci.* 62: 69-76 (1973).
58. R. Sutherland and O.P.W. Robinson. Laboratory and pharmacological studies in man with hetacillin and ampicillin. *Br. Med. J.* 2: 804-808 (1967).
59. Y.J. Lin, D.J. Weidler, D.C. Garg, and J.G. Warner. Effects of solid food on blood levels of alcohol in man. *Res Commun. Chem. Pathol. Pharmacol* 13: 713-722 (1976).
60. P.G. Welling L.L. Lyons. R. Willliott, and G.L. Amidon. Pharmacokinetics of alcohol following single low dose to fasted and nonfasted subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 17: 199-206 (1977).
61. M. Gibaldi, R.N. Boyes and S. Feldman. Influence of first pass effect on availability of drugs on oral administration. *J. Pharm. Sci.* 60: 1338-1340 (1971).
62. M. Rowland. Influence of route of administration on drug bioavailability. *J. Pharm. Sci.* 61: 70-74 (1972).
63. P.G. Welling, P.A. Koch, C.C. Lau, W.A. Craig. Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and non

- fasted subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 462-469 (1977).
64. K.H. Jones, P.F. Langley, L.J. Lees. Bioavailability and Metabolism of Talampicillin. *Chemother.* 24: 217-226 - (1978).
65. C.R. García, A. Garzón, M. de J. Mtz. de Garisoain. Aspectos Prácticos de Biofarmacia. FARMETRIX. (1977).
66. Lachman L., Lieberman N., Kanig J. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.* Ed. Lea y Febiger (1970).