



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



INTERACCIONES FARMACOLOGICAS
FARMACO-NUTRIMENTO-FARMACO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
LILIA DELGADO HERNANDEZ

ASESORES: M. EN F. C. RICARDO OROPEZA CORNEJO
M. EN F. C. MA. EUGENIA POSADA R. GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2002



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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Interacciones farmacológicas fármaco-nutrimiento-fármaco"

que presenta la pasante: Lilia Delgado Hernández
con número de cuenta: 9753940-3 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx a 22 de Septiembre de 2003

PRESIDENTE	<u>M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>
VOCAL	<u>Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda</u>
SECRETARIO	<u>M. en F.C. Cecilia Hernández Barba</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>M. en C. Norma L. Delgado Buenrostro</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>

DEDICADA A:

MI MADRE POR TODOS LOS SACRIFICIOS Y ANGUSTIAS QUE LE HICE PASAR, POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL, PERO SOBRE TODO PORQUE NUNCA DEJO DE CONFIAR EN MI.

*"MI AMIGO INCONDICIONAL"
MI ESPOSO, EL HOMBRE AL QUE TANTO AMO Y ADMIRO, POR AYUDARME EN TODO MOMENTO, COMPARTIR MIS ANHELOS, MIS ANGUSTIAS Y SOBRE TODO POR SU GRAN AMOR.*

GRACIAS

A Lety por ser más que mi hermana, "MI AMIGA"

A mis hermanos José y Alberto, a Luz, a Erick y a mis sobrinas Zaira, Vianney y Alexa por darle alegría a mi vida.

A mi padre por todos los años felices durante mi infancia y por enseñarme a luchar para alcanzar mis metas.

A mis asesores el profesor Ricardo y la profesora María Eugenia por su confianza, apoyo y tiempo dedicado.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
-----------------	---

2. OBJETIVO	3
-------------	---

3. GENERALIDADES

3.1. INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA	4
--------------------------------	---

3.1.1. Definición	4
-------------------	---

3.1.2. Clasificación de las interacciones farmacológicas	4
--	---

3.1.2.1. <i>Dependiendo de quien sea el que provoque la interacción:</i>	4
--	---

3.1.2.2 <i>Basándose en su mecanismo de acción:</i>	5
---	---

3.1.3. Factores que influyen en las interacciones farmacológicas fármaco-nutrimiento-fármaco	7
--	---

3.1.3.1. <i>Características del paciente</i>	7
--	---

3.1.3.2. <i>Régimen nutricional</i>	7
-------------------------------------	---

3.1.3.3. <i>Fármacos</i>	8
--------------------------	---

3.1.3.4. <i>Concentración del fármaco</i>	8
---	---

3.1.3.5. <i>Tiempo</i>	8
------------------------	---

3.1.3.6. <i>pH</i>	9
--------------------	---

3.1.3.7. <i>Temperatura</i>	9
-----------------------------	---

3.1.3.8. <i>Compatibilidad del fármaco con el material de acondicionamiento:</i>	9
--	---

4. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NUTRIMENTO-FÁRMACO

4.1. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS NUTRIMENTO-FÁRMACO	11
--	----

4.1.1. A nivel de la absorción-----	11
4.1.2. A nivel de la distribución-----	16
4.1.2.1. <i>Metabolismo de primer paso de los fármacos</i> -----	17
4.1.3. A nivel de la biotransformación-----	17
4.1.4. A nivel de la excreción-----	20
4.2. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS NUTRIMENTO-FÁRMACO---	22

5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS FÁRMACO- NUTRIMENTO

5.1. EFECTO DEL FÁRMACO EN LA INGESTA DE NUTRIENTES -----	24
5.2. EFECTO DEL FÁRMACO EN LA ABSORCIÓN DE NUTRIENTES-----	25
5.3. EFECTO DEL FÁRMACO EN EL METABOLISMO DE LOS NUTRIENTES -	25
5.4. EFECTO DEL FÁRMACO SOBRE LA ELIMINACIÓN DE NUTRIENTES---	26

6. FISIOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

6.1. ESTRUCTURA -----	28
6.2. FUNCIONES -----	30
6.3. ORGANOS -----	31
6.3.1. Estómago -----	31
6.3.1.1. <i>Funciones Motoras</i> -----	32
6.3.1.2. <i>Funciones Digestivas</i> -----	35
6.3.1.3. <i>Control de la secreción y movilidad gástrica</i> -----	36
6.3.2. Intestino Delgado-----	38
6.3.2.1. <i>Funciones del intestino delgado</i> -----	39

7. FACTORES QUE ALTERAN LA FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS

7.1.FISIOLÓGICOS -----	43
7.1.1 Embarazo -----	43
7.1.2. Edad -----	43
7.1.2. 1. Niño -----	43
7.1.2.2. Anciano -----	45
7.2. PATOLÓGICOS -----	46
7.2.1. Náuseas y vómitos -----	46
7.2.2. Diarrea -----	47
7.2.3. Gastritis -----	47
7.2.3.1. <i>Gastritis erosiva inespecífica tipo II</i> -----	47
7.2.3.2. <i>Gastritis crónica no erosiva inespecífica (Tipo II)</i> -----	48
7.2.3.3. <i>Gastritis específica (Tipo III)</i> -----	49
7.2.4. Úlcera Péptica -----	50
7.2.5. Úlcera gástrica -----	50
7.2.6. Úlcera duodenal -----	52
7.2.7. Síndrome de vaciamiento rápido -----	54
7.2.8. Síndrome de mala absorción -----	55
7.2.9. Alactasia -----	56
7.2.10. Enfermedad Celíaca -----	57
7.2.11. Enfermedad de Whipple -----	58
7.2.12. Enfermedad de Crohn -----	59
7.2.13. Síndrome de Intestino Corto -----	60
7.2.14. Pancreatitis Crónica -----	62

8. NUTRICIÓN ARTIFICIAL

8.1. NUTRICIÓN ENTERAL -----	64
8.2. NUTRICIÓN PARENTERAL -----	67

9. NUTRIMENTOS

9.1. CARBOHIDRATOS -----	69
9.1.1. Clasificación de los carbohidratos de acuerdo a su estructura química -	69
9.1.1.1. <i>Monosacáridos</i> -----	69
9.1.1.2. <i>Oligosacáridos</i> -----	69
9.1.1.3. <i>Polisáridos</i> -----	69
9.1.2. Digestión y absorción de carbohidratos -----	70
9.1.3. Metabolismo de carbohidratos -----	72
9.1.3.1. <i>Glucólisis</i> -----	73
9.1.3.2. <i>Glucogénesis</i> -----	73
9.1.3.3. <i>Glucogenólisis</i> -----	75
9.1.3.4. <i>Gluconeógenesis</i> -----	76
9.1.4. Funciones de los carbohidratos -----	76
9.1.5. Fuentes de carbohidratos -----	77
9.2. LÍPIDOS -----	80
9.2.1 Clasificación de lípidos -----	80
9.2.1.1 <i>Lípidos simples</i> -----	80
9.2.1.2. <i>Lípidos compuestos</i> -----	80
9.2.2. Digestión y absorción de lípidos -----	80
9.2.3. Metabolismo -----	84
9.2.3.1. <i>Lipólisis</i> -----	84
9.2.3.2. <i>Beta oxidación</i> -----	85

9.2.3.3. <i>Cetogénesis</i>	86
9.2.3.4. <i>Lipogénesis</i>	87
9.2.4. Funciones de los lípidos	88
9.2.5. Fuentes de lípidos	89
9.3. PROTEINAS	90
9.3.1. Clasificación de las proteínas	90
9.3.2. Digestión y absorción de las proteínas	91
9.3.3. Metabolismo	93
9.3.3.1. <i>Transaminación</i>	93
9.3.3.2. <i>Desaminación oxidativa</i>	94
9.3.3.3. <i>Ciclo de la urea</i>	94
9.3.3.4. <i>Síntesis de creatinina</i>	95
9.3.3.5. <i>Degradación de las cadenas de carbono</i>	96
9.3.3.6. <i>Biosíntesis de aminoácidos no esenciales</i>	98
9.3.4. Funciones de las proteínas	99
9.3.5. Fuentes de proteínas	100
9.4. VITAMINAS	100
9.4.1. Clasificación de vitaminas	100
9.4.2. Digestión absorción de vitaminas	101
9.4.3. Funciones de las vitaminas	102
9.4.3.1. <i>Vitamina A</i>	102
9.4.3.2. <i>Vitamina D</i>	102
9.4.3.3. <i>Vitamina E</i>	102
9.4.3.4. <i>Vitamina K</i>	103
9.4.3.5. <i>Tiamina</i>	103
9.4.3.6. <i>Riboflavina</i>	103
9.4.3.7. <i>Niacina</i>	104
9.4.3.8. <i>Vitamina B₆</i>	104
9.4.3.9. <i>Ácido fólico</i>	105
9.4.3.10. <i>Vitamina B₁₂</i>	105

9.4.3.11. <i>Vitamina C</i>	105
9.4.4. Fuentes de vitaminas	106
9.4.4.1. <i>Vitamina A</i>	106
9.4.4.2. <i>Vitamina D</i>	107
9.4.4.3. <i>Vitamina E</i>	107
9.4.4.4. <i>Tiamina</i>	107
9.4.4.5. <i>Riboflavina</i>	107
9.4.4.6. <i>Niacina</i>	107
9.4.4.7. <i>Vitamina B₆</i>	108
9.4.4.8. <i>Ácido fólico</i>	108
9.4.4.9. <i>Vitamina B₁₂</i>	108
9.4.4.10. <i>Vitamina C</i>	108
9.5. MINERALES	109
9.5.1. Clasificación de los minerales	109
9.5.2. Funciones de los minerales	110
9.5.2.1. <i>Calcio</i>	110
9.5.2.2. <i>Fósforo</i>	111
9.5.2.3. <i>Magnesio</i>	111
9.5.2.4. <i>Azufre</i>	112
9.5.2.5. <i>Hierro</i>	112
9.5.2.6. <i>Cinc</i>	113
9.5.2.7. <i>Cobre</i>	113
9.5.2.8. <i>Cromo</i>	114
9.5.2.9. <i>Cobalto</i>	114
9.5.2.10. <i>Selenio</i>	114
9.5.2.11. <i>Magnesio</i>	114
9.5.3. Fuentes de minerales	115
9.5.3.1. <i>Calcio</i>	115
9.5.3.2. <i>Fósforo</i>	115
9.5.3.3. <i>Magnesio</i>	115
9.5.3.4. <i>Azufre</i>	115

9.5.3.5. Hierro	116
9.5.3.6. Cinc	116
9.5.3.7. Cobre	116
9.5.3.8. Yodo	116
9.5.3.9. Flúor	116
9.5.3.10. Cromo	116
9.5.3.11. Cobalto	117
9.5.3.12. Selenio	117
9.5.3.13. Manganeso	117

10. INTERACCIONES

10.1. INTERACCIONES ALIMENTO-FÁRMACO-ALIMENTO	118
10.1.1. Disminución de la absorción	118
10.1.2. Aumento de la absorción	119
10.1.3. Aumento de la biodisponibilidad	120
10.1.4. Disminución de la biodisponibilidad	123
10.1.5. Fármacos que disminuyen el apetito	125
10.1.6. Fármacos que aumentan el apetito	127
10.1.7. Resumen de interacciones fármaco-alimento-fármaco	128
10.2. INTERACCIÓN NUTRIMENTO-FÁRMACO	139
10.2.1. Nutrición enteral	139
10.2.2. Nutrición parenteral	141
10.2.3. Carbohidratos	145
10.2.4. Lípidos	146
10.2.5. Aminoácidos	147
10.2.6. Vitaminas	149
10.2.7. Minerales	150
10.2.8. Resumen de interacciones nutrimento-fármaco	152

10.3. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIMENTO	159
10.3.1. Nutrición parenteral	159
10.3.2. Nutrición enteral	159
10.3.3. Carbohidratos	160
10.3.4. Lípidos	161
10.3.5. Aminoácidos	162
10.3.6. Vitaminas	164
10.3.6.1. Tiamina	164
10.3.6.2. Riboflavina	164
10.3.6.3. Biotina	165
10.3.6.4. Niacina	165
10.3.6.5. Piridoxina	165
10.3.6.6. Cobalamina	166
10.3.6.7. Ácido fólico	167
10.3.6.8. Ácido Ascorbico	169
10.3.6.9. Vitamina A	169
10.3.6.10. Vitamina E	170
10.3.6.11. Vitamina D	170
10.3.6.12. Vitamina K	171
10.3.7. Minerales	171
10.3.7.1. Sodio	171
10.3.7.2. Potasio	174
10.3.7.3. Calcio	175
10.3.7.4. Fósforo	178
10.3.7.5. Cobre	178
10.3.7.6. Cinc	179
10.3.7.7. Magnesio	179
10.3.7.8. Hierro	180
10.3.8. Resumen de interacciones fármaco-nutrimiento	181

11. ANÁLISIS DE RESULTADOS	196
12. CONCLUSIONES	202
13. BIBLIOGRAFÍA	203

GLOSARIO

- Adenopatías:** enfermedades de los ganglios especialmente de los linfáticos
- Esplenomegalia:** aumento de volumen o hipertrofia del bazo
- Esteatorrea:** presencia de grasa en exceso en las deposiciones
- Estenosis pilórica:** estrechez del píloro que puede ser congénita o adquirida como la úlcera duodenal o de cáncer de estómago.
- Gastrectomía:** extirpación total o de la mayor parte del estómago.
- Gastroduodenostomía:** creación quirúrgica de una comunicación entre el estómago y el duodeno.
- Gastroparesia:** parálisis del estómago
- Gastropatía:** término general para las enfermedades del estómago.
- Hepatomegalia:** aumento del volumen del hígado, que lo hace palpable por debajo del costal derecho.
- Hiperamonemia:** presencia de amoníaco o de algunos de sus compuestos en la sangre.
- Hipercalcemia o hipercalcinemia:** calcemia aumentada
- Hipercalcinuria:** exceso de calcio en la orina.
- Hipercaliemia:** exceso de potasio en la sangre
- Hiperfosfatemia:** presencia de una cantidad anormalmente grande de fosfatos en sangre.
- Hiperglicinuria:** trastorno metabólico de herencia autosómica recesiva generalmente de curso mortal que se observa en el período neonatal. Se caracteriza por acidosis metabólica, cetonuria, osteoporosis, trombopenia y neutropenia.
- Hipernatremia:** cantidad excesiva de sodio o de sus sales en la sangre.
- Hipogeusia:** debilidad o disminución del sentido del gusto
- Hiponatremia:** deficiencia de sales de sodio en la sangre.
- Osteomalacia:** trastorno metabólico caracterizado por la blandura progresiva de los huesos con flexibilidad y fragilidad tales que los hacen impropios para cumplir sus funciones.
- Pleurítico:** inflamación aguda de la membrana que no ha pasado del primer período.

1. INTRODUCCIÓN

Los alimentos ingeridos por el paciente durante un tratamiento farmacológico, pueden en algunos casos perjudicar o beneficiar la terapia, afectando directamente la duración de esta y en algunos casos reducir los efectos adversos producidos por estos, tales como la irritación de la mucosa gástrica.

La ingestión de alimentos con ciertos fármacos es útil en la terapia farmacológica, ya que el alimento produce un aumento de la secreción biliar; aumentando de esta manera la absorción y biodisponibilidad de fármacos tales como la carbamacepina o griseofulvina. En otros casos, el alimento puede afectar la terapia farmacológica; mediante reacciones químicas, formando complejos inactivos e insolubles, o actuando como una barrera mecánica que retrasa o disminuyen la absorción del fármaco afectando también su biodisponibilidad.

Las interacciones nutrimento-fármaco se presentan cuando el paciente ingiere nutrimentos tales como carbohidratos, lípidos, proteínas, minerales y vitaminas contenidos en los alimentos junto con la administración de fármacos, principalmente los orales. Y las interacciones fármaco-nutrimento, se presentan después de un tratamiento farmacológico prolongado o bien durante la administración de nutrición enteral o parenteral con diversos fármacos.

En las interacciones nutrimento-fármaco el nutrimento es el responsable de la interacción, siendo capaz de modificar el efecto del fármaco. La importancia y la significación clínica de esta interacción dependen de las características del fármaco, los que tienen un margen terapéutico estrecho o necesitan una concentración plasmática sostenida son los que principalmente; se ven afectados en su farmacocinética, con alteración de la absorción, de la distribución, de la biotransformación, excreción y en la farmacodinamia, con alteración de su acción. La administración de la nutrición artificial con ciertos fármacos puede producir interacciones farmacológicas entre nutrimentos y fármacos, dependiendo del pH del fármaco en el caso de sondas transpilóricas y yeyunostomías; y del material de las sondas de nutrición. Un fármaco con pH menor de 4 aumenta el riesgo de

precipitación de este por diferencia de pH formando complejos que pueden obstruir, tanto los tubos de la nutrición enteral como los de nutrición parenteral; perdiendo de esta manera la eficacia del fármaco, además, que exista la necesidad de cambiar la sonda. Un ejemplo de este tipo de interacción es la producida durante la administración de nutrición enteral y fenitoína la cual disminuye en un 72 % tanto su absorción como su biodisponibilidad, debido, probablemente a la quelación de cationes divalentes y a la unión de proteínas de las formulas enterales.

El material del cual esta elaboradas las sondas de alimentación también tiene un papel muy importante dentro de estas interacciones, debido a que el fármaco se puede adherir a las paredes de la sonda, produciendo una pérdida muy importante de la dosis del fármaco. Un ejemplo de esta interacción la presenta la carbamacepina al ser administrada en suspensión, ya que esta se adhiere a las paredes de la sonda de alimentación de PVC

En las interacciones farmacológicas fármaco- nutrimento; el fármaco es el responsable de la interacción ya que este afecta tanto el estado nutricional del paciente, así como el aprovechamiento de los nutrientes alterando de manera directa la ingesta y la utilización de nutrientes o indirecta por los efectos del fármaco causados en la mucosa gastrointestinal alterando la absorción de nutrientes.

El Químico Farmacéutico Biólogo al ser un profesional del equipo de salud; debe contar con información sobre las interacciones entre fármacos y alimentos, para colaborar con sus conocimientos en el tratamiento farmacológico del paciente; de esta manera se podrán utilizar aquellas interacciones que benefician y prevenir aquellas que perjudican a la terapia farmacológica.

2. OBJETIVO

Recopilar y analizar la información disponible sobre interacciones fármaco-nutrimiento, nutrimento-fármaco mediante la revisión bibliográfica, hemerográfica y electrónica, que permita a los profesionales de la salud una consulta actualizada y confiable.

3. GENERALIDADES

3.1. INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1.1. Definición

Cuando un fármaco reacciona con otro o con algún componente de los líquidos del cuerpo, alimentos o preparados farmacéuticos, modificando su acción que normalmente producen ellas por separado, ocurre una interacción farmacológica.^{2,10}

Estas interacciones pueden ser no intencionales o intencionales produciendo un efecto terapéutico deseable, o dañino.

3.1.2. Clasificación de las interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas que se presentan entre los nutrimentos y los fármacos se pueden clasificar en dos grandes grupos:

3.1.2.1. Dependiendo de quien sea el que provoque la interacción:

- **INTERACCIÓN NUTRIMENTO-FÁRMACO:** es la influencia que los nutrimentos ejercen sobre el fármaco. En este caso el nutrimento es el responsable de la interacción, siendo capaz de modificar el efecto del fármaco. La importancia y la significación clínica de esta interacción dependen de las características del fármaco, los que tienen un margen terapéutico estrecho o necesitan una concentración plasmática sostenida son los que principalmente; se ven afectados en su farmacocinética, con alteración de la absorción, de la distribución, de la biotransformación, excreción y en la farmacodinamia, con alteración de su acción.

➤ **INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIMENTO:** es la influencia que ejerce el fármaco sobre el aprovechamiento de los nutrientes y sobre el estado nutricional. En este caso, el responsable de la interacción es el fármaco y puede producirse por la interacción directa entre el fármaco y el nutriente o bien por los efectos que puede originar el fármaco sobre la mucosa gastrointestinal o sobre las funciones fisiológicas; de manera que se puede ver afectado el estado nutricional del paciente. El efecto del fármaco sobre la utilización de los nutrientes o sobre el estado nutricional, puede tener lugar sobre cualquiera de los procesos fisiológicos y metabólicos relacionados con la nutrición, tales como la ingesta, la absorción, la biotransformación, excreción y la utilización de nutrientes.

La importancia clínica de estas interacciones es mayor con el empleo de fármacos de uso crónico y en poblaciones especialmente sensibles como son los ancianos, niños, las mujeres embarazadas y estados de mal nutrición.⁸

3.1.2.2 Basándose en su mecanismo de acción²⁴:

➤ **FISICOQUÍMICAS:** esta es la más común, los mecanismos involucrados en estas interacciones son:

- Adsorción
- Precipitación
- Quelación
- Formación de gel
- Solubilidad
- Fotoactivación
- Intercambio iónico

➤ **FISIOLÓGICAS:** incluyen todas las variables en los que los **nutrimentos** afecten la disposición de fármacos en el cuerpo o viceversa. Estas interacciones son más probables que cambien el índice de absorción del fármaco o del nutriente. Efectos del nutriente en la disposición del fármaco o del fármaco en la disposición del nutriente son reversibles. Algunos ejemplos de interacciones fisiológicas incluyen el efecto de la fibra dietética del tipo de hemicelosa en la absorción de digoxina, este resultado se relaciona con el efecto de la fibra en retardar el tiempo de vaciamiento gástrico. Los mecanismos por los que se producen estas interacciones son:

- Cambios del funcionamiento gastrointestinal
- Vasodilatación
- Hiperfagia
- Hipofagia
- Desequilibrio de electrolitos

➤ **FISIOPATOLÓGICAS:** son aquellas en las cuales los efectos tóxicos del fármaco dan lugar a la debilitación de la absorción o utilización del nutriente, bloqueando caminos biosintéticos o causando daño celular para no poder ser activado, utilizado o poder conservar alimentos en el cuerpo. Los ejemplos de fármacos que causan tal interacción son los ácidos antifolatos del metotrexato y sulfazalacina. Los mecanismos de estas interacciones son:

- Enterotoxicidad
- Hepatotoxicidad
- Nefrotoxicidad

- Neurotoxicidad
- Hemolisis
- Embriotoxicidad

3.1.3. Factores que influyen en las interacciones farmacológicas fármaco-nutriente-fármaco

3.1.3.1. Características del paciente

Como son edad, enfermedades y estatus nutricional. La desnutrición afecta la farmacocinética de los fármacos ya que se asocia con una pérdida de la capacidad absorbente en el intestino, una disminución de los niveles en plasma de albúmina y una actividad enzimática reducida. Enfermedades tales como insuficiencia renal o hepática influyen en la farmacocinética de los fármacos.⁴²

3.1.3.2. Régimen nutricional

- *Colocación de sondas*: La biodisponibilidad de los fármacos cuya absorción depende del pH, puede afectarse por la colocación de la sonda de alimentación enteral y depender si la punta de esta se encuentra en el estómago o en el intestino delgado⁴². En el estómago las soluciones de elevada osmolaridad se toleran mejor tras administración intragástrica ya que se diluyen en el estómago antes de pasar al duodeno; sin embargo, si la velocidad de administración es excesiva el problema puede surgir en el intestino delgado por no disponer de tiempo suficiente para reducir la osmolaridad. En el duodeno y el yeyuno no se recomienda la administración de soluciones con osmolaridades iguales o superiores a 1000 mOsm/Kg por sonda transpilórica o yeyunostomía.¹²

- *Características de la fórmula:* las fórmulas que contienen proteína intacta, particularmente caseína o caseinatos o altas concentraciones de proteínas son propensas a coagularse en particular cuando se exponen a un pH ácido.⁴²
- *Métodos de entrega:* la nutrición por gravedad continua produce una incidencia mayor de oclusión comparada con la nutrición por gravedad intermitente.⁴²
- *Protocolos de mantenimiento:* agregar agua a la sonda de alimentación antes y después de la administración de fármacos es una manera eficaz de prevenir la oclusión y ayudar en la prevención de las interacciones.⁴²

3.1.3.3. Fármaco

La probabilidad de interacciones está determinada por el propio fármaco, en general los fármacos con de alto riesgo son los que tienen un estrecho margen terapéutico como la teofilina, fenitoína y digoxina, corticosteroides, rifampicina y carbamacepina.⁴²

3.1.3.4. Concentración del fármaco

Mientras mayor sea la concentración de cada uno en la mezcla mayor es la probabilidad de interacción iónica que produce incompatibilidad o inestabilidad. La concentración del fármaco favorece generalmente la precipitación por saturación de la solución, también puede favorecer la formación de complejos que inhiban la eficacia terapéutica.

3.1.3.5. Tiempo

Las reacciones químicas no son instantáneas, sus velocidades varían, desde un segundo hasta varios días. Mientras más tiempo permanezca el fármaco en solución o en contacto con el envase o

con otro fármaco será mayor el potencial que conduzca a un resultado no deseable, por tanto; es preciso reducir al mínimo el tiempo en que los fármacos están en la solución mezclándolos inmediatamente antes de administrarse.

3.1.3.6. pH

Los fármacos en solución tienen un rango de pH de máxima estabilidad, y fuera de este rango puede perder actividad, debido a transformaciones físicas o químicas.² En consecuencia, cada vez que se diluya un preparado parenteral es necesario confrontar el pH final de la solución con aquel de máxima estabilidad del preparado original. Por ejemplo muchos antibióticos pierden estabilidad en soluciones alcalinas (pH superior a 8) o ácidas (pH inferior a 4).

3.1.3.7. Temperatura

Regularmente un fármaco permanece estable a temperaturas bajas. Las velocidades de reacción se duplican por cada 10 °C de elevación en la temperatura. Algunos fármacos como los antibióticos en solución son de 4 a 8 veces más estables en condiciones de refrigeración (5 °C) que a la temperatura del ambiente (20 a 25 °C).

3.1.3.8. Compatibilidad del fármaco con el material de acondicionamiento:

En la estabilidad de las mezclas para uso intravenoso influye de manera importante el tipo de envase que la contiene, debido a que algunos productos de fabricación interaccionan con los componentes de la unidad nutriente. Las bolsas de Cloruro de Polivinilo (PVC) tienen sustancias plastificantes para su mayor flexibilidad como el Dietil Hexil Ftalato (DEHP) a diferencia de las bolsas de Etil Vinil Acetato (EVA) las cuales carecen de este. El DEHP al estar en

contacto con los lípidos sufre una migración a estos; los ftalatos entran a la circulación sanguínea a través de los lípidos y si se alcanzan concentraciones mayores o iguales a 10 mg/dL, por lo que se convierten en dosis tóxicas para el paciente. Las manifestaciones clínicas principales son hepato y esplenomegalia, así como también hipolipidemia. Las nutriciones totales que lleven lípidos deben ir en contenedores en EVA. Las que no lleven lípidos pueden ir en contenedores en PVC.¹¹

4. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS NUTRIMENTO- FÁRMACO

4.1. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS NUTRIMENTO-FÁRMACO

Las alteraciones farmacocinéticas más frecuentes que se producen son por alteración del proceso de absorción; una gran cantidad de fármacos presentan un perfil de absorción anormal cuando se administran con alimentos. No obstante, también tiene lugar un elevado número de interacciones durante los procesos de distribución, biotransformación y durante los procesos de eliminación.⁸

4.1.1. A nivel de la absorción

La absorción es el primer proceso al cual se sujeta cualquier fármaco administrado por vía oral, lo que lo lleva del sitio de administración al sistema circulatorio. Cuando un fármaco se administra intravenosamente, pasa de manera inmediata y completa; el fármaco es 100% disponible. Sin embargo, al ser administrado por cualquier otra vía tiene que penetrar una o más barreras de membranas celulares antes de alcanzar el sistema circulatorio. En el caso de administración oral, el proceso de absorción es particularmente complejo, ya que el fármaco cruza estas barreras por medio de uno de los cuatro mecanismos de transporte siguientes:¹

- Difusión pasiva: es el mecanismo de transporte más común y más importante, se produce cuando un fármaco está presente en concentraciones mayores en las vías gastrointestinales que en el torrente circulatorio, por lo que hay un gradiente de concentración.⁴ Si el fármaco es liposoluble el gradiente de concentración por sí lo

transporta a través de la membrana y al interior del torrente circulatorio, sin que se requiera gasto de energía hasta que las concentraciones del fármaco en ambos lados de la membrana se igualen.¹

- Difusión facilitada: también opera por medio de gradiente de concentración, pero permite que sustancias con baja liposolubilidad penetren en membranas celulares combinándolas con sustancias transportadoras (proteínas)⁴. Este proceso no consume energía aunque si depende del fenómeno de saturación por el agotamiento del transportador.¹
- Transporte activo: este mecanismo actúa en contra del gradiente normal de concentración, el fármaco se combina con un transportador que lo conduce de un área de baja concentración a una de concentración alta⁴. Este mecanismo requiere energía. Los únicos fármacos conocidos que se absorben por este método son levodopa y metildopa.¹
- Pinocitosis: este mecanismo consiste en la formación de una invaginación de la membrana hacia el interior de la célula. Esta parte de la membrana generalmente se separa del resto de la membrana plasmática y forma una vesícula intracelular (pinosoma), la cual se disuelve descargando su contenido en el espacio intracelular. Mediante el proceso de pinocitosis es posible transportar hacia el interior a través de las células, moléculas muy grandes, tales como las proteínas. Este mecanismo requiere consumo de energía procedente del ATP.¹

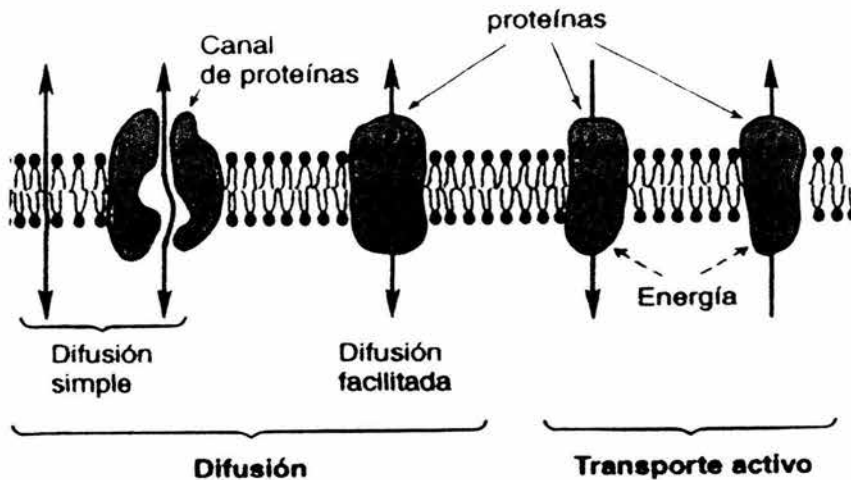


FIGURA 1. Mecanismos de transporte celular.⁴

En algunas situaciones la absorción puede estar reducida y su eficacia (actividad terapéutica) comprometida o retrasada, lo cual es indeseable cuando se requiere un efecto rápido para aliviar síntomas agudos como el dolor. Un ritmo de absorción más lento puede impedir el logro de concentraciones plasmáticas y tisulares eficaces de los fármacos que se metabolizan y se excretan rápidamente. El ritmo más lento de absorción también puede prolongar los efectos del fármaco y presentar una dificultad. Por ejemplo si se prolongan los efectos de un agente hipnótico el paciente puede presentar una sedación residual excesiva, o resaca por la mañana. Una demora en la absorción del fármaco puede ser clínicamente importante como suele suceder cuando el fármaco se utiliza en forma crónica y ya se han logrado concentraciones terapéuticas en el organismo.³

Como regla general, los fármacos que no son completamente absorbidos en circunstancias normales son los más susceptibles a las alteraciones de la absorción gastrointestinal.

Cuando un fármaco se administra con alimento puede verse alterado el proceso de absorción. Los componentes individuales de los alimentos pueden potenciar, retardar o reducir la absorción de fármacos.

Las causas pueden deberse a factores de tipo fisicoquímico y a la influencia de alimentos sobre el vaciado gástrico, la motilidad y la producción de secreciones.⁸

Las interacciones que comprenden un cambio en la absorción de un fármaco pueden desarrollarse por diferentes factores:

A) Factores Fisicoquímicos:

Las características fisicoquímicas de los fármacos como son tamaño molecular, su liposolubilidad o su carácter ácido básico y las propias del alimento desempeñan un papel importante en este tipo de interacción.

Los alimentos pueden originar la formación de precipitados o complejos insolubles y no absorbibles en la mucosa intestinal.

Los alimentos también pueden actuar como barrera física o como adsorbentes impidiendo el paso del fármaco a la mucosa gastrointestinal; como consecuencia se produce una disminución de la absorción, una disminución de la biodisponibilidad y por lo tanto una pérdida de la eficacia terapéutica.

Por el contrario la absorción de algunos fármacos, como itraconazol y griseofulvina se ve favorecida cuando se administra con alimentos altos en lípidos debido a su marcado carácter lipófilo.⁸

B) Vaciamiento gástrico

En general los alimentos retardan al vaciado gástrico y como consecuencia la absorción, debido a una mayor permanencia del fármaco en el estómago.

La velocidad de vaciado gástrico es determinada por varios factores:

- La cantidad de alimentos ingeridos se encuentra en razón inversa al vaciado gástrico.⁸
- Composición de la dieta, los alimentos ricos en lípidos retardan más la velocidad de vaciado que los ricos en proteínas y estos más que los ricos en carbohidratos.⁸
- Los alimentos calientes, retrasan el vaciamiento gástrico.²⁴
- Aumento de la osmolaridad, las concentraciones altas de sal o azúcar retardan el vaciado gástrico.⁸
- Alimentos modificadores del pH gástrico retrasan su vaciado.⁸
- Condiciones clínicas como desnutrición, infarto al miocardio, apendicitis, pancreatitis, entre otras, disminuyen la velocidad de vaciamiento gástrico.⁴²
- Intervenciones quirúrgicas como laparotomía y vagotomía, disminuyen la velocidad de vaciamiento gástrico.⁴²
- En otras ocasiones el alimento aumenta la absorción del fármaco mediante mecanismos de transporte activo que existen en la mucosa intestinal, un retraso en el vaciado gástrico permite la llegada gradual del fármaco al lugar de absorción, lo que evita la saturación del portador e incrementa la absorción. Por ejemplo la riboflavina que incrementa su biodisponibilidad cuando se toma con alimentos.

C) Motilidad y producción de secreciones

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal aumenta la motilidad y las secreciones. Esto puede ocasionar, una disminución de la absorción intestinal de fármacos, debido a que permanecen menos tiempo en contacto con la mucosa absorbente, o por el contrario aumentarla, incrementando el peristaltismo favoreciendo la mezcla con las secreciones digestivas y, en consecuencia, su dilución. ⁸

4.1.2. A nivel de la distribución

La distribución de los fármacos en el organismo depende tanto de las características fisicoquímicas del principio activo, como de las condiciones fisiopatológicas del paciente. ²

Las interacciones en la distribución de los fármacos suceden:

- A nivel de la unión de proteínas plasmáticas y tisulares.
- A nivel de la perfusión sanguínea tisular.
- Por alteraciones en el transporte de la célula.

Después de absorberse y llegar a la sangre, muchos fármacos se unen a las proteínas en el plasma.

Solo el fármaco libre puede saturar los tejidos y afectar al cuerpo, las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina (une fármacos ácidos) y la alfa-lipoproteína (une fármacos básicos).¹⁰

Esta unión es poco específica por lo que muchas sustancias de características fisicoquímicas similares pueden competir por estos sitios de unión, debido a su mayor afinidad y desplazarlos del torrente sanguíneo.

Del mismo modo que un fármaco puede desplazar a otro de su lugar de unión a las proteínas, el nutrimento puede desplazar también al fármaco. Sin embargo, las repercusiones de estas interacciones tienen menos relevancia. Por ejemplo, una comida alta en lípidos puede ocasionar un desplazamiento del fármaco unido a proteínas plasmáticas⁴², por un mecanismo competitivo por parte de los ácidos grasos. Una alimentación pobre en proteínas reduce la síntesis de albúmina lo que puede afectar a la distribución de fármacos que se unen fuertemente a ella, como fenitoína, anticoagulantes orales o rifampicina, entre otros.

4.1.2.1. Metabolismo de primer paso de los fármacos

Antes de que el fármaco llegue a la circulación sistémica, puede ser metabolizado en parte, por la acción de diferentes enzimas en el hígado, riñón y pulmón originándose una pérdida de su biodisponibilidad, esto es el metabolismo de primer paso de los fármacos.

Este metabolismo puede ser afectado en mayor o menor grado por la presencia del alimento en el tracto gastrointestinal, ya que este incrementa el flujo sanguíneo esplácnico, aumentando el gradiente de concentración del fármaco y por lo tanto su biodisponibilidad.

Algunos fármacos como el propranolol, la morfina y la codeína tienen un elevado efecto de primer paso cuando se administran con alimentos, incrementándose su paso por el hígado, saturándose el proceso de biotransformación y reduciéndose su metabolismo.⁸

4.1.3. A nivel de la biotransformación

En el proceso de biotransformación de los fármacos intervienen una gran cantidad de enzimas y principalmente el citocromo P-450, que a su vez está formado por un elevado número de isoenzimas.

Las enzimas encargadas de realizar estas transformaciones se encuentran fundamentalmente en el hígado en fracciones denominadas microsomas hepáticos, aunque también se encuentran en menor proporción en otros órganos como el riñón, pulmón, intestino, suprarrenales y otros tejidos, así como en la propia luz intestinal (mediante acción bacteriana).

Las reacciones involucradas en el proceso de biotransformación son múltiples y diversas y en general puede considerarse que tienen lugar en dos fases:

- **Las reacciones de fase I o no sintéticas:** en esta fase el fármaco se altera químicamente por las reacciones de hidrólisis, reducción y

oxidación tanto microsomal como mitocondrial, que rompen enlaces ésteres y amidas liberando nuevos grupos funcionales. Estos cambios producen en general un aumento en la polaridad de las moléculas determinando una inactivación, conversión de un producto inactivo en activo o conversión de un producto activo en otro activo pero con actividad tóxica. Normalmente estas reacciones solo representan el primer paso de la biotransformación ya que los productos formados pueden sufrir más tarde una reacción sintética antes de ser eliminados.

➤ **Las reacciones de fase II o sintéticas:** en esta fase el fármaco intermedio formado por reacciones no sintéticas, se combina con un sustrato endógeno, por medio de reacciones de conjugación entre las que se encuentran glucoronidación, acetilación, metilación, sulfoconjugación. Los metabolitos formados a partir de las reacciones de síntesis suelen ser biológicamente inactivos, puesto que son más polares, por lo que se excretan con mayor facilidad a través del riñón por la orina y del hígado por la bilis.

Estos procesos enzimáticos pueden verse afectados por factores intrínsecos o extrínsecos entre los que se encuentran los alimentos.

Los alimentos pueden alterar el metabolismo de los fármacos debido a que aportan sustratos para las reacciones de conjugación y provocan inducción o inhibición de los sistemas enzimáticos. Así las dietas ricas en proteínas pueden potenciar parcialmente, la velocidad de biotransformación de los fármacos al estimular la inducción del citocromo P-450. Por el contrario, personas con mal nutrición proteica presentan una velocidad de biotransformación disminuida, pudiéndose observar signos de toxicidad con la administración de fármacos como cloranfenicol, hipoglucemiantes orales o teofilina.

Las dietas hipolípicas, también pueden originar una disminución de la actividad del sistema enzimático microsomal y la deficiencia en vitamina C,

se asocia con una disminución de la actividad de enzimas biotransformadoras de fármacos.⁸

Las interacciones a nivel de la biotransformación pueden ocurrir por dos mecanismos:

➤ **Inhibición enzimática:** la inhibición de la biotransformación se asocia a graves problemas clínicos. Los mecanismos involucrados son²:

- A) Competencia por los sitios de unión
- B) Alteración conformacional de las enzimas
- C) Alteración indirecta del sitio de unión
- D) El tipo o hábito de la dieta: influye sobre la capacidad biotransformante de una particular donación enzimática de un individuo.

Este efecto también es dosis dependiente y suele comenzar rápidamente a la primera o segunda dosis. Al inhibirse la biotransformación de los fármacos aumentan las concentraciones plasmáticas pudiendo alcanzar niveles tóxicos.

➤ **Inducción enzimática:** Diferentes sustancias endógenas (esteroides) y exógenas (fármacos y alimentos) incrementan la tasa a la que son biotransformados por el sistema hepático microsomal (reacciones de fase 1).

En el caso de las monooxigenasas del citocromo P450 los inductores se agrupan en cinco categorías dependiendo de la forma enzimática que resulta afectada de manera preferente por el inductor: hidrocarburos aromáticos policíclicos, fenobarbital o tipo barbitúricos, etanol, esteroides y el clofibrato.

La mayoría de los inductores son capaces de estimular su propio metabolismo, además de inducir el metabolismo de otros fármacos.

La inducción del citocromo P450 requiere una síntesis de nuevas proteínas, es decir, que el proceso de inducción consiste en un aumento de la síntesis de la enzima y no de una activación de una enzima latente.

4.1.4. A nivel de la excreción

El último paso en el trayecto de un fármaco a través del cuerpo es la excreción. La mayor parte pasan por su transformación final en el riñón y abandonan el organismo por la orina, aunque también se puede dar por los pulmones, heces, saliva, sudor, leche materna y bilis.¹

En la excreción por los riñones participan tanto los glomerulos como los túbulos renales por medio de mecanismos tales como:

➤ **Filtración glomerular:** en esta etapa el plasma y todos los elementos que lo constituyen se filtran a través de poros en el endotelio de los capilares glomerulares dejando pasar casi todas las moléculas farmacológicas con excepción de las macromoléculas como proteínas y fármacos fijados a estas, las cuales permanecen en la circulación general ya que son demasiado grandes para filtrarse a través de los poros. La velocidad de filtración depende del peso molecular de las sustancias y de la concentración del fármaco libre, por lo que al aumentar la fracción no fijada, se incrementa la cantidad de fármaco filtrado.^{1, 2}

➤ **Secreción tubular:** es esencialmente por transporte activo y se realiza para sustancias que son ácidos y bases fuertes que requieren sistemas enzimáticos y gasto energético para dicho transporte. Se distinguen dos mecanismos principales de transporte activo renal: ^{1, 2}

- A) Para aniones orgánicos, que pueden competir entre sí y saturar el sistema transportador, por ejemplo la penicilina y salicilato.
- B) Para cationes orgánicos que también compiten entre sí pero no con el sistema transportador de los aniones y que pueden saturar su sistema transportador.

➤ **Reabsorción tubular:** se lleva a cabo en los túbulos próximos y distales una vez filtrado o segregado el fármaco el cual puede ser reabsorbido por el epitelio tubular y volver a la circulación en general, tanto por el mecanismo de difusión pasiva si esta en forma no ionizada y es liposoluble como por transporte activo. Por medio de la reabsorción tubular se pueden excretar los fármacos hidrosolubles y los electrolitos fuertes muy ionizados.¹

La mayoría de las interacciones que tiene lugar en el nivel de la excreción se traducen en una disminución de la excreción renal de los fármacos involucrados, aumentando las concentraciones plasmáticas y el riesgo de alcanzar niveles tóxicos. Sin embargo, hay que considerar que muchas de estas interacciones pueden tener un efecto positivo.²

Los mecanismos involucrados incluyen alteraciones tanto en la filtración glomerular como en la reabsorción y secreción tubular, estas alteraciones son:³

- **Cambios de pH:** El pH urinario influye sobre la ionización de los ácidos y las bases débiles y, por tanto, afecta su reabsorción y su excreción. Si un fármaco tiene carácter ácido un incremento en el pH de la orina producirá una mayor ionización, mientras que una disminución del pH producirá una menor ionización. Las formas no ionizadas son más lipófilas y, consecuentemente las que sufren una

mayor reabsorción renal. Diversos alimentos pueden acidificar o alcalinizar la orina, de manera que la alcalinización facilitara la excreción de fármacos ácidos y a la inversa. La fracción responsable de la acidificación o alcalinización de la orina son las cenizas (materia mineral) y no el alimento en si mismo. Por ejemplo, el zumo de naranja es ácido y se comporta como un alcalinizante de la orina.^{2, 8}

➤ Alteración del transporte activo: algunos fármacos compiten por el transporte bloqueando la secreción tubular del segundo, que al permanecer en el organismo un mayor tiempo, su efecto se prolonga. Algunos ejemplos son: el probenecid que aumenta las concentraciones plasmáticas y prolonga la actividad de los derivados de la penicilina, así como los AINES que aumentan la actividad y la toxicidad del metotrexato.

Cualquier fármaco, trastorno o proceso que altere el gasto urinario también puede afectar la excreción de los fármacos. Por ejemplo los diuréticos que aceleran la excreción al alterar la velocidad de filtración glomerular.

4.2. INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

NUTRIMENTO-FÁRMACO

Las interacciones farmacodinámicas aparecen cuando el nutrimento altera la sensibilidad o la respuesta de los tejidos al fármaco.

Estas interacciones pueden ocurrir por:

➤ *Sinergismo*: se presenta cuando el nutrimento y el fármaco son administrados simultáneamente y la respuesta obtenida es mayor que la correspondiente a la suma de sus acciones individuales. Por ejemplo, los alimentos ricos en tiramina pueden ocasionar crisis hipertensas en

pacientes que se encuentran en tratamiento con fármacos inhibidores de la monoaminooxidasa.

➤ *Antagonismo* : ocurre cuando el nutrimento y el fármaco al ser de estructura química diferente, ocupan dos clases distintas de receptores, pero que dan lugar a efectos opuestos que se anulan mutuamente; en una palabra se afecta la respuesta del sistema efector. El antagonismo no competitivo es insuperable, por que el antagonista (nutrimento) al ocupar el receptor correspondiente aunque no impide que el agonista (fármaco) ocupe el suyo, interfiere en la producción de la respuesta, que es disminuida y aun atenuada, es decir el antagonista disminuye la actividad intrínseca del agonista. Por ejemplo dietas ricas en vitamina K pueden contrarrestar el efecto anticoagulante de anticoagulantes orales.⁸

5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS FÁRMACO- NUTRIMENTO

5.1. EFECTO DEL FÁRMACO EN LA INGESTA DE NUTRIENTES

Un gran número de fármacos son capaces de alterar la ingesta de alimentos, fundamentalmente por su capacidad para estimular o inhibir el apetito.

Entre los fármacos estimuladores del apetito se encuentran la fenotiazinas y benzodiacepinas cuando se emplean en pacientes psiquiátricos en tratamientos prolongados, sin embargo, su utilización en el anciano puede provocar somnolencia y desinterés por la comida.

Los antidepresivos tricíclicos y la combinación de estos con inhibidores de la monoaminoxidasa estimulan el apetito. Así mismo los antihistamínicos de primera generación, algunos antiserotonínicos como la ciproheptadina y el pizotifeno, los hipoglucemiantes orales son estimulantes del apetito.

Entre los fármacos que disminuyen el apetito se encuentran aquellos que favorecen una disminución de la sensibilidad del gusto o provocar sensaciones gustativas desagradables, como por ejemplo la ampicilina, fenitoína, anfetaminas, griseofulvina, insulina, tetraciclina, entre otros.

5.2. EFECTO DEL FÁRMACO EN LA ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

Este tipo de interacción es el resultado de que uno o más nutrientes alteren su absorción por la acción de los fármacos. La mala absorción provocada puede ser de dos tipos:

- **Primaria:** esta consecuencia del efecto directo del fármaco sobre la luz o la mucosa intestinal impidiendo su función absorbente normal. Los fármacos pueden disminuir la biodisponibilidad de los nutrientes, por varios mecanismos como: formación de quelatos o complejos insolubles, modificación del pH, alteración de la motilidad intestinal y la flora bacteriana, así como daño a la mucosa intestinal, inhibiendo a las enzimas y a los sistemas de transporte encargados de la absorción de los nutrientes, como por ejemplo el síndrome de mala absorción provocado por la colchicina.
- **Secundaria:** esta ocurre cuando un fármaco modifica la absorción, disposición o metabolismo del nutriente, que a su vez provoca mala absorción o deficiencia de otro nutriente. Por ejemplo el fenobarbital que estimula el catabolismo de la vitamina D, provocando una deficiencia de esta vitamina que secundariamente origina una deficiencia en la absorción del calcio.

5.3. EFECTO DEL FÁRMACO EN EL METABOLISMO DE LOS NUTRIENTES

Los fármacos pueden facilitar o inhibir el catabolismo de los nutrientes. En algunos casos, esta interacción coincide con el efecto farmacológico buscado, pero en otras puede producir deficiencias no deseadas.

En general estas interacciones se producen principalmente sobre las vitaminas. Por ejemplo el metotrexato (antagonista del ácido fólico) que puede producir con su uso prolongado un déficit de folato y, por lo tanto, una anemia megaloblástica.

5.4. EFECTO DEL FÁRMACO SOBRE LA ELIMINACIÓN DE NUTRIENTES

Los fármacos pueden alterar la excreción de nutrientes por diversos mecanismos; desplazamiento de los lugares de unión a proteínas plasmáticas, quelación o inhibición de la reabsorción renal. Por ejemplo el ácido acetilsalicílico compite por el ácido fólico por los lugares de unión a las proteínas plasmáticas facilitando su excreción.

Debido a la importancia que tienen los procesos fisiológicos normales y patológicos, así como los procesos bioquímicos en la probabilidad de que una interacción farmacológica se presente, es que se incluirán aspectos generales de estos en el presente trabajo.

6. FISIOLÓGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

El aparato digestivo es el sistema encargado de proporcionar al organismo vivo el adecuado suministro de material (agua, electrolitos, nutrientes) que necesita para asegurar su propio mantenimiento como tal; de forma que ello le permita obtener la energía y la materia que, por su carácter dinámico requiere para llevar a cabo los procesos vitales, así como de reposición estructural crecimiento y reproducción.

El aparato digestivo esta formado por dos tipos de elementos. Por un lado un largo tubo muscular con un orificio de entrada (la boca) y un orificio de salida (el ano), que se conoce con el nombre de tubo digestivo. Por otra parte una serie de glándulas que rodea este tubo, al que vierten sus secreciones y del que provienen embriológicamente.

Los diferentes procesos que tienen lugar en el aparato digestivo se van realizando en cadena. No obstante, el tubo digestivo no es uniforme, sino que cada parte que los compone se ha ido especializando en una función concreta, por lo que la afectación de diversas porciones repercutirá de forma diferente en el proceso de digestión y absorción.¹⁸

De la misma forma las glándulas que vierten sus productos al tubo digestivo están especializadas y varían totalmente de función de una porción a otras. Se pueden clasificar en dos grandes grupos. Por un lado hay glándulas que residen en la pared del tubo digestivo y que no son más que células o formaciones celulares especializadas de la pared, son muy numerosas en todo el tubo digestivo, especialmente en el estómago y el intestino delgado. El otro tipo de glándulas esta constituido por agrupaciones dependientes anatómicamente del tubo digestivo, que están conectadas con él por medios de un tubo o conducto por donde vierten sus secreciones por ejemplo: glándulas salivales, el hígado y el páncreas.

6.1. ESTRUCTURA

Aunque el tubo digestivo es morfológicamente muy diferente de una porción a otra dependiendo de la función de cada una de ellas, se pueden distinguir una estructura común en casi toda su longitud que se divide en cuatro capas diferentes:¹⁸

➤ *Epitelio*: es la capa que tapiza la luz del tubo digestivo y que esta en contacto con los alimentos ingeridos. Todos los procesos digestivos tienen lugar en la membrana más exterior de esta capa. El tipo de epitelio varia dependiendo de lo traumático que vaya a ser el paso del alimento por dicho punto. Así hay un epitelio poliestratificado o escamoso en las porciones iniciales del tubo digestivo, donde existe una fuerte fricción de los alimentos, a un epitelio monoestratificado cilíndrico en las zonas de absorción de alimentos ya digeridos. A lo largo del tubo existen células productoras de moco para lubricación y defensa, por lo que el epitelio digestivo se le conoce también como mucosa digestiva. Dependiendo del lugar se denomina mucosa gástrica si es la del estómago, mucosa intestinal a nivel del intestino y mucosa bucal en la boca (Figura 2).

➤ *Submucosa*: es la capa inmediatamente adyacente al epitelio digestivo. Esta básicamente constituido por tejido conectivo y en su interior se encuentra la vascularización que recibe los nutrientes absorbidos por el epitelio. También presenta la primera barrera (tras la mucosa) de la defensa contra los microorganismos del exterior que son capaces de atravesar el epitelio digestivo por lo que es muy rica en acúmulos linfáticos(Figura 2).

➤ *Muscular*: esta formado por dos niveles de tejido muscular liso. Hay una primera capa adyacente a la submucosa en la que las fibras musculares están dispuestas en sentido circular alrededor del tubo

digestivo; que se denomina capa muscular transversal, y otra capa que la envuelve en las que las fibras musculares están dispuestas paralelamente al tubo digestivo, por lo que recibe el nombre de capa muscular longitudinal. La contracción de las estructuras musculares es la responsable de la progresión de los alimentos en el tubo digestivo. Para conseguir una buena coordinación muscular entre las fibras adyacentes existe una inervación especial formada por plexos nerviosos entre la submucosa y la capa transversal (plexo submucoso o de Meissner), y entre esta y la capa longitudinal (plexo mientérico o de Auerbach); los cuales contienen gran cantidad de neuronas parasimpáticas y fibras del sistema nervioso autónomo tanto simpático como parasimpático(Figura 2).

➤ *Serosa*: es de origen epitelial y envuelve todo el tubo digestivo al mismo tiempo que lo fija a las estructuras adyacentes. A través de la serosa se introducen las arterias, las venas y los nervios en la pared del tubo digestivo (Figura 2).

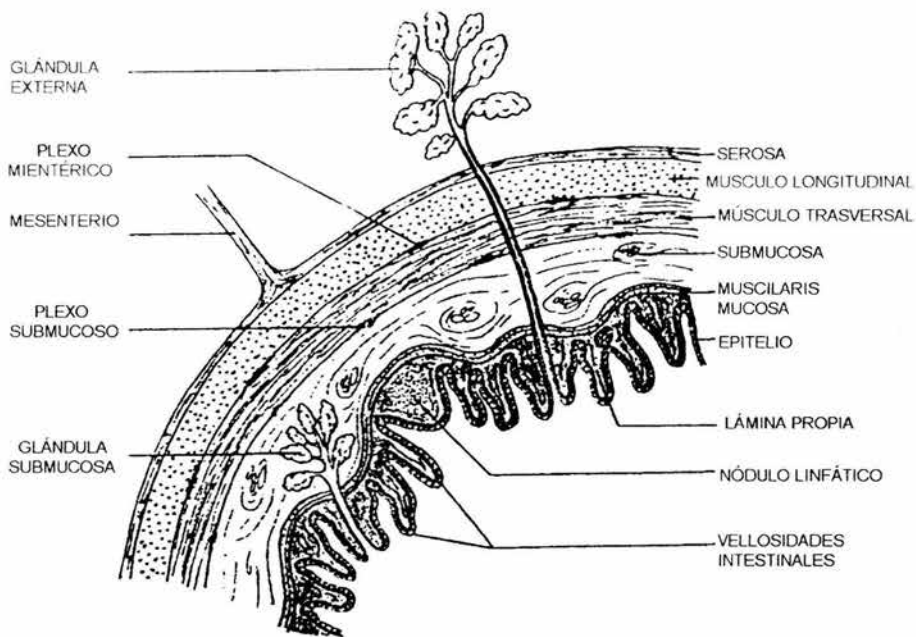


Figura 2. Esquema de la pared del tubo digestivo¹⁸

6.2. FUNCIONES

El aparato digestivo es el sistema encargado de proporcionar al organismo vivo el adecuado suministro de material (agua, electrolitos, nutrientes) que necesita para asegurar su propio mantenimiento como tal, de forma que ello le permita obtener la energía y la materia que, por su carácter dinámico requiere para llevar a cabo los procesos vitales; así como de reposición estructural crecimiento y reproducción. Para que esto suceda los productos ingeridos deben sufrir a su paso por el tracto gastrointestinal un proceso de transformación doble mecánico y químico o enzimático.

Para cumplir con este cometido, en el aparato digestivo se producen de manera esquemática los siguientes hechos fisiológicos fundamentales:

- Movimiento del material a través del tracto gastrointestinal desde un extremo a otro y en sentido distal, La función motora que los regula es de

importancia capital para el conjunto de sistemas ya que supone en la práctica el factor básico que condiciona la correcta operatividad de los otros.

- Secreción de los jugos digestivos
- Digestión enzimática
- Absorción a través de la barrera intestinal de las sustancias digeridas agua y electrolitos.

Todas estas actividades se desarrollan en diferentes partes especializadas del tubo digestivo.

6.3. ORGANOS

6.3.1. Estómago

El estómago está formado a partir de un ensanchamiento del tubo digestivo y está colocado en el centro (y ligeramente hacia la izquierda) de la región superior del abdomen, en lo que se conoce como epigastrio. Tiene forma de J y consta de las siguientes partes: a) cardias, es el punto de unión con el esófago; b) fundus o cúpula gástrica, es la parte superior del estómago; con frecuencia se almacenan en ella los gases generados en la digestión gástrica; c) cuerpo, es la parte más importante y central del estómago; d) antro, es la zona donde el cuerpo del estómago va reduciendo su diámetro antes de llegar a su salida; e) píloro, es el punto de salida del estómago y el lugar donde se conecta con el duodeno, que es la primera porción del intestino delgado. El píloro es un esfínter muscular muy potente que regula la salida del alimento hacia el intestino.

En el estómago se encuentra la mucosa gástrica formando pliegues que hacen posible la distensión del órgano cuando está lleno de alimento. Además de los grandes pliegues de la mucosa gástrica, las células de la

mucosa se pliegan sobre si mismas en unas formaciones tubulares muy profundas y forman las glándulas gástricas. Estas glándulas están constituidas por células epiteliales de tipo cilíndrico, pero también se pueden reconocer otro tipo de células, tales como las células productoras de moco, las células principales que secretan el pepsinógeno, y las células parietales, que son capaces de secretar ácido clorhídrico.

El estómago tiene dos tipos de funciones:

- Motoras: almacenamiento, mezcla de alimentos y liberación progresiva al intestino.
- Digestivas: liberación de ácido clorhídrico y liberación de pepsina.

6.3.1.1. Funciones Motoras

El estómago tiene en el tubo digestivo una función de almacenamiento. Esta no es simplemente una función pasiva, sino que implica actividad motora muy importante de la que depende en muchas ocasiones una buena digestión. En el estómago cabe aproximadamente un litro y medio de alimento, aunque esta capacidad varía mucho dependiendo de la edad, del tamaño corporal y de los hábitos alimenticios. El estómago sirve, además, para mezclar de forma homogénea los alimentos ingeridos durante la comida con el agua y las secreciones gástricas hasta conseguir una sustancia semilíquida denominada quimo, el cual debe pasar al intestino para completar la digestión y ser absorbido. La última función motora es la liberación progresiva del quimo al intestino. Dicha liberación se debe hacer en las cantidades adecuadas para que el intestino pueda recibir el quimo en las condiciones idóneas de solidez y consistencia y aun ritmo adecuado para una correcta digestión.¹⁸

Para desempeñar estas funciones motoras la pared del estómago experimenta varios tipos de contracciones musculares. En primer

lugar puede haber contracciones de tipo tónico, es decir, de todos los músculos de la pared gástrica. Estas contracciones aumentan la presión global en el interior del estómago y pueden cambiar sus dimensiones y su aspecto. En segundo lugar, el estómago puede experimentar contracciones musculares de tipo peristáltico como las que se producen en el esófago. Estas contracciones, típicas del proceso de mezcla y evacuación de los alimentos del estómago, sirven para hacer progresar el alimento desde el cuerpo gástrico hacia el antro y la región pilórica. Finalmente, existen unas contracciones de gran intensidad que aparecen cuando el estómago está vacío y el individuo necesita comer. Estos movimientos, que se denominan contracciones de hambre, se inician cuando se retrasa el horario habitual de la comida y cesan cuando el alimento llega al estómago. En ocasiones, estas contracciones son tan intensas que pueden causar molestias.

El control del vaciamiento del estómago depende de la fluidez del quimo y de la receptividad del duodeno.

Durante la actividad motora gástrica con motivo de una comida normal existe una preparación previa de la secreción del estómago antes de comer. El alimento que llega al estómago desde el esófago, se almacena en el cuerpo gástrico, donde se mezcla con las secreciones de las paredes del estómago. En el estómago se producen una serie de contracciones tónicas que sirven para mezclar ligeramente el contenido gástrico. Cuando el estómago tiene un cierto nivel de llenado, en la curvatura menor se inicia una primera contracción peristáltica que progresa hacia el antro y la región pilórica, y hace que el contenido gástrico se desplace (como una ola) en esa dirección. Normalmente, en esta primera contracción, la digestión y la mezcla de los alimentos y las secreciones gástricas no consiguen que el quimo sea suficientemente líquido para continuar su camino hacia el intestino, por lo que llega al esfínter pilórico en un

estado semisólido que le impide pasar la estrechez del músculo pilórico. Entonces, el quimo realiza un movimiento de reflujo hacia el cuerpo del estómago, al tiempo que una nueva contracción peristáltica surge de la curvatura gástrica y vuelve a producirse un movimiento de la masa alimentaria hacia el píloro. Este fenómeno de movimiento del quimo hacia el píloro y de reflujo hacia el cuerpo gástrico produce una mezcla muy homogénea de los alimentos, y el quimo cada vez se va haciendo más fluido a medida que progresa la digestión gástrica. Cuando alguna porción del quimo es lo suficientemente fluida, consigue pasar a través del esfínter pilórico y llega al duodeno. La llegada de una porción de quimo al duodeno provoca un aumento transitorio del tono del píloro que impide que el resto del estómago se vacíe y hace que el alimento llegue en pequeñas cantidades al intestino. Aunque la ingesta de alimentos haya concluido desde hace mucho tiempo, el proceso de mezcla y liberación progresiva se prolonga durante varias horas hasta que todo el contenido del estómago pasa al intestino, y puede adoptar una posición de reposo hasta la siguiente comida. Cuando pasa del estómago al intestino el quimo es mucho más líquido y recibe el nombre de quilo intestinal.

La duración total del vaciamiento gástrico es variable y depende de la cantidad de comida ingerida y sobre todo del tipo de alimentos (y de otros factores externos) pero una duración promedio sería de unas 3 horas. De esta forma una comida de unos 15 a 30 minutos de duración se convierte en un proceso de liberación al intestino de unas 3 horas, un tiempo suficiente para que el tubo digestivo pueda aprovechar al máximo el contenido alimenticio. Si el alimento llegara al intestino a la velocidad que entra en la boca el paso sería tan rápido que la mayor parte de los alimentos no podrían ser digeridos adecuadamente y no se aprovecharían.

6.3.1.2. Funciones Digestivas

Las glándulas salivales son el primer punto del tubo digestivo donde se secretan enzimas digestivas, pero su importancia es muy escasa, ya que realmente el estómago es el lugar donde se desarrolla la primera fase de la digestión. Esta fase recibe el nombre de digestión ácida, ya que transcurre en un medio con pH bajo debido a la presencia de grandes cantidades de ácido clorhídrico. Además de ácido clorhídrico las células de la pared del estómago liberan pepsina, una enzima proteolítica muy potente capaz de romper los enlaces amino de las proteínas, lo que produce aminoácidos, más fácil de tratar en el intestino. La pepsina también tiene la capacidad de coagular las proteínas de la leche, lo que evita que esta, a pesar de estar en estado líquido pase rápidamente al intestino.¹⁸

La liberación de sustancias como el ácido clorhídrico y la pepsina no lesionan la pared del estómago ya que las células principales no liberan la pepsina de forma activa, sino en forma de un precursor denominado pepsinógeno, que es inactivo y se convierte en la forma activa sólo en presencia de un pH ácido.

Las células parietales liberan el ácido clorhídrico en el interior de la cámara gástrica, y es aquí, lejos de las glándulas gástricas de la pared donde el pepsinógeno se convierte en pepsina por efecto del HCl. Las paredes del estómago secretan, además, gran cantidad de moco que aísla la pepsina y el HCl de la pared para que resulte más fácil que se pongan en contacto con los alimentos y no con el propio estómago (Figura 3). Por otra parte, la acción proteolítica ejercida sobre los alimentos inactiva la enzima.

Para que el estómago no resulte dañado es precisos que solo se liberen enzimas digestivas y HCL cuando el estómago tenga alimentos, además de una buena producción de moco, si esto no sucede se iniciara un proceso de digestión de la pared que provoca la aparición de una ulcera péptica.

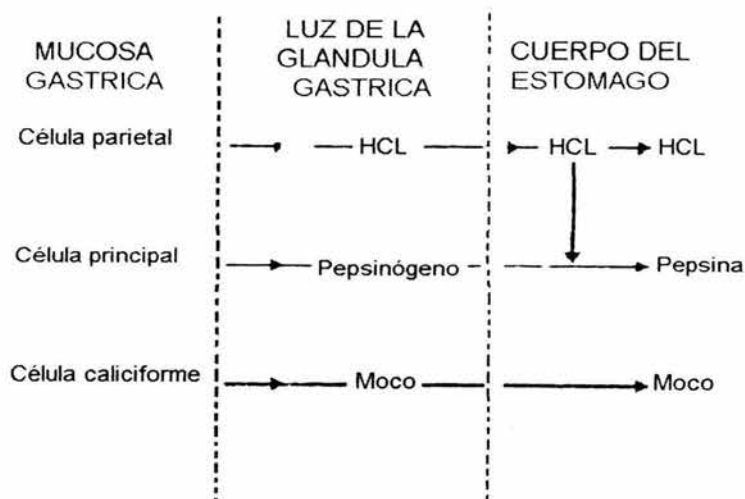


Figura 3. Formación de la pepsina. Este proceso es debido al ácido clorhídrico, tiene lugar hasta que la pepsina no está en la luz del estómago, lo cual evita la aparición de lesiones por digestión de la mucosa gástrica.¹⁸

6.3.1.3. Control de la secreción y movilidad gástrica

La secreción gástrica y la movilidad de la pared del estómago son procesos paralelos que obedecen de forma global a los mismos estímulos, los cuales se dividen en tres fases:

- Fase cefálica. El control de esta fase es neurológico y se inicia en la corteza cerebral. Se produce un aumento de la secreción gástrica y del tono de la pared antes que los alimentos lleguen al estómago, ya que esta fase está ligada al aroma, al sabor, al aspecto visual o simplemente a la rememoración de experiencias pasadas. Los impulsos responsables nacen en la corteza cerebral y llegan al estómago a través del nervio vago. Una vez allí, aumenta la producción de pepsina, ácido clorhídrico y moco hasta que se alcanza una secreción de $500 \text{ cm}^3/\text{hora}$.

➤ Fase gástrica. Esta fase se inicia cuando la comida llega al estómago, el control de la secreción es humoral. La distensión de la región del antro por los alimentos hace que las células antrales liberen una sustancia llamada gastrina a la circulación sanguínea, la cual llega a todas las células gástricas. Como consecuencia de ello, las células aumentan su secreción en especial las aprietales que aumentan la liberación de ácido clorhídrico. La liberación de gastrina se inhibe cuando el pH gástrico es inferior a 2, hay sustancias y alimentos capaces de estimular directamente la producción de gastrina (y secundariamente la del ácido clorhídrico), como el alcohol, la cafeína, o las proteínas. La gastrina produce una secreción de unos 200cm^3 / hora. ¹⁸

➤ Fase intestinal. Se produce un aumento comprobado de la secreción de jugo gástrico cuando el alimento pasa al intestino, incluso en ausencia de gastrina. La secreción gástrica es inhibida principalmente por tres factores. El primero es la desaparición de los estímulos de la fase cefálica (ya no apetecen los alimentos después de comer y existe una sensación de plenitud gástrica) y de la fase gástrica (desaparece la distensión del antro). El segundo es un valor de pH del contenido gástrico inferior a 1.5-2. El tercero es una hormona intestinal denominada enterogastrona, que se secreta cuando los alimentos llegan al intestino y que es capaz de inhibir la liberación de jugos gástricos.¹⁸

La actividad secretoria y motora dura unas 3 horas desde que se empieza a comer y hasta que se vacía el estómago, pero este intervalo es muy variable y depende de muchos factores, los cuales pueden ser locales o generales. Entre los factores generales son aceleradores de la secreción gástrica el hambre, el ejercicio moderado, como un paseo después de la comida, o la posición en decúbito lateral derecho (aunque esta posición no siempre es

recomendable dado que puede favorecer la aparición de reflujo gastroesofágico). En cambio son factores retardatorios, que incluso pueden llegar a detener el proceso digestivo, el ejercicio vigoroso, las emociones fuertes o el dolor intenso.

Entre los factores locales pueden citarse la consistencia de alimentos (cuando más sólido sea el alimento más tiempo tardara la digestión gástrica), la composición de la comida (los carbohidratos se asocian con un vaciamiento rápido mientras que las proteínas y las grasas retrasan el vaciamiento gástrico). Finalmente existen factores constitucionales que hacen que unos estómagos sean más rápidos en el proceso de digestión y vaciamiento (estómagos hipertónicos) y otros sean excesivamente lentos (estómagos hipotónicos o atónicos). Aunque la digestión gástrica es muy importante, prácticamente no existe absorción en el estómago (solo el agua y algunas sustancias como el alcohol puede ser absorbida). El paso de los alimentos desde la luz del tubo digestivo al torrente circulatorio se realiza en la siguiente porción del tubo digestivo, que es el intestino delgado.

6.3.2. Intestino Delgado

El intestino delgado es un tubo cuya longitud media es de 3 a 5 metros y un diámetro progresivamente decreciente, que va desde el píloro hasta la válvula ileocecal, la cual la separa del intestino grueso. Esta dividida en tres porciones:²⁰

- Duodeno
- Yeyuno
- Ileon

Estos se diferencian en sus zonas extremas por la forma y la profundidad de las glándulas de la mucosa, pero existe una transición paulatina entre

uno y otro. La porción más alejada de la luz intestinal es la capa serosa que envuelve todo el tubo digestivo, y que en el intestino delgado constituye el peritoneo.

En el intestino delgado la capa muscular se compone de dos grupos de fibras musculares, una capa externa de fibras dispuestas en sentido longitudinal y una capa interna dispuesta en forma circular o transversal. Esta disposición de las dos capas facilita los movimientos de propulsión y de mezcla.

La capa submucosa se caracteriza por estar muy vascularizada por las arterias y venas mesentéricas. Además, tiene las terminaciones linfáticas intestinales, que conjuntamente con los vasos se encargan de recoger y transportar las sustancias absorbidas.

La mucosa intestinal o capa más interna es la más importante y característica del intestino delgado. Dado que en ella tienen lugar la digestión de los alimentos así como la absorción posterior, posee numerosos pliegues con el fin de incrementar la superficie de contacto y consiguientemente la capacidad de absorción.

Los pliegues están compuestos por numerosas vellosidades, su análisis microscópico muestra la unidad celular o enterocito, con su borde externo o superficial, formado por microvellosidades a modo de púas de cepillo, por lo que recibe el nombre de borde en cepillo. Las células de las vellosidades intestinales se distribuyen en unos surcos amplios y profundos que se denominan *criptas de Lieberkhun*.

6.3.2.1. Funciones del intestino delgado

Las funciones del intestino delgado son de 3 clases:^{18,20}

- ❖ Conducción de los alimentos
- ❖ Digestión
- ❖ Absorción

Conducción de los alimentos: esta conducción de los alimentos se hace desde el estómago hasta el intestino grueso, para esto se producen una serie de movimientos en la pared celular que hacen progresar el bolo alimenticio. Hay dos tipos de movimientos; el primero es un movimiento de segmentación debido a las contracciones de los músculos de la capa transversal o circular del intestino, que sirve para mezclar el alimento y las enzimas digestivas, además de aumentar la movilización de la sangre y la linfa de la pared intestinal. El segundo movimiento es el peristaltismo, que consiste en la contracción progresiva de la capa muscular longitudinal, con relajación de la zona previa. Esta contracción, ayudada por un cierto tono de la capa transversal, hace que exista un gradiente de presión unidireccional que impulsa el alimento.

El intestino delgado esta bajo la influencia nerviosa tanto del sistema simpático como del parasimpático. El estímulo simpático procedente de los plexos dorsales provoca la inhibición de la motilidad intestinal y el estímulo parasimpático, procedente del nervio vago produce un aumento de la motilidad intestinal.

Digestión: La digestión es muy completa y sirve para obtener partículas de un tamaño pequeño como para poder atravesar la pared de la célula epitelial de la mucosa intestinal. Todos los procesos de digestión son procesos de hidrólisis y están mediados por enzimas específicas para cada grupo de alimentos, las cuales provienen del estómago y del páncreas, así como también de la propia pared intestinal.

Absorción: El intestino delgado es el segmento donde se absorben la mayor parte de los nutrientes; los macronutrientes (carbohidratos, proteínas, lípidos) y los micronutrientes (vitaminas, minerales y agua). En el proceso de absorción las sustancias asimilables se incorporan desplazándose desde la luz intestinal hasta la sangre.

La absorción se realiza través de las propias células (transcelular) y

entre las uniones de las células (intercelular). Algunas grasas de cadena corta se absorben, directamente, en los vasos quilíferos.

La unidad de absorción es la vellosidad intestinal o evaginaciones de la mucosa intestinal, (de 500 mm de largo por 100 mm de ancho). Su número aproximado es de 10-20 millones, con lo que aumentan la superficie absorbente de la mucosa intestinal en unas 30-40 veces. Cada vellosidad, contiene un vaso quilífero, una red capilar arteriovenosa, filamentos nerviosos y fibras musculares para funciones motoras de contracción-relajación que contribuyen al transporte de nutrientes hacia la linfa y la sangre.

TABLA 1. METODOS DE ABSORCION DE NUTRIENTES

Nutriente	Método de absorción	Lugar de absorción
Carbohidratos		
Glucosa	Transporte Activo	Duodeno, yeyuno y muy escaso en íleon
Galactosa	Transporte Activo	Duodeno, yeyuno y muy escaso en íleon
Fructosa	Difusión pasiva	Duodeno, yeyuno y muy escaso en íleon
Aminoácidos		
Serina	Transporte activo	Duodeno
Alanina	Transporte activo	Duodeno
Treonina	Transporte activo	Duodeno
Lisina	Transporte activo	Duodeno
Arginina	Transporte activo	Duodeno
Ornitina	Transporte activo	Duodeno

Nutriente	Método de absorción	Lugar de absorción
Acido aspartico	Transporte activo	Duodeno
Acido glutamico	Transporte activo	Duodeno
Prolina	Transporte activo	Duodeno
Hidroxiprolina	Transporte activo	Duodeno
Glicina	Transporte activo	Duodeno
Lípidos		
Monoacilgliceridos	Difusión pasiva	Duodeno
Acidos grasos	Difusión pasiva	Duodeno
Lisofosfogliceridos	Difusión pasiva	Duodeno
Glicerol	Difusión pasiva	Duodeno
Colesterol	Difusión pasiva	Duodeno
Minerales		
Potasio	Difusión pasiva	Duodeno
Calcio	Difusión pasiva	Duodeno
Hierro	Difusión facilitada	Duodeno y yeyuno
Vitaminas		
A, E, D, K	Difusión pasiva	Duodeno
Tiamina	Transporte activo y difusión facilitada	yeyuno
Riboflavina	Difusión facilitada	yeyuno
Biotina	Transporte activo	Duodeno
B ₆	Difusión pasiva	Duodeno
B ₁₂	Difusión facilitada	Ileon

7. FACTORES QUE ALTERAN LA FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS

7.1. FISIOLÓGICOS

7.1.1 Embarazo

El embarazo produce una serie de cambios, siendo máximos en el último trimestre.

Durante esta etapa se produce una disminución de la secreción ácida estomacal y un aumento en la secreción del moco gástrico. Existe un retraso del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal y un aumento del flujo sanguíneo al aumentar el gasto cardiaco de forma generalizada.⁸

En lo que respecta a la distribución disminuye la fijación de algunos fármacos (salicilatos) a las proteínas, se produce un aumento de ácidos grasos que compiten con algunos fármacos (diazepam, fenitoína, propranolol) en su unión a las mismas y en el último trimestre disminuye la concentración de albúmina y alfa glucoproteína ácida.⁸

La biotransformación de fármacos que utilizan la vía hepática aumenta pero sin variar el flujo sanguíneo hepático no el aclaramiento del fármaco.⁸

7.1.2. Edad

7.1.2. 1. Niño

El pH del líquido gástrico del recién nacido es neutro o ligeramente ácido y se vuelve más ácido cuando el lactante

madura y llega a los valores del adulto a los 2 años de edad. Esto afecta la absorción de algunos fármacos en particular durante los primeros 2 meses de vida. Por ejemplo, el pH gástrico alto aumenta la absorción de nafcilina y de la penicilina G, por disminución de la hidrólisis ácida del estómago; reduce la acción de la fenitoina y de ciertos ácidos débiles como el fenobarbital, por aumento de la forma ionizada del fármaco.¹⁰

Otros factores fisiológicos que afectan la absorción de fármacos son el tiempo de vaciamiento gástrico prolongado e irregular, y el tiempo de tránsito en el intestino delgado, más largo en el niño que en el adulto aumentando la absorción, pero la hiperosmolaridad intestinal puede disminuir la absorción de estos. La función biliar inmadura del niño, produce una cantidad menor de sales biliares, resultando en una disminución de la absorción de fármacos liposolubles, como la vitamina E.¹⁰

La administración simultánea de alimentos lácteos o fórmulas de alimentos pediátricos, puede alterar temporalmente el pH gástrico e impedir la absorción de fármacos ácidos. De ser posible, los recién nacidos, lactantes y niños deberán recibir una medicación oral cuando el estómago este vacío.

La distribución de los niños esta en función de diversos factores: como el volumen de agua, ya que en el niño es superior a la que presenta el adulto en torno a un 15 % más, lo que produce una mayor distribución de los fármacos hidrosolubles cuya concentración aumentara en situaciones de deshidratación y disminuirá cuando se produzcan situaciones que provoquen la aparición de edemas. La unión a proteínas plásticas suele ser menor en el niño al tener una menor concentración de ellas. Esto puede llegar a normalizarse al año de vida siendo ya sus niveles similares a los del adulto normal. La permeabilidad de la barrera hematoencefálica suele ser mayor en los recién nacidos que en

los niños y en estos aumenta en situaciones que producen acidosis, hipoxia e hipotermia.⁸

La biotransformación se retrasa cuando más prematuro sea el neonato, una vez finalizada la maduración el niño puede presentar una mayor capacidad para biotransformar los fármacos incluso que el adulto.⁸

La excreción renal se encuentra relacionada con la edad. La función glomerular se hace similar a la del adulto normal con mayor rapidez que la tubular entre los 3 y 6 meses. Esto afecta en general a todos los fármacos con excreción renal, acentuándose en aquellos que presentan un índice terapéutico pequeño.⁸

7.1.2.2. Anciano

En el anciano, las reducciones de la secreción gástrica del ácido, pepsina y de la motilidad gastrointestinales, hacen más lento el paso de los contenidos estomacales y el movimiento de los contenidos intestinales en todo el aparato.¹⁰

A medida que avanza la edad el pH del tracto gastrointestinal aumenta, alterando la ionización y solubilidad de los fármacos, así como también disminuye el flujo sanguíneo del tubo digestivo reduciendo la magnitud y la extensión de la absorción de fármacos.¹⁰

Con la edad se produce una disminución del agua corporal total, acompañada de un aumento del porcentaje de grasa y una disminución de la masa muscular, produciéndose una disminución de la concentración de la albumina y su unión a los fármacos, aunque las proteínas totales no cambian.⁸

El flujo hepático se reduce en función de la masa muscular disminuyendo el metabolismo oxidativo y el de fármacos dependientes del flujo sanguíneo hepático.⁸

La relación entre la edad y el número de glomerulos, el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular es inversamente proporcional.⁸

7.2. PATOLÓGICOS

7.2.1. Náuseas y vómitos

Las náuseas y vómitos se observan en los procesos sistémicos, patologías del sistema nervioso central, como efectos indeseables de ciertos fármacos y en enfermedades gastrointestinales primarias. Tanto las náuseas y vómitos son la consecuencia de la existencia de movimientos antiperistálticos. Aunque las náuseas preceden con frecuencia a los vómitos, ello no es siempre así, como ocurre con ciertas enfermedades extradigestivas. Cuando los vómitos son de origen gástrico, las molestias pueden desaparecer con él, cosa que no suele ocurrir cuando los vómitos son de origen central o reflejo.

El paciente debe recibir una dieta únicamente líquida, si la tolera. Muchos pacientes con un proceso autolimitado no requieren ningún otro tratamiento. La descompresión nasogástrica está indicada en enfermos con náuseas y vómitos prolongados. Las medidas de reanimación con líquidos por vía parenteral son necesarias en pacientes con un depleción significativa del volumen intravascular.

El tratamiento farmacológico es a base de antieméticos de acción central como lo son las fenotiacinas (proclorperacina, prometacina), y la metoclopramida la cual se utiliza en el tratamiento de los vómitos asociados a la gastroparesia diabética.²⁰

7.2.2. Diarrea

La diarrea se caracteriza por la evacuación frecuente de heces líquidas que se acompañan de pérdidas excesivas de líquidos y electrolitos, en particular sodio y potasio. Aparece cuando el tránsito excesivamente rápido del contenido intestinal por el intestino delgado interfiere en la digestión enzimática y no da a líquidos y nutrientes la oportunidad de ser absorbidos por completo. La diarrea también es consecuencia de cambios en el diámetro interior o la mucosa de los intestinos delgado y grueso.

La diarrea es solo un síntoma y, si es posible, debe tratarse específicamente el trastorno subyacente. En ocasiones es necesario un tratamiento sintomático. Puede aumentarse el tono intestinal con difenoxilato en forma de tabletas o en forma líquida, fosfato de codeína. El peristaltismo se reduce con los anticolinérgicos (atropina o propantelina). La obtención de masa se logra con psilio o compuestos de metilcelulosa. Estos agentes formadores de masa, aunque se prescriben habitualmente para el estreñimiento, reducen la fluidez de las heces.

La diarrea aguda es más peligrosa en niños y lactantes que líquidas cuando se administra a dosis bajas.

7.2.3. Gastritis

Es una alteración de carácter inflamatorio en la mucosa gástrica. La gastritis, según sea su curso evolutivo, puede ser agudas o crónicas; sin embargo, hoy en día se acepta el criterio de que debe clasificarse según el tipo de lesión anatómica:²⁰

7.2.3.1. *Gastritis erosiva inespecífica tipo II*

Este tipo de gastritis se caracteriza por la existencia en la mucosa gástrica, de lesiones erosivas o erosivo-hemorrágicas. Aunque no

siempre, suelen cursar de forma aguada, y en general se conoce el agente causal.

Existen diferentes protocolos que recomiendan, según la necesidad antiácidos, antisecretores o protectores de la mucosa. Los mejores resultados se han obtenido con la administración de antiácidos (hidróxido de aluminio o de magnesio) en su preparación líquida (30 ml cada hora). Puede también emplearse antagonistas H_2 u omeprazol, aunque los resultados no son tan buenos. Es importante mantener el pH gástrico de los pacientes por encima de 4. Una vez desarrolladas las lesiones curan generalmente solo con dieta, reposo y tratamiento sintomático. Sin embargo, se puede acelerar la curación de las lesiones mediante el empleo de fármacos que protegen la mucosa antisecretores y antiácidos.

Para que el estómago repose y sane por lo general se hace un ayuno de 24 a 48 horas o más, según la existencia de la hemorragia o dolor. En caso de pérdida sanguínea, en muchos pacientes la homeostasia se logra con lavado a través de una sonda nasogástrica con agua helada. Los líquidos se administran por vía intravenosa.

Después del periodo de ayuno se agregan líquidos según los tolere el paciente. La cantidad de alimentos y el número de raciones se aumenta con base en la tolerancia del paciente, hasta alcanzar una dieta completa regular. Es importante no consumir temporalmente alimentos sazonados con irritantes, como serían pimienta negra y chile o pimienta en polvo.

7.2.3.2. Gastritis crónica no erosiva inespecífica (Tipo II)

Se caracteriza por una inflamación crónica de la mucosa gástrica. Este tipo de gastritis ha sido clasificada de formas diferentes y equivale a la gastritis crónica clásica.

Se clasifica en gastritis crónica superficial o no atrófica y gástrica crónica atrófica. La primera es conocida con otras denominaciones

como gastritis de tipo B o antral, y esta relacionada con factores ambientales. La forma atrófica denominada tipo A o fúndica, tendría predisposición genética y se asocia con anemia perniciosa.

No existe un tratamiento específico al no conocerse con exactitud su etiología. Por lo tanto el tratamiento será sintomático. Básicamente se aconseja a estos pacientes una serie de medidas dietéticas, en las que además de comer poco y a menudo se eviten alimentos irritantes (picantes, especias, alcohol, café, etc.) y los lentamente digeribles (grasa en general). Estos pacientes deben abstenerse de tomar como antiinflamatorios no esteroides. Muchos de estos pacientes mejoran sus síntomas dispépticos con la administración de antiácidos, sin que se sepa por que mecanismo. En la gastritis tipo A se han utilizado con resultados irregulares los inmunosupresores y los corticoides. En la gastritis tipo b, y aceptando el papel que pudiera desempeñar H. Pylori, podría indicarse una terapia para su erradicación. Aunque no existe una terapia farmacológica concreta para su erradicación de la mucosa, la mayoría de ellas incluyen el bismuto coloidal, asociado a diferentes antibióticos (metronidazol, amoxicilina, furazolina).

7.2.3.3. Gastritis específica (Tipo III)

Enfermedad de Menetrier. Sé de nomina también gastropatía hipertrofia, la cual se caracteriza por un engrosamiento difuso de la pared gástrica, con hiposecreción ácida e hipoproteinemia por pérdida proteica por el estómago. Aparece en varones mayores de 50 años. Esta enfermedad se ha relacionado con factores alérgicos, tóxicos e infecciones.

No existe terapia específica para esta enfermedad. En algunos casos se han obtenido respuestas a los corticoides, así como anticolinérgicos y antagonistas de H₂. Estos últimos están indicados en la gastropatía hipertrófica con hipersecreción ácida. La pérdida

proteica ha sido controlada en algunos casos con antifibrinolíticos. Cuando la pérdida proteica es muy importante puede recurrirse a la gastrectomía total o subtotal.

Gastritis eosinófila. Se caracteriza por presentar infiltrado eosinófilo que afecta la mucosa, muscular y subserosa. Puede ser único o múltiple y la zona más afectada es la antral. El tratamiento se realiza por corticoides y cuando estos fracasan hay que recurrir a la gastrectomía.

7.2.4. Úlcera Péptica

Es una lesión erosionada de la mucosa del estómago o del duodeno. Las úlceras pépticas aparecen la mayoría de las veces en los primeros cm del duodeno (úlceras duodenales), y con menor frecuencia a lo largo de la curvatura menor del estómago (úlceras gástricas).²⁰

Las úlceras pépticas surgen cuando anomalías microbianas, nerviosas u hormonales, perturban los factores que en circunstancias normales conservan la integridad de la mucosa y entonces permiten la erosión proteolítica y ácida de esta capa.

7.2.5. Úlcera gástrica

La mayoría de los pacientes que la padecen se agrupan entre los 45-65 años, siendo poco frecuentes por debajo de los 40.

Los factores involucrados en la génesis de la úlcera gástrica son diferentes según la localización de la lesión según la clasificación de Jonson:

Tipo I Úlceras localizadas en la transición de la mucosa oxíntica a mucosa antral

- ❖ Reflujo duodenogástrico. Alteraciones de la motilidad.

- ❖ Alteraciones autoinmunes. Gastritis crónica atrófica.
 - ❖ Predisposición anatómica.
- Tipo II Úlceras gástricas asociadas a úlceras duodenales.
- ❖ Hipersecreción ácida.
- Tipo III Úlceras antrales o prepilóricas
- ❖ Antiinflamatorios no esteroideos.
 - ❖ Etanol

Entre las medidas generales ha adoptar por el paciente es la dieta aunque no tiene un papel preponderante en la curación de la úlcera, el enfermo deberá fraccionar las comidas y evitar aquellos alimentos frente a los que presenta intolerancia. Asimismo deberá abstenerse de la ingesta de fármacos potencialmente gastrolesivos, tales como el ácido acetil-salicílico y antiinflamatorios no esteroideos.

En el tratamiento farmacológico suelen utilizarse antisecretores como los inhibidores de la bomba de protones (omoprazol y lansotrazol) y los antagonistas de los receptores H₂. También se utilizan en esta terapia fármacos con efecto protector de la mucosa como los carbenoxolona, sales de bismuto coloidal, sucralfato y las prostaglandinas sintéticas.

El tratamiento quirúrgico está indicado para los pacientes que presentan complicaciones tales como hemorragias, perforaciones o estenosis pilórica. Las úlceras gástricas tipo I, es decir, aquellas cercanas a la transición mucosa entre el cuerpo y el antro y en las cuales no suele asociarse hipersecreción se suele tratar mediante gastrectomía parcial con gastroduodenostomía, extirpando específicamente la úlcera si esto no se ha hecho en la resección. Esta técnica presenta una tasa de recidivas de solo e 5%. Sin embargo, los síntomas posgastrectomía tales como plenitud precoz, síndrome de vaciamiento rápido y alteraciones metabólicas no son infrecuentes.

La úlcera gástrica asociada a la duodenal (tipo II) debe tratarse como esta última, efectuando, además, resección del nicho gástrico.

Después de casi todos los tipos de cirugía en el estómago es importante no consumir alimentos líquidos mientras no se recupere la función de vías gastrointestinales; una vez que reaparece tal función se inicia la administración de líquidos y la dieta evoluciona hasta incluir sólidos según sean tolerados en cuanto a volumen y consistencia. Si son necesario los alimentos se introducen por vía enteral a través de una sonda a menudo colocada a través de la yeyunostomía, si es que después de la operación se necesita un periodo largo para la recuperación.

La nutrición parenteral total suele reservarse para pacientes con estado nutricional deficiente desde antes de la operación o con complicaciones posoperatorias que retardan el inicio de la alimentación enteral por largo tiempo.

7.2.6. Úlcera duodenal

La fisiopatología de la úlcera duodenal es multifactorial y los factores que pueden intervenir son:²⁰

- ❖ Factores genéticos.
- ❖ Hipersecreción ácido basal
- ❖ Alteración en los mecanismos estimuladores en la sensibilidad de las células parietales.
- ❖ Alteración en mecanismos inhibidores
- ❖ Alteraciones en la secreción de pepsina y pepsinógeno.
- ❖ Alteraciones de la motilidad
- ❖ Alteraciones del vaciamiento gástrico
- ❖ Alteraciones de defensa de la mucosa duodenal.

Los sujetos con úlcera duodenal a menudo secretan más ácido total y más ácido en estado basal o de reposo, y muestran una respuesta ácida más

duradera a una comida. Sin embargo, el 66 % de las personas con úlceras duodenales tienen niveles normales de ácido.

El número de células parietales en personas con úlcera duodenal es el doble del observado en otros pacientes. Los mayores estímulos secretores a las células parietales por segretagogos como gastrina, histamina y acetil colina y una mayor sensibilidad a dichos estímulos pueden intensificarse aún más la acción del ácido.

La incapacidad de neutralizar el quimo ácido en el duodeno puede ser consecuencia de la llegada demasiado rápida de tal sustancia, sin permitir al órgano tiempo necesario para produzca sustancias amortiguadoras adecuadas, o por anomalías en la síntesis y la llegada del bicarbonato.

El tratamiento de la úlcera duodenal tiene 2 vertientes. La primera consiste en un tratamiento de úlcera activa para mejorar los síntomas del paciente y conseguir la curación del nicho, evitando la aparición de complicaciones. Por otro lado es necesario establecer una estrategia a largo plazo para evitarla aparición de resitivas en función de las características de cada paciente.

En el tratamiento de úlcera duodenal las restricciones dietéticas carecen de efecto terapéutico demostrado. Los fármacos utilizados pueden clasificarse en función de su mecanismo de acción en antiseoretos (antagonistas de los receptores H_2), protectores de la mucosa, fármacos de efecto mixtoantiseoretocitoprotector y antiácidos.

1. Antiseoretos:

a. Antagonistas de los receptores H_2

- i. Cimetidina
- ii. Ranitidina
- iii. Famotidina

b. Inhibidores de la bomba de protones

- i. Omeprazol
- ii. Lansoprazol

- c. Anticolinérgicos
-
- 2. Protectores de la mucosa
 - a. Sucralfato
 - b. Dicitrato tripotasico de bismuto
-
- 3. Antisecretores y protectores de la mucosa
 - a. Prostaglandinas
 - b. Acexamato de zinc
-
- 4. Antiácidos

7.2.7. Síndrome de vaciamiento rápido

Es una respuesta funcional completa a la presencia de alimento no digerido en el yeyuno. Después de la cirugía en el estómago se extirpa 66% o más de este y el paciente puede sufrir el síndrome de vaciamiento rápido si intenta reanudar el consumo de una dieta completa. El alimento es vaciado al yeyuno 10 a 15 minutos después de ingerirlo en vez de ser liberado poco a poco en pequeñas cantidades. Algunas personas se quejan de plenitud abdominal, náuseas y a veces cólicos seguidos de diarrea, 15 minutos después de haber consumido los alimentos; otros sienten calor, mareos y debilidad; hay aceleración del pulso y la crisis termina con la aparición de sudor frío.

La llegada no regulada de nutrimentos ingeridos al yeyuno y su hidrólisis incrementan la tonicidad del contenido intestinal y este material hipertónico es diluido inmediatamente por líquido que se extrae del plasma y del compartimiento extracelular con lo que disminuye de forma inmediata el

volumen sanguíneo circulante. Esta última situación, junto con la disminución del gasto cardíaco y quizá dilatación del yeyuno, culmina en una respuesta vasomotora simpática que ocasiona sudoración, taquicardia, cambios electrocardiográficos y debilidad. Al parecer se libera serotonina, también cininas vasoactivas como la histamina y prostaglandinas, por la hiperosmolaridad del quimo yeyunal. Las sustancias mencionadas pueden ser las que causen cólicos, hipermotilidad y diarrea. El uso de fibra líquida puede ser útil para corregir el síndrome de vaciamiento rápido, al lentificar la absorción de glucosa.²⁰

7.2.8. Síndrome de mala absorción

Muchas enfermedades diferentes o sus consecuencias pueden causar mala absorción, a través de un deterioro de la digestión o de la absorción, en la siguiente tabla se describen algunos:

Tabla 2. Enfermedades que pueden causar mala absorción²⁰

Trastorno	<i>Deterioro de la digestión debido a:</i>
Gastroenterostomía	Mezcla inadecuada
Gastroctomía Billroth II	Mezcla inadecuada
Fístula gástrica	Mezcla inadecuada
Pancreatitis crónica	Agentes digestivos insuficientes
Insuficiencia hepática crónica	Agentes digestivos insuficientes
Obstrucción biliar	Agentes digestivos insuficientes
Alactasia	Agentes digestivos insuficientes
Síndrome de Zollinger- Ellison	Medio inadecuado (pH duodenal bajo)
Sobrecrecimiento bacteriano-asas ciegas	Medio inadecuado (desconjugación de sales biliares).
Bloqueo de los vasos quilíferos-linfoma	Deterioro del transporte
Infecciones intestinales agudas	Anomalías agudas del epitelio

Transtorno	<i>Deterioro de la absorción debido a:</i>
Neomicina	Anomalías agudas del epitelio
Alcohol	Anomalías agudas del epitelio
Esprue tropical	Anomalías crónicas del epitelio
Enfermedad de Whilpple	Anomalías crónicas del epitelio
Resección intestinal por enfermedad de Crohn	Intestino corto

7.2.9. Alactasia

Diarrea y distensión abdominal causadas por la incapacidad de digerir los carbohidratos de una o varias enzimas intestinales como la lactasa, maltasa y la isomaltasa.

Las deficiencias de estas enzimas pueden surgir como: 1) defectos congénitos raros, como las deficiencias de sacarasa, isomaltasa o lactasa que aparecen en el neonato, 2) formas generalizadas secundarias a enfermedades que dañan el epitelio intestinal (como enfermedad de Crohn o enfermedad celiaca) o, 3) la forma genéticamente adquirida (como sería la deficiencia de lactasa) que suele surgir después de la niñez, pero a veces aparece incluso desde los dos años de edad, esta forma es la más frecuente.

La diarrea, flatulencia y cólicos surgen porque la lactosa que no es hidrolizada en galactosa y glucosa permanece en el intestino y actúa como un elemento osmótico que atrae agua a la luz intestinal. Al permanecer esta en el intestino las bacterias la fermentan, generando ácido láctico y otros ácidos orgánicos, dióxido de carbono, e hidrógeno gaseoso.

El déficit de lactasa afecta normalmente alrededor del 75 % de los adultos de todos los grupos étnicos, excepto en los de origen del norte de Europa, en los que la incidencia es menor al 20 %.

Este trastorno se controla fácilmente con una dieta sin lactosa o, a menudo, simplemente evitando las bebidas que contienen leche. La lactosa es tolerada mejor como parte de una comida, que cuando se le ingiere por separado.²⁰

7.2.10. Enfermedad Celíaca

Trastorno crónico de mala absorción intestinal causado por la intolerancia al gluten, que se caracteriza por una mucosa yeyunal plana.

Este trastorno congénito hereditario es causado por una sensibilidad a la fracción gliadina del gluten, una proteína que se encuentra en el trigo y el centeno y en menor grado en la cebada y en la avena. La gliadina, actuando como antígeno se combina con anticuerpos formando un inmunocomplemento en la mucosa intestinal que facilita la agregación de linfocitos K, los cuales causan una lesión de la mucosa con pérdida de vellosidades y proliferación de las células de las criptas.

La enfermedad puede manifestarse por primera vez en la primera infancia o en la edad adulta. En la infancia, no hay síntomas hasta que el niño toma alimentos que contienen gluten. El niño presenta un retraso en el crecimiento, empieza a tener deposiciones abultadas, malolientes y pálidas, además, sufre un meteorismo intestinal doloroso. Aparece anemia por déficit de hierro y si la hipoproteinemia es grave, puede haber edema.

En adultos esta enfermedad suele diagnosticarse cuando se halla una mala absorción junto con una biopsia yeyunal plana no debida a causa identificable alguna.

El tratamiento es excluir el gluten de la dieta, puesto que la ingesta incluso de cantidades pequeñas puede impedir la remisión o inducir una recidiva. El gluten es ampliamente utilizado (sopas comerciales, salsas, helados, bocadillos calientes) que los pacientes necesitan listas detalladas de los alimentos que deben evitar y el consejo de un dietista experto que este familiarizado con este tipo de enfermedad.

Pueden administrarse suplementos de vitaminas, minerales y hemáticos según el grado de déficit existente. En los casos leves pueden ser innecesarios estos suplementos. En los casos graves se requiere un reposición global. En adultos ello incluye sulfato ferroso, ácido fólico, gluconato calcico y cualquier preparado multivitaminico estándar, todo ellos por vía oral. Sólo si el tiempo de protombina es normal debe administrarse vitamina K intramuscular.

7.2.11. Enfermedad de Whipple

Enfermedad poco frecuente que afecta predominantemente a los varones de 30 a 60 años, caracterizada clínicamente por anemia, pigmentación cutánea, síntomas articulares (artralgia y artritis), pérdida de peso y mala absorción grave. Aunque este trastorno sistemático afecta muchos órganos (corazón, cerebro, pulmón, ojos, tracto gastrointestinal), la mucosa del intestino delgado esta siempre gravemente afectada.

La forma de presentación típica es la malabsorción en un varón adulto con signos adicionales de poliartritis, linfadenopatias y pigmentación anormal. Es frecuente el dolor abdominal. La tos y el dolor pleurítico puede acompañarse de adenopatias hiliares y derrames pleurales. Puede haber también síntomas de afectación cardiaca, hepática y neuropsiquiátrica.

La biopsia intestinal o de un ganglio linfático establece el diagnóstico al mostrar la presencia de macrófagos. El tejido yeyunal puede ser por lo demás normal o mostrar un apiñamiento de las vellosidades, dilatación de los linfáticos e incluso una atrofia parcial de las vellosidades.

El tratamiento consiste en administrar antibióticos tales como cloranfenicol, tetraciclina ampicilina y penicilina. La mejoría clínica es rápida, pero la recuperación histológica puede requerir hasta 2 años y es posible que haya recidivas.

7.2.12. Enfermedad de Crohn

Enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta en la mayoría de las veces el íleon distal y el colon, pero puede localizarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y el área perianal. La etiología de esta enfermedad se desconoce. Afecta indistintamente a hombres y mujeres jóvenes o de mediana edad.

Las primeras lesiones macroscópicas de la enfermedad de Crohn parecen ser unas ulceraciones focales de la mucosa, generalmente con nódulos subyacentes de tejido linfóide. A veces estas lesiones iniciales regresan, pero en otros casos, el proceso inflamatorio progresa hasta afectar todas las capas de la pared intestinal que queda muy engrosada. Las lesiones segmentarias pueden estar separadas por áreas normales. En el 35 % solo se afecta el íleon; en el 45 % hay afectación del íleon y del colon y un menos del 20 % de los casos solo se afecta al colon.

Cuando el íleon se encuentra alterado se trastorna la absorción selectiva de nutrimentos que tienen receptores específicos que tienen receptores específicos en este segmento intestinal. Tal es el caso de las vitaminas B₁₂, A, D, E, K y los folatos, así como del magnesio, potasio, hierro y sales biliares.

En forma típica los enfermos tienen fatiga, anorexia, pérdida variable de peso, dolor o cólico en el cuadrante inferior derecho, fiebre y diarrea la cual es consecuencia de la mala absorción de las sales biliares, inadecuación del área de superficie intestinal, trayectos fistulosos y proliferación bacteriana. La expulsión de heces acuosas o laxas sugiere afectación del íleon, en tanto que la incontinencia sugiere afectación del colon.

No se conoce tratamiento específico. Para aliviar los espasmos y la diarrea pueden administrarse anticolinérgicos y difenoxilato. El tratamiento a largo plazo con sulfasalacina es útil para suprimir o prevenirlas recidivas de la

actividad inflamatoria crónica de baja intensidad específicamente en el colon.²⁰

Este último fármaco a veces interfiere en la absorción de los ácidos fólico, por lo que se necesitan suplementos de ácido fólico, hierro y vitamina B₁₂ para corregir la anemia. En caso de haber esteatorrea se necesitan a veces suplementos de calcio.

Otro tratamiento utilizado es con corticoides en las fases agudas de esta enfermedad, ya que puede reducirse extraordinariamente la fiebre y la diarrea, aliviar el dolor abdominal y la sensibilidad a la presión, así como mejorar el apetito y la sensación de bienestar.

7.2.13. Síndrome de Intestino Corto

La extirpación del intestino delgado o grueso se emprende en el tratamiento de cáncer, diverticulitis, fistulas, abscesos locales, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, perforación, etc.

La extirpación de más de dos tercios partes del intestino delgado ocasiona problemas metabólicos graves y malnutrición. Es frecuente advertir pérdida ponderal, debilidad muscular, diarrea, tránsito intestinal rápido y mala absorción, así como deshidratación. La gravedad de estos depende de la longitud y las secciones del intestino que quedan después de la cirugía. Por ejemplo la persona con una válvula ileocecal intacta que lentifica el tránsito intestinal sobrevive con un tránsito menor de intestino residual que si se hubiera eliminado dicha válvula.

Uno de los efectos de tener una menor longitud de intestino es que la absorción se disminuye, pero poco a poco se mejora con el paso del tiempo. Se pueden absorber fácilmente glucosa y otros carbohidratos si existen cantidades adecuadas de enzimas en el intestino. Sin embargo, suele haber mala absorción de carbohidratos y en particular de lactosa.

Las proteínas por lo común no constituyen un problema porque la absorción de dichas sustancias es suficiente, incluso si hay tramos cortos

de intestino. Por lo contrario es poca la absorción de grasas y durante algún tiempo puede haber mala absorción de ellas. Además de causar esteatorrea, los ácidos grasos pueden saponificar calcio, cinc y magnesio en el intestino hasta formar jabones no absorbibles.

La pérdida del ileon es más problemática que la del yeyuno, porque dicho órgano posee funciones que comprenden la absorción de vitamina B₁₂ y de las sales biliares, por lo que en estos casos se necesita administrar la vitamina en forma inyectable o en alimentación parenteral.

Existen 5 factores que pueden contribuir a una mala absorción:²⁰

- ❖ Hipersecreción de ácido gástrico ya que dejan de actuar las secreciones del intestino delgado normalmente inhibitorias, lesionando de esta manera la mucosa proximal restante disminuyendo la absorción, además de inactivar la lipasa y la tripsina pancreática con lo cual surge una digestión deficiente, así como diarrea ácida.
- ❖ Aumento de la motilidad y peristaltismo gastrointestinal por perdida de la colecistocinina y la secretina, hormonas del yeyuno que regulan la función intestinal
- ❖ Proliferación excesiva de bacterias, por causa desconocida.
- ❖ Depósito de cálculos de oxalato en vías urinarias por la absorción excesiva de esta y la hiperoxaluria.
- ❖ Cálculos vesiculares de colesterol como consecuencia de la disminución de la cantidad de sales biliares en la circulación enterohepática.

El intestino delgado residual se ve obligado a aumentar su superficie de absorción por un mecanismo de hiperplasia y la formación de vellosidades mas largas y criptas de Lieberkuhn mas profundas, a condición de que se conserve la nutrición adecuada por vía parenteral y enteral durante varios meses. El apoyo nutricional es posible con la sola ingesta si subsisten como

mínimo 60 a 100 cm de intestino delgado. Si el tramo intestinal es menor quizá se necesite en forma permanente nutrición parenteral para suplementar la ingesta.

El apoyo nutricional consta de dos etapas, en la primera etapa (después de la operación) el apoyo nutricional se hace totalmente por vía parenteral, la cual pudiera ser la única forma nutricional con que cuente el paciente durante varias semanas. En la segunda etapa se realiza un cambio gradual de nutrición parenteral a enteral.¹⁶

Muchos de estos pacientes reciben narcóticos durante varios meses después de la operación para disminuir la motilidad intestinal.

7.2.14. Pancreatitis Crónica

Es la inflamación del páncreas que se caracteriza por edema, exudado celular y necrosis grasa. El cuadro puede variar desde leve y benigno hasta grave, con autodigestión necrosis y hemorragia del tejido pancreático. La pancreatitis se clasifica en aguda o crónica, y esta última incluye destrucción pancreática extensa que hay disminución profunda de las funciones exocrina y endocrina, y a veces digestión deficiente y diabetes.

Las manifestaciones de la pancreatitis pueden variar desde un dolor continuo o intermitente de intensidad variable hasta un dolor intenso en la mitad superior del vientre que puede radiar al dorso. Los síntomas pueden empeorar con la ingestión de alimentos.

Se desconoce la causa exacta de la pancreatitis tanto aguda como crónica; entre las causas posibles está el alcoholismo crónico, enfermedad de vías biliares, cálculos vesiculares, algunos medicamentos, traumatismo, hipertrigliceridemia, hipercalcemia y algunas infecciones como las virales.

Es importante destacar que en el caso de pancreatitis crónica disminuye la producción de enzimas y pueden parecer normales los niveles de amilasa y lipasa sérica. Sin embargo, la ausencia de estas enzimas que facilitan la digestión de los alimentos ocasiona esteatorrea y mala absorción.

Durante la pancreatitis crónica es importante no consumir alimentos abundantes a base lípidos, ni bebidas alcohólicas. Las enzimas pancreáticas suplementarias pueden aliviar el dolor al disminuir la secreción exocrina de la glándula.

La secreción del bicarbonato por el páncreas suele ser una función que muestra deficiencia, razón por la cual la asistencia médica puede incluir también conservación del pH intestinal óptimo para facilitar la activación de enzimas. Para lograr este efecto se utilizan los antiácidos, antagonistas de los receptores H_2 u otros agentes que aminoren el pH del contenido intestinal.²⁰

8. NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Es un procedimiento terapéutico que permite cubrir las necesidades básicas del organismo no satisfechas por la ingesta normal de alimentos, además, ayuda a inducir respuestas metabólicas y fisiológicas predecibles.

Este proceso utiliza un conjunto de técnicas desarrolladas de manera específica para obtener el diagnóstico de la función intestinal así como el estado metabólico, asegurar una vía de acceso para la infusión de los nutrientes, elaborar indicaciones, preparar las formulaciones y finalmente llevar a cabo el seguimiento diario y actualizar la información sobre el estado clínico del paciente.

Los métodos de apoyo nutricional varían desde la adición de un suplemento líquido o bocadillos a la dieta que ingiere el paciente, hasta la nutrición por una sonda o tubo colocado por las vías gastrointestinales (nutrición enteral) y en caso que estas no sean funcionales ni accesibles, la administración de nutrientes en el sistema venoso (nutrición parenteral).

Cuando se prevea que un paciente no puede obtener sus necesidades nutricionales por vía oral por más de 7 días, debe considerarse la necesidad de una nutrición enteral especializada y/o nutrición parenteral. Puede ser necesario una fase de transición entre la alimentación parenteral y la enteral, y de esta a la vía oral, hasta que el paciente obtenga al menos el 60 % de sus requerimientos calóricos.

8.1. NUTRICIÓN ENTERAL

La nutrición enteral consiste en la administración por vía digestiva de alimentos especiales llamados dietas enterales, que el paciente recibe en general a través de una sonda de alimentación, aunque en ocasiones puede hacerse por vía oral, para conseguir un aporte adecuado de nutrientes.¹⁶

Los pacientes candidatos a la nutrición enteral por sonda son los que no pueden, no deben o no quieren comer y tienen el tracto gastrointestinal funcional.²² La

vía enteral debe considerarse como la más fisiológica para el aporte de nutrientes y, siempre que sea factible, se ha de priorizar su utilización con relación a la vía parenteral.

La selección de un dispositivo para nutrición enteral depende de varios factores:

- ❖ Tiempo previsto en que se necesitara otro tipo de alimentación.
- ❖ Peligro y grado de broncoaspiración.
- ❖ Presencia o ausencia de procesos digestivos normales.
- ❖ Si se ha planteado o no una intervención quirúrgica.

Las vías de acceso de las sondas de nutrición enteral son:

- *Nasogástrica*: Es la más común. Utiliza el dispositivo más sencillo, la sonda nasogástrica fabricadas de poliuretano y de silicona, miden alrededor de 90 centímetros, tiene su vía de entrada en uno de los orificios nasales, desde donde se hace progresar hasta la cavidad gástrica⁵. Las sondas nasogástricas son toleradas en individuos con función gastrointestinal normal y con reflejo nauseoso intacto, pues aprovecha los procesos digestivos, hormonales y bactericidas normales del estómago. Las formas para administrar por sonda pueden introducirse de manera continua como intermitente o por inyección en bolo. Cuando las sondas tienen varios usos, como aspiración gástrica y administración de medicamentos, puede tener gran calibre y ser semirrígida; pero si esta no es necesaria para otros usos se debe cambiar a una sonda más flexible y de menor calibre (Figura 4).
- *Nasoduodenal o Nasoyeyunal*: Es una variedad de la anterior en la que el extremo distal de la sonda queda situado en el interior del duodeno o del yeyuno, la sonda tiene un calibre fino y miden aproximadamente de 105 a 110 centímetros⁵. Estas sondas se utilizan en pacientes con retraso de vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos, o cualquier otro cuadro que agrave el peligro de broncoaspiración. Las sondas en cuestión poseen diversos diseños; punta ponderada o no ponderada, estiles para orientar su

introducción u otros dispositivos. La forma más frecuente de introducirla es colocarlas en el interior del estómago, de modo que la punta emigre por medio del peristaltismo hasta el intestino delgado, aunque también pueden ser introducidas bajo orientación endoscópica o fluoroscópica (Figura 4).

- *Gastrotomía*: por medio de esta vía se introduce en la cavidad gástrica la sonda a través de una incisión quirúrgica de la pared abdominal⁵. Las sondas utilizadas por esta vía tienen un diámetro interior de 5 a 10 mm o más, por lo que permiten el paso de partículas alimentarias de mayor grosor, como alimentos convencionales triturados. La gastrotomía puede utilizarse por largo tiempo con menor peligro y molestias que las sondas nasogástricas, aunque a semejanza de estas últimas se necesita que haya una función gástrica adecuada (Figura 4).
- *Yeyunostomía*: Se realiza mediante una operación, en la cual se coloca una sonda a través de un orificio realizado en el borde antimesentérico del intestino⁵. Las sondas utilizadas en yeyunostomía generalmente son sondas finas de silicona, la cual queda introducida unos 35 a 40 cm dentro de la luz intestinal. Con la yeyunostomía quirúrgica se logra la misma disminución de broncoaspiración que las técnicas de nutrición nasoyeyunal y ocasiona con menor frecuencia erosión o derrame de las gastrotomías. La yeyunostomía con aguja-sonda es un método temporal y puede retirarse sin mayor problema (Figura 4).
- *Esofagostomía*: es un método poco utilizado en México, mediante esta técnica la sonda se introduce, tras la correspondiente incisión y disección cervical o supraclavicular, a través de la faringe o el esófago, hasta llegar al estómago. La esofagostomía ofrece buena tolerancia por largos periodos y produce poca irritación cutánea (Figura 4).

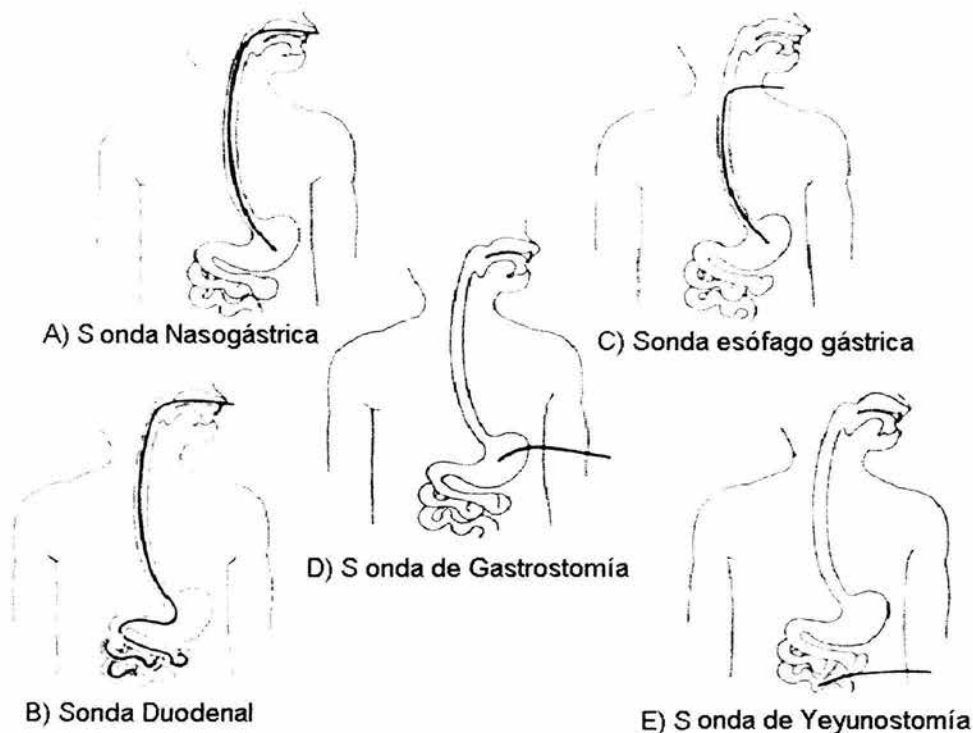


Figura 4. Sitios de colocación de sondas para nutrición enteral³⁹

8.2. NUTRICIÓN PARENTERAL

La nutrición parenteral es un conjunto de técnicas que permite la administración endovenosa de nutrientes. Es la terapia sustitutiva de las funciones del tubo digestivo y también constituye un instrumento poderoso para influir sobre la distribución entre órganos y el almacenamiento de los nutrientes.¹⁷

Existen dos tipos de nutrición parenteral:

- ❖ **Total o central:** Es la administración intravenosa de todos los nutrientes que necesita el paciente diariamente. El catéter en subclavia (venoso o central) es el más utilizado para la nutrición parenteral total por breve tiempo, el cual se introduce mediante una técnica estrictamente aséptica. Como otra

posibilidad, se usa el catéter en vena yugular interna, sin embargo, los movimientos del cuello dificultan conservar la integridad del apósito estéril. El catéter utilizado en nutrición parenteral total por largo tiempo es el que llega a aurícula derecha como el de Hickman o Broviac. Tiene uno o varios conductos y se le introducen en un túnel subcutáneo hasta las venas cefálica, subclavia o yugular interna y su punta se hace llegar a la vena cava superior. Las soluciones utilizadas en este tipo de nutrición están compuestas por monómeros de nutrimentos las cuales llegan a superar los 1000 miliosmoles por litro, por lo que solo puede ser tolerada por las venas con flujo muy alto en las que se diluya en forma instantánea a fin de evitar irritación local.

- ❖ **Nutrición parenteral periférica:** Es el apoyo nutricional administrado vía intravenosa por tiempo corto, o bien, como complemento de la ingesta oral, el cual proporciona solo parte de las necesidades diarias. Las soluciones de este tipo de nutrición no deben exceder de 800 a 900 mosm/kg para que puedan ser administrados en una vena periférica con un catéter IV periférico corriente.

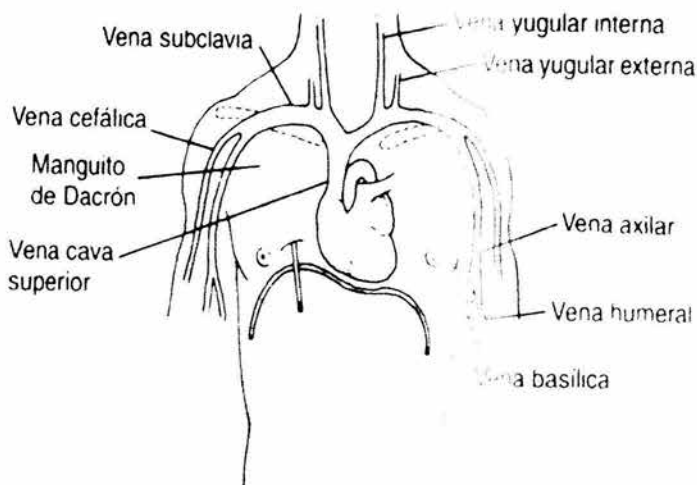


Figura 5. Sitios de acceso venosos en los que puede canularse la vena cava superior.¹⁶

9. NUTRIMENTOS

9.1. CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos o hidratos de carbono son compuestos con estructura de polihidroxialdehído o de polihidroxiacetón, su fórmula general es $C_nH_{2n}O_n$.

9.1.1. Clasificación de los carbohidratos de acuerdo a su estructura química

Los carbohidratos se clasifican de acuerdo a su estructura química en:

9.1.1.1. Monosacáridos

Son aquellos que no pueden ser desdoblados por hidrólisis. Sus cadenas pueden constar de 3, 4, 5, 6, etc., átomos de carbono y se denominan respectivamente triosas, tetrasas, pentosas (D-xilosa, L-arabinosa), hexosas (glucosa o dextrosa, galactosa, fructosa).

9.1.1.2. Oligosacáridos

Son el resultado de la unión de entre dos y diez moléculas de monosacáridos y de sus derivados, mediante un enlace glucosídico. Ejemplos: lactosa, sacarosa y maltosa.

9.1.1.3. Polisacáridos

Son polímeros constituidos por más de 10 monosacáridos unidos por distintos enlaces glucosídicos. Se encuentran como cadenas lineales, o bien ramificadas que a su vez pueden estar integradas por un solo tipo de monosacárido (homopolisacárido) o por varios tipos

de monosacáridos (heteropolisacárido). Ejemplos: almidón y dextrinas, glucógeno, pectinas y hemicelulosas.

9.1.2. Digestión y absorción de carbohidratos

Los carbohidratos deben de ser digeridos a monosacáridos; cabe destacar que de todos los presentes en la dieta únicamente se forman 3: la glucosa, galactosa y fructosa.

La transformación de los polisacáridos y oligosacáridos de la dieta en los monosacáridos correspondientes, se realiza en forma secuencial en el tracto gastrointestinal, mediante el proceso de hidrólisis de sus enlaces glucosídicos. La acción esta catalizada por una serie de enzimas que reciben en conjunto el nombre de glucosidasas. Este proceso se lleva a cabo por dos grupos de enzimas₁₃:

- α -Amilasa: se encuentran en la saliva y en las secreciones del páncreas exocrino su función es la de hidrolizar enlaces glucosídicos $\alpha(1 \rightarrow 4)$, siempre que no se encuentren próximos a la terminación de una cadena (no más cerca de dos residuos terminales) o una ramificación ($1 \rightarrow 6$)
- Oligosacaridasas: se encuentran en el borde en cepillo de la mucosa intestinal (preferentemente en el yeyuno y el íleon). Estas hidrolasas son glicoproteínas de alto peso molecular, con un pH óptimo de 6 aproximadamente. La α -glucosidas cataliza la hidrólisis secuencial de los oligosacáridos, iniciando su acción por el terminal no reductor (la glucosa con el hidroxilo del carbono 4 sin ocupar), liberando moléculas de glucosa. Esta enzima también recibe el nombre de glucoamilasa y ejerce su acción únicamente en los oligosacáridos lineales. La α -dextrina (también llamada isomaltasa hidroliza los enlaces glucosídicos ($1 \rightarrow 6$))

actuando también sobre los 1→4. Como resultado de su acción los oligosacáridos ramificados son degradados completamente a glucosa. Existen otras hidrolasas, también ubicadas en el borde en cepillo que actúan sobre otros oligosacáridos: la lactasa o β-galactosidasa que hidroliza específicamente la lactosa dando lugar a galactosa y glucosa. La sacarasa β-fructofuranosidasa que hidroliza la unión α 1→2 de la sacarosa, liberando sacarosa y fructosa, pero también actúa sobre uniones α(1→6) de los fragmentos liberados de la de la αamilasa.

La fructosa, galactosa y glucosa se absorben, principalmente, en el duodeno y yeyuno. Muy escasamente en el íleon. La glucosa y galactosa utilizan el mismo transportador: sistema de cotransporte para el Na⁺ y para otros monosacáridos. El transporte es activo primario para el Na⁺, con gasto de energía procedente de la bomba de sodio-ATP dependiente. El transporte es activo secundario para los monosacáridos. La velocidad de absorción es mayor para la galactosa que para la glucosa (110 y 100, respectivamente, sobre el 100 de referencia).

La absorción de fructosa sigue el mecanismo de difusión pasiva, independiente del sodio, y naturalmente sin consumo de energía.¹³

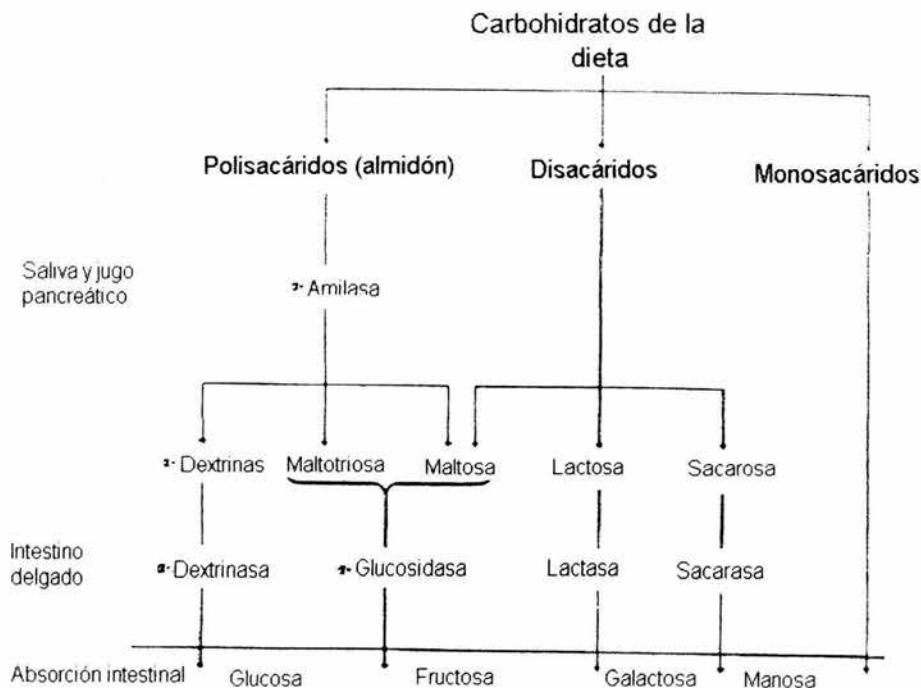


Figura 6. Representación esquemática de la digestión de carbohidratos¹³

9.1.3. Metabolismo de carbohidratos

Los monosacáridos derivados de la digestión de los carbohidratos de la dieta son transportados directamente al hígado a través del sistema portal. En el hígado más de un 60 % de los monosacáridos son metabolizados, llegando a formar parte de las vías comunes del metabolismo. La entrada a tales vías se realiza siempre con la fosforilación directa del monosacárido, utilizando el fósforo derivado de la hidrólisis de ATP.

Mucha de la glucosa se oxida vía el ciclo del ácido cítrico para satisfacer las necesidades inmediatas de energía de todos los tejidos. El exceso de carbohidratos se convierte se convierte en glucógeno ó ácidos grasos que se almacenan de manera subsecuente como triglicéridos en tejido adiposo.

9.1.3.1. Glucólisis

Es una secuencia de reacciones catalizadas por enzimas que convierten a la glucosa en piruvato el cual tiene varios destinos posibles. En condiciones anaerobias, en el músculo, el piruvato es convertido en lactato que se acompaña de la regeneración del NAD^+ . En condiciones aerobias el piruvato puede ser oxidado por medio del complejo piruvato deshidrogenasa produciendo acetil-CoA y CO_2 . El acetil-CoA que se forma puede ser oxidado por medio del ciclo del ácido cítrico, obteniendo por cada molécula 3 moléculas de NADH, una molécula de QH_2 y una molécula de GTP. La oxidación por la cadena respiratoria de transporte de electrones de las enzimas reducidas NADH y QH_2 que se producen durante una vuelta del ciclo del ácido cítrico originan la formación de alrededor de 12 moléculas de ATP por molécula de acetil Co A. La oxidación completa de una molécula de glucosa por glucólisis, el complejo piruvato deshidrogenasa el ciclo del ácido cítrico y la cadena de transporte de electrones originan aproximadamente 38 moléculas de ATP, por una combinación de fosforilación a nivel sustrato y oxidativa. La glucólisis esta regulada hormonalmente por el glucagón, ya que este inhibe la velocidad de la glucólisis, por otra parte las catecolaminas y la insulina aumentan la glucólisis.

9.1.3.2. Glucogénesis

Es la vía anabólica que convierte el exceso de glucosa 6-fosfato en glucógeno, sustancia que constituye una reserva a corto plazo de energía de los carbohidratos.

Esta reserva se encuentra en el hígado y en los músculos. El sentido fisiológico del almacenamiento del glucógeno es distinto en los dos órganos. El glucógeno muscular constituye esencialmente una reserva energética para la contracción y solo puede ser utilizado por la fibra muscular que lo ha almacenado. En el hígado el glucógeno

almacenado constituye una reserva para el resto de los tejidos y para compensar las disminuciones de glucosa sanguínea que se producen en condiciones en las que aumenta la demanda (como durante el ejercicio) y los periodos de ayuno entre comidas.

Para su almacenamiento la glucosa 6-fosfato se convierte en glucosa-1-fosfato, mediante la enzima *fosfoglucomutasa* ; posteriormente la glucosa-1-fosfato reacciona con el UTP para formar UDP-glucosa y pirofosfato. Una vez formada UDP-glucosa (uridin difosfato- glucosa) la *glucógeno sintetasa* transfiere los restos glucosídicos a los extremos de las ramificaciones de una molécula de glucógeno lo que produce el alargamiento de las cadenas $\alpha(1\rightarrow4)$. Liberándose una molécula de UDP por cada resto glucosídico que se añade, obteniéndose largas cadenas de amilosa incompatibles con el buen funcionamiento celular. Por ello, la enzima ramificante cataliza la transferencia de una cadena de entre 5 y 9 residuos de glucosa a un punto situado, aproximadamente entre 4 y 6 residuos de distancia de cualquier otra ramificación; formando un enlace $\alpha(1\rightarrow6)$ el cual tiene menor energía libre que los $\alpha(1\rightarrow4)$ el equilibrio de la reacción favorece la formación de ramificaciones, cuyo efecto biológico consiste en hacer más soluble la molécula de glucógeno.

Este mecanismo de alargamiento de cadenas y de formación de nuevas ramificaciones puede ser repetido numerosas veces. Sin embargo, la cantidad de glucógeno acumulable tienen un límite tanto en el músculo como en el hígado. Una vez saturadas las posibilidades de almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno. Exceso de aquella se utiliza para fabricar triglicéridos.

La activación de esta vía se realiza mediante la insulina ya que facilita el transporte de la glucosa hacia el interior del músculo y causa la desfosforilación activando la *glucógeno sintetasa*.

9.1.3.3. Glucogenólisis

Es la vía de movilización del glucógeno, la cual está catalizada por la *glucógeno fosforilasa*; la cual acorta las cadenas de glucógeno eliminando los restos glucosídicos terminales los cuales aparecen en forma de glucosa-1-fosfato. La acción de la fosforilasa se repite de forma consecutiva de modo que se van eliminando los restos glucosídicos uno tras otro. Sin embargo, la enzima no es capaz de actuar sobre los enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ cuya distancia a los enlaces que constituyen la ramificación, es decir $\alpha(1\rightarrow6)$, sea inferior a 4 restos glucosídicos. Dicho de otra forma la fosforilasa no es capaz por sí sola de reducir las ramificaciones que tengan menos de 4 restos glucosídicos.

El glucógeno que ha sido degradado por la fosforilasa hasta el límite de 4 restos por rama (dextrina límite) se degrada por medio de la *enzima desramificante*, la cual cataliza dos reacciones. En la primera actúa como una glucosiltransferasa y transfiere una cadena de 3 restos glucosilo desde una de las cadenas al extremo de otra. Una de ellas tendrá entonces solo un resto glucosídico unido por un enlace $\alpha(1\rightarrow6)$, mientras que la otra tendrá 7 restos glucosídicos y en consecuencia podrá ser atacada de nuevo por la fosforilasa.

La segunda reacción que cataliza la enzima desramificante es la hidrólisis del residuo que permanece unido por el enlace $\alpha(1\rightarrow6)$, produciendo glucosa libre. La acción conjunta de la fosforilasa y la enzima desramificante hace que todas las moléculas de glucosa que forman el glucógeno sean liberadas como glucosa-1-fosfato.

La activación de esta vía se realiza mediante dos enzimas que son la adrenalina y la noradrenalina, ya que ante una situación de emergencia es conveniente que el músculo disponga de abundante combustible para su contracción.

9.1.3.4. *Gluconeógenesis*

Es la vía para la síntesis de glucosa a partir de precursores no carbohidratos, como lactato y aminoácidos. La fuente más importante la constituyen los aminoácidos y de ellos la alanina originada en la degradación de la proteína muscular. Muchas de las reacciones gluconeogenicas son sencillamente la inversa de reacciones cercanas al equilibrio de la glucólisis.

La utilización de proteínas para producir glucosa es de vital importancia en el ayuno y en situaciones de estrés. Permite mantener las cifras de glucosa dentro de los límites normales lo que es imprescindible en varios tejidos. Pero conlleva una pérdida de masa proteica que no conviene prolongar.

Existe un preciso control hormonal de este proceso a través de la insulina (hipoglucemiente) y del glucagón, cortisol, catecolaminas y la hormona del crecimiento (hiperglucemientes todos ellos).

9.1.4. Funciones de los carbohidratos

Su función básicamente es energética, ya que el 50 al 60 % de la energía total de la alimentación debe ser administrada estos. Cada gramo produce aproximadamente 4 Kcal, sin importar la fuente.

- Son indispensables para la contracción muscular.
- Los carbohidratos también tienen una función plástica es decir algunos de ellos forman parte de los tejidos fundamentales del organismo.
- Impiden que las proteínas sean utilizadas como sustancias energéticas. Cuando existe un déficit importante en el aporte de carbohidratos se produce la neoglucogénesis a partir de las proteínas de este modo se obtienen la glucosa necesaria para

mantener la glucemia. Tal es el caso del ayuno total en el cual el balance nitrogenado es negativo.

- Después de la absorción de la glucosa existe un almacenamiento en el hígado de unos 100 gramos aproximadamente. También existe una pequeña reserva de glucógeno muscular. El resto de la glucosa es se utiliza como energía y el exceso si lo hay es transformado bajo forma de grasa bajo forma de triglicéridos, lo que puede ser causa de obesidad.

9.1.5. Fuentes de carbohidratos

Prácticamente todos los alimentos vegetales, excepto los aceites, contienen carbohidratos, son poco abundantes en los alimentos de origen animal, excepto en el caso de la leche, que contienen 35 a 40 g de lactosa por litro.

Tabla 3. Fuentes de carbohidratos₁₆

Carbohidrato	Fuentes en alimentos	Productos terminales de digestión	Observaciones
Monosacáridos			
Glucosa	Frutas, verduras, jarabe de maíz y miel	Glucosa	En frutas y verduras los contenidos de glucosa y fructosa dependen de la madurez de las especies y del estado de preservación
Fructosa	Frutas, miel	Fructosa	Estos monosacáridos no se encuentran libres en los alimentos.
Galactosa	Frutas y miel	Galactosa	

Carbohidrato	Fuentes en alimentos	Productos terminales de digestión	Observaciones
Monosacáridos			
Manosa	Piñas, aceitunas, espárragos, papas dulces, zanahorias	Manosa	Este monosacárido no se encuentra libre en los alimentos.
Ribosa	Frutas, vegetales, cereales, hongos y algas	Ribosa	No se encuentran en forma libre en los alimentos. Se derivan de pentosanos de las frutas y a partir de los ácidos nucleicos de los productos de la carne y los mariscos.
Xilosa	Frutas, vegetales, cereales, hongos y algas	Xilosa	
Arabinosa	Frutas, vegetales, cereales, hongos y algas.	Arabinosa	
Oligosacáridos			
Sacarosa	Caña, vegetales y jarabe de maple	Glucosa y fructosa	
Lactosa	Leche y sus derivados	Glucosa y galactosa	
Maltosa	Productos de malta y algunos cereales	Glucosa	

Carbohidrato	Fuentes en alimentos	Productos terminales de digestión	Observaciones
Polisacáridos			
Celulosa	Tallos y hojas de vegetales; cubierta externa de las semillas	-----	Estas sustancias tienen afinidad por el agua, forman bolo hacen mas lento el tiempo de vaciamiento gástrico y pueden unirse a ácidos biliares
Hemicelulosa	Tallos y hojas de vegetales; cubierta externa de las semillas	-----	
Pectinas	Frutas	-----	
Gomas	Secreciones de plantas y semillas	-----	
Almidón y dextrinas	Granos; verduras (especialmente tubérculos y leguminosas)	Glucosa	Es el grupo más importante cuantitativamente; por lo general se acompaña de cierta cantidad de maltosa.
Glucógeno	Productos derivados de la carne y mariscos	Glucosa	

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

9.2. LÍPIDOS

Son sustancias de composición extremadamente variable. Tienen la particularidad de ser insolubles en el agua y solubles, en cambio en varios disolventes orgánicos. En su estructura se encuentra casi exclusivamente C, H y oxígeno, aunque existen formas más complejas¹⁵.

9.2.1 Clasificación de lípidos

9.2.1.1 Lípidos simples

Los lípidos simples son aquellos cuya estructura molecular es unitaria. Este grupo incluye los ácidos grasos, grasas neutras y ceras.

9.2.1.2. Lípidos compuestos

Son aquellos cuya molécula presenta dos o más componentes claramente diferenciados de los cuales al menos uno presenta propiedades de lípido cuando se considera por separado. Ejemplos: fosfolípidos, glucolípidos y lipoproteínas.

9.2.2. Digestión y absorción de lípidos

Como respuesta a la ingestión oral de grasas, a la masticación y a estímulos nerviosos, un grupo de glándulas serosas localizadas por debajo de las papilas circunvaladas de la lengua segregan a la boca la lipasa lingual (también llamada de saliva), la cual es una glicoproteína hidrofóbica, poco soluble en agua, que muestra especificidad para la hidrólisis de los triacilglicéridos, mostrándose más activa sobre triacilglicéridos de ácidos grasos de cadena corta que sobre los de cadena larga. Presenta

especificidad por los enlaces éster primarios de los triacilglicéridos (preferente el sn- 3), mientras que no hidroliza los enlaces en posición sn — 2, ni los enlaces éster de fosfoglicéridos y de colesterol.

La acción de la lipasa lingual, componente mayoritario de la llamada «actividad lipolítica gástrica», determina el comienzo de la digestión de los lípidos de la dieta en el estómago. Las contracciones musculares producen las fuerzas suficientes para la emulsificación de los lípidos en el estómago (condición necesaria una eficaz acción de la enzima), aunque también parecen participar otros agentes presentes en el propio alimento, como ciertos péptidos, polisacáridos complejos y fosfolípidos. De cualquier modo, la emulsificación que se da en el estómago es más bien grosera y no puede calificarse de verdadera emulsión. La lipasa lingual hidroliza los triacilglicéridos de la superficie de estas gotitas de grasa y, como resultado de su acción, se obtienen principalmente diacilglicéridos y ácidos grasos.

Así, la lipasa lingual actúa sobre estos triacilglicéridos liberando ácidos grasos de cadena corta o media en el estómago, ácidos grasos que son hidrofílicos y relativamente solubles en medio acuoso, tanto en su estado ionizado como en el no ionizado, de manera que pueden escapar de la superficie de aquellas gotitas grasas y estar en disposición de ser absorbidos. De hecho, se ha demostrado que la mucosa gástrica absorbe pasivamente ácidos grasos de cadena media, los cuales son liberados con posterioridad a la circulación portal. Los ácidos grasos de cadena larga que hayan podido ser liberados en el estómago, por la acción de la lipasa lingual permanecen en el interior de las gotitas grasas, mostrándose inasequibles para su absorción, debido a su carácter altamente hidrofóbico y a las condiciones ácidas del medio.¹³

El contenido del estómago es vaciado al intestino delgado de una forma regular, controlada tanto por el volumen como por la composición del alimento. Cuando el quimo es forzado a pasar por la pequeña apertura del píloro, las grandes fuerzas en cizalla ejercidas sobre él ayudan a desgarrar las interfases de las gotas de grasa. Los ácidos grasos de cadena larga no

esterificados presentes en dichas gotitas, se ionizan parcialmente; ionización favorecida por el drástico aumento de pH al pasar del estómago al duodeno y difunden hacia la superficie, donde interactúan entonces con los fosfolípidos y los péptidos con propiedades anfipáticas procedentes de la hidrólisis de las proteínas del alimento, lo que disminuye la tensión superficial de las gotitas. A su vez, las fuerzas de compresión estiramiento que se dan en el duodeno aumentan el área de la interfase de dichas gotitas. Todo ello lleva a su ruptura y a la formación de gotitas de grasa cada vez pequeñas.

La absorción de los primeros ácidos grasos de cadena larga en el duodeno, además de otros factores (pH, ciertos aminoácidos, etc.), desencadena la secreción de colecistoquinina por la mucosa intestinal. Esta hormona induce a su vez la secreción de la bilis (por contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi) y la del jugo pancreático. Es entonces, a la altura de la ampolla de Vater, cuando aquellas gotitas de grasa se encuentran y mezclan con estas secreciones.

La acción emulsionante de las sales, lípidos biliares y la hidrolítica a cargo de las enzimas pancreáticas (lipasa pancreática, fosfolipasa A₂, colesterol esterasa y colipasa) ocurren de forma aparentemente simultánea dando lugar a monoacilgliceridos y ácidos grasos libres.

Los componentes de las micelas de la bilis se integran, por transferencia o por fusión, en las partículas de emulsión (gotitas de grasa), permaneciendo en la superficie las sales biliares y los fosfolípidos, y repartiéndose el colesterol entre la superficie y el de las partículas. Ello supone una alteración en la relación área/ volumen junto con la emulsificación mecánica, lleva a la formación de partículas aún pequeñas (alrededor de 0.5µm de diámetro) y relativamente estables.

Al encontrarse el jugo pancreático en presencia de esta emulsión y a un pH cada vez más alto, que lo favorece, las enzimas pancreáticas hidrolizan los componentes tanto superficiales como del núcleo de las partículas de emulsión; a lo sigue la aparición de una gran diversidad de productos que

son más polares que sus predecesores, por lo que migran hacia la interfase de las partículas provocando presiones laterales que acaban formando «brotes» con estructura en bicapa. Estos «brotes» se desprenden de la partícula de emulsión, dando lugar a liposomas unilamelares o a grandes micelas, dependiendo de su riqueza relativa en biliares. Tanto los unos como las otras se enriquecen progresivamente de los productos hidrolíticos que se van formando en las anteriores partículas de emulsión por acción de las lipasas pancreáticas, por transferencia desde éstas a aquellas micelas y/o liposomas. Los lípidos así dispersados en presencia de las sales biliares se encuentran entonces en disposición de ser absorbidos por la mucosa intestinal.

Una vez en contacto con la membrana del enterocito (célula absorbente intestinal) aquellos productos (monoacilglicéridos, ácidos grasos libres, lisofosfoglicéridos, glicerol y colesterol) son rápidamente absorbidos por difusión pasiva, hasta llegar al citoplasma del enterocito a través de los microvilli. Los ácidos biliares quedan fuera, sin absorberse, por lo que descienden por la luz intestinal hasta el íleon, donde se encuentran células epiteliales con receptores específicos que los captan, para reincorporarlos al hígado a través de la circulación enterohepática. De esta forma la proporción y caudal (*pool*) de ácidos biliares que maneja el hígado permanecen constantes.

Posteriormente en el retículo endoplasmático los monoglicéridos, ácidos grasos libres, lisofosfoglicéridos, glicerol y colesterol absorbidos participan o son sometidos a esterificación para la formación de triglicéridos, fosfoglicéridos o ambos.

El medio interno del citosol y retículo endoplásmico del enterocito son acuosos, por lo que los lípidos que no son solubles en agua necesitan una sustancia que impida su acumulación en gotas de grasa inutilizables. Esta sustancia es una *apoproteína* que los envuelve, así como el colesterol y vitaminas liposolubles, formando unas estructuras denominadas quilomicrones; los cuales penetran por la membrana lateral del enterocito al

liquido intersticial, y a los linfáticos, desde donde son transportados a la sangre venosa por el conducto torácico y linfático derecho.

Así pues los quilomicrones constituyen la forma de transporte de los lípidos de la dieta a los distintos tejidos, a través de la sangre. Su tamaño depende de la cantidad de triglicéridos que contienen.

9.2.3. Metabolismo

9.2.3.1. Lipólisis

La lipólisis es la hidrólisis de triglicéridos a ácidos grasos libres y glicerol ocurre en todos en todos los tejidos del organismo, aunque desde el punto de vista cuantitativo en el intestino y en el tejido adiposo e donde se realiza con mayor eficiencia.

En el intestino, la lipólisis se ejerce sobre los acilglicéridos de la dieta por acción de la lipasa pancreática e intestinal y forma parte de la digestión de las grasas.

En el tejido adiposo la lipólisis comienza con la actuación de la enzima triacilglicérido lipasa que actúan sobre los quilomicrones mediante un activador específico (apo C-II) que es un componente natural de estos, se inicia su acción catalítica formando como productos intermedios los 1,2-diacilgliceroles y 2-monoacilgliceroles, posteriormente la monoacilglicerol lipasa cataliza la última etapa del proceso formando el glicerol; en cada reacción se va desprendiendo una molécula de ácido graso libre (FFA). En consecuencia los productos finales del proceso son 3 moléculas de FFA y una de glicerol.

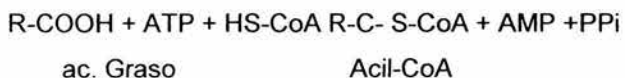
Estas lipasas están reguladas por un mecanismo hormonal, mediante un sistema en cascada dependiente de AMPc. La adrenalina, noradrenalina, glucagón y hormona adrenocorticotropa producen un incremento del AMPc en las células adiposas: esta estimulación de la adenilato ciclasa desencadena la activación de la

lipasa por fosforilación. Por el contrario, la insulina inhibe la lipólisis, ya que inhibe a la adenilato ciclasa. El principal receptor de los productos de la lipólisis del tejido adiposo es el hígado. El glicerol es transformado inmediatamente por acción de la glicerol quinasa en glicerol-3-fosfato y posteriormente es oxidado a dihidroxiacetona fosfato que se isomeriza a gliceraldehido-3-fosfato. El compuesto formado por fosforilación y oxidación constituye un sustrato gluconeogénico que puede ser utilizado para la síntesis de glucosa o transformado en acetil-CoA y oxidado por el ciclo del ácido cítrico o utilizado en la síntesis de ácidos grasos.

9.2.3.2. *Beta oxidación*

En el hígado los ácidos grasos se metabolizan por la β - Oxidación en la cual se van librando secuencialmente unidades de dos átomos de carbono en forma activa (Acetil-CoA), comenzando por el terminal carboxílico. La oxidación posterior de las moléculas de Acetil-CoA, a través del ciclo del ácido cítrico y el aprovechamiento del potencial reductor que se forma en el proceso para la síntesis de ATP, supone un alto rendimiento de energía aprovechable para la célula.

Los ácidos grasos, para sufrir la β - Oxidación, tienen que activarse a acilCoA por acción de una tioquinasa citoplasmática (acil-CoA sintetasa). Esta reacción tiene lugar en la membrana externa mitocondrial y es la única de todo el proceso que requiere ATP:



Los siguientes pasos de la β - Oxidación tienen lugar dentro de la mitocondria. Dado que las moléculas de acil-CoA de cadena larga tienen gran dificultad para atravesar la membrana interna mitocondrial necesitan un sistema de transporte, la carnitina (β

hidroxi y trimetil aminobutírate), la cual se encuentra prácticamente en todos los tejidos, aunque es particularmente abundante en el músculo.

Por acción de la acil carnitina transferasa I, localizada en la cara citosólica de la membrana interna de las mitocondrias, las acil-CoA reaccionan con la carnitina formándose acil carnitina y CoA. La acil carnitina transferasa I es inhibida por el malonil-CoA, metabolito intermedio de la lipogénesis que actúa de control para la β oxidación.

Los derivados acil carnitina penetran la membrana mitocondrial y, en su cara interna, vuelven a convertirse en acil CoA por acción de la acil carnitina transferasa II, que cataliza la misma reacción, pero en dirección opuesta, aunque utilizando CoA procedente del interior de las mitocondrias.

Los acil-CoA sufren dentro de las mitocondrias la β -oxidación: actúan sobre ellos cuatro enzimas localizadas en la matriz mitocondrial, próximas a la cadena respiratoria, que reciben la denominación global de "oxidasa de ácidos grasos". Un acil-CoA saturado se degrada mediante una secuencia repetitiva de cuatro reacciones: oxidación ligada a FAD, hidratación, oxidación ligada al NAD^+ y tiolisis por CoA. Como resultado de estas reacciones, la cadena del ácido se acorta en dos átomos de carbono y se genera FADH_2 , NADH y acetil-CoA.

La inmediata entrada en la cadena respiratoria de los electrones liberados en los distintos pasos de la β oxidación de un ácido graso, y la oxidación completa de sus productos finales a través del ciclo del ácido cítrico, permite un máximo aprovechamiento energético para la célula en forma de moléculas de ATP.

9.2.3.3. Cetogénesis

Si predomina la degradación de las grasas en el hígado, se forman

cuernos cetónicos a partir del acetil CoA.

El acetil CoA formado en la β oxidación de los ácidos grasos entra en el ciclo del ácido cítrico si la degradación de las grasas y de los carbohidratos están adecuadamente equilibradas. Sin embargo, si en el hígado predomina la degradación de las grasas, el acetil CoA experimenta un destino distinto. Esto es debido a que la entrada del acetil CoA depende de la facilidad del oxalacetato para la formación del citrato, ya que la concentración del oxalacetato está disminuida si no hay carbohidratos disponibles o si no se utilizan apropiadamente. En ayunas o en pacientes diabéticos, el oxalacetato se utiliza para formar glucosa y así no es accesible para su condensación con el acetil-CoA. En estas condiciones el acetil-CoA se desvía para formar acetacetato y D-3 hidroxibutirato; éstos son los llamados cuerpos cetónicos. La acetona también está incluida dentro de este grupo: se forma espontáneamente por descarboxilación del acetacetato, cuando los niveles en sangre de éste son muy elevados. El hígado es el principal centro de producción de acetacetato y 3 hidroxibutirato; estas sustancias difunden desde la mitocondria hepática a la sangre y ésta las transporta a tejidos periféricos. Estos compuestos son moléculas importantes en el metabolismo energético: son combustibles normales en el metabolismo aeróbico y son desde el punto de vista cuantitativo muy importantes como fuente de energía. Por ejemplo, el músculo cardíaco y la corteza renal utilizan acetacetato con preferencia a la glucosa. Sin embargo, en las personas bien alimentadas, con una dieta equilibrada, la glucosa es el combustible principal para el cerebro. En situaciones de ayuno o en la diabetes, el cerebro se adapta a la utilización del acetacetato como fuente de energía.

9.2.3.4. Lipogénesis

La lipogénesis, biosíntesis de ácidos grasos, se realiza

extramitocondrialmente, en el citosol, y requiere ATP y CO₂. En primer lugar se sintetiza malonil-CoA a partir de acetil-CoA, reacción catalizada por acetil-CoA carboxilasa, esta reacción es irreversible y es la etapa limitante en la biosíntesis de ácidos grasos. Tiene lugar en dos fases sucesivas, la primera de las cuales es dependiente de ATP, la acetil-CoA carboxilasa es activada por la presencia de citrato y en menor grado de isocitrato. También el palmitil CoA (producto final de la lipogénesis) controla a la acil-CoA carboxilasa, aunque de forma negativa.

El producto final de la lipogénesis, es el ácido palmítico; pero su concentración intracelular es normalmente baja ya que éste es activado por una tioquinasa dependiente de ATP a palmitil-CoA.

El palmitil-CoA formado se utiliza para la síntesis de ácidos grasos insaturados (inserción de dobles enlaces) o para la síntesis de ácidos grasos de cadena más larga (elongación) o para su esterificación.

La glucosa ejerce un papel fundamental como activadora de la lipogénesis, ya que de la glucosa deriva el piruvato, principal fuente de acetil-CoA, sustrato para la acetil-CoA carboxilasa. Este acetil-CoA se forma en las mitocondrias y sale al citoplasma en forma de citrato que activa alostéricamente a la acetil-CoA carboxilasa y forma oxal-acetato, que sirve para generar NADPH a partir del NADH derivado de la glucólisis. Este NADPH, también aportado por la glucosa a través de la vía de las pentosas, es el "reductor en la síntesis de ácidos grasos".

9.2.4. Funciones de los lípidos

- Constituyen el material de reserva. Los lípidos simples (grasas) pueden acumularse en cantidades prácticamente ilimitadas y en condiciones anhidras.

- El acumulo de lípidos debajo de la piel sirve de protección frente al frío, y los tejidos adiposos situados entre determinadas vísceras sirve de amortiguación entre ellas.
- Los lípidos complejos pueden constituir membranas biológicas y lipoproteínas.
- Algunos lípidos actúan eficazmente en cantidades mínimas (catalíticas), modulando activamente la fisiología humana. Las vitaminas liposolubles, algunas hormonas y las prostaglandinas son de naturaleza lipídica.

9.2.5. Fuentes de lípidos

Los grupos de alimentos que contribuyen en mayor proporción a los lípidos en la dieta son las grasas y aceites (33%), carnes de res, pescado y aves (26%) y productos lácteos (17%). Las frutas, vegetales y granos de cereal son relativamente bajos en lípidos.

Las fuentes alimentarias varían de acuerdo a los diferentes grupos de ácidos grasos.

Tabla 4. Fuentes de lípidos¹⁶

Grupo de ácidos grasos	Carnes, aves, pescados %	Grasas y aceites %	Productos lácteos %	Legumbres y nueces %	Huevos %
Saturado	39	34	20	2	2
Monoinsaturado	35	48	8	4	2
Poliinsaturados	18	68	2	6	2

9.3. PROTEINAS

Las proteínas son polipéptidos constituidos por muchos residuos de aminoácidos, los cuales se combinan mediante una unión peptídica que une el carbón carboxílico de un aminoácido al nitrógeno del otro. El compuesto resultante tiene un grupo carboxílico libre en uno de los extremos y un grupo amino en el otro, capacitando a la cadena para que continúe agregando otros aminoácidos en cada extremo. Cuando se unen aminoácidos mediante un enlace peptídico forman un dipéptido; cuando se unen 3 de ellos por medio de dos enlaces forman un tripéptido; y cuando se unen más de 3, hasta llegar a 50 constituyen un polipéptido; después de 50 se le considera una proteína.

9.3.1. Clasificación de las proteínas

De acuerdo a su estructura las proteínas se clasifican en 4 niveles:

- ❖ **Primaria:** se refiere a la secuencia de aminoácidos y a la naturaleza y posición de cualquier derivado unido en forma covalente. Los péptidos tienen forma direccional, ya que poseen un grupo amino en un extremo y un grupo carboxílico del otro. Por conveniencia las estructuras se escriben en con el terminal amino a la izquierda y el terminal carboxilo a la derecha.
- ❖ **Secundaria:** la estructura secundaria hace mención de los enlaces hidrógeno. Hay dos clases de estructura secundaria. La primera es la α - hélice, que se refiere a una hélice estabilizada por puentes de hidrógeno entre un grupo carbonilo de un enlace peptídico y el grupo amino de un enlace peptídico. La segunda clase de estructura secundaria es la hoja β plegada la cual es estabilizada por puentes de hidrógeno entre residuos que se encuentran separados en la estructura primaria.

- ❖ Terciaria: esta estructura se debe al doblamiento de la cadena polipeptídica sobre sí misma, debido al establecimiento de:
 - Enlaces electrostáticos o iónicos los cuales se forman mediante dos cargas opuestas como sucede con el grupo carboxilo y el grupo amino de los extremos terminales.
 - Puentes de hidrógeno que se establecen entre el hidrógeno y el oxígeno o el nitrógeno.
 - Enlaces hidrofóbicos que se forman por medio de la interacción entre radicales de aminoácidos alifáticos y aromáticos.
 - Puentes disulfuro, los cuales se establecen entre aminoácidos azufrados.
 - Enlaces polares, que se forman entre los grupos hidroxilo de la serina o de la trionina.

- ❖ Cuaternaria: se refiere a la manera en que interactúan más de un monómero (1 molécula con estructura 1, 2 y 3). Las interacciones entre los monómeros pueden ser similares a las del interior de una proteína e incluyen uniones hidrofóbicas; interacciones iónicas y puentes de hidrógeno entre las cadenas laterales y el esqueleto y fuerzas de Vander Walls.

9.3.2. Digestión y absorción de las proteínas

Las proteínas absorbidas proceden de la dieta (de 0.5-1g/kg de peso); de las secreciones digestivas (entre 15 a 30 gramos) y de la descamación celular que, en condiciones normales, se digieren y absorben casi en su totalidad.

Las proteínas se degradan por hidrolasas con especificidad para el enlace peptídico, esto es, por peptidasas. Esta clase de enzimas se divide en

proteasas (pepsina, tripsina, quimotripsina, elastasa y carboxipeptidasa A y B) que atacan enlaces internos y liberan fragmentos peptídicos grandes. El otro tipo de peptidasas son las aminopeptidasas que seleccionan un aminoácido cada vez desde el extremo COOH o NH₂.

Las proteasas son sintetizadas y almacenadas como precursores inactivos llamados zimógenos. La conversión de los zimógenos a enzimas digestivas ocurre en el tracto digestivo.

En el estómago la pepsina cataliza la hidrólisis de proteínas, produciendo grandes fragmentos peptídicos y unos cuantos aminoácidos libres. A continuación estos son sometidos a otras enzimas proteolíticas, las cuales se activan cuando han alcanzado luz del intestino delgado; por acción de la enteroptidasa (denominada anteriormente enteroquinasa), una proteasa producida por las células epiteliales del duodeno.²⁰

La enteroptidasa activa al tripsinógeno pancreático a tripsina mediante rompimiento de un hexapéptido del extremo NH₂. A su vez la tripsina activa de forma autocatalítica más tripsinógeno y también actúa sobre los demás zimógenos, liberando así las quimotripsina, elastasa y las carboxipeptidasas A y B. Las cuales rompen las cadenas polipeptídicas formando aminoácidos libres y péptidos pequeños de 2 a 8 residuos.

La tripsina, quimotropsina y elastasa solo son activas a un pH neutro por lo que dependen del NaHCO₃ pancreático para que neutralicen el HCl gástrico. Las carboxipeptidasas necesitan de la presencia de zinc para su acción catalítica.

La mucosa del intestino delgado produce una serie de enzimas llamadas aminopeptidasas y dipeptidasas que ayudan a las proteasas pancreáticas. Las aminopeptidasas hidrolizan los enlaces peptídicos de los aminoácidos terminales de la zona amino terminal de los oligopéptidos; mientras que las dipeptidasas dividen los dipéptidos que quedan. Los productos finales de la digestión son aminoácidos libres, dipéptidos y tripéptidos.²⁰

La absorción de las proteínas más completas, en condiciones normales, sólo se hace en el recién nacido. Fuera de estas circunstancias las

proteínas se absorben cuando se han transformado en aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos. La absorción es activa hasta la sangre a través de las membranas del epitelio intestinal, utilizando diversos transportadores del *sistema neutro* para los α -aminoácidos neutros (serina, alanina y treonina); el sistema *básico* para los aminoácidos lisina, arginina y ornitina; el sistema *ácido* para los ácidos aspárticos y glutámico, y el de los *iminoácidos* para la prolina, hidroxiprolina y glicina. Todos estos sistemas son activos utilizando energía originada por el funcionamiento de la *bomba de sodio*.²⁰

En sujetos normales también se absorben oligopéptidos y tripéptidos que pueden atravesar el "borde en cepillo" de los enterocitos, más rápidamente, para ser hidrolizados en el interior de estos por la oligopeptidasa del citosol.

9.3.3. Metabolismo

Los aminoácidos se degradan desdoblándose en el grupo amino que se elimina y la cadena carbonada que se oxida. Este desdoblamiento puede realizarse por diversos caminos:

9.3.3.1. *Transaminación*

Es la transferencia del grupo amino a un α -cetoácido, la reacción esta catalizada por aminoatransferasas (transaminasas). Dentro de ellas, las más importantes son: aspartato y alanina, aminotransferasa AST y ALT que catalizan la transferencia reversible del grupo α -amino del aspartato o de la alanina al α -cetoglutarato para formar glutamato y oxalacetato o piruvato, respectivamente. Estas reacciones utilizan como cofactor al fosfato de piridoxal un derivado de la vitamina B₆. Durante el ciclo catalítico la coenzima acepta el grupo α -amino del dador de grupos amino mediante la formación de bases de Schiff intermedias. En la segunda parte del ciclo, el grupo

amino es cedido al α -cetoácido aceptor mediante la formación de bases de Schiff.

9.3.3.2. Desaminación oxidativa

Este procedimiento se lleva a cabo en el hígado. Esta es la principal vía para la generación del ion amonio en el hombre. En esta reacción participa una enzima redox, la glutamato deshidrogenasa (GDH), dependiente de NAD^+ o NADP^+ . Esta enzima se activa alostéricamente por ADP o GDP y se inactiva por ATP o GTP.

Además de la glutamato deshidrogenasa hay otras dos enzimas que oxidan a los aminoácidos a cetoácidos. Son las L-aminoácido oxidasa (con FMN como cofactor) y la D-aminoácido oxidasa (con FAD como cofactor). Estas enzimas son menos importantes en la producción del ion amonio que la glutamato deshidrogenasa.

El NH_4 formado por el catabolismo de los aminoácidos se transforma en urea que posteriormente se excreta.

9.3.3.3. Ciclo de la urea

La formación de la urea tiene lugar en el hígado, las enzimas necesarias para la síntesis se encuentran localizadas en las mitocondrias de los hepatocitos y otras a nivel citosólico.

Los dos átomos de nitrógeno de la urea sintetizada por este ciclo proceden del aspartato y del NH_4 , mientras que el átomo de carbono procede del CO_2 . La ornitina es el transportador tanto de los átomos de nitrógeno como de los de carbono. La secuencia empieza con ornitina, y se añaden componentes a la molécula progenitora para formar arginina.

En primer lugar se forma la citrulina por transferencia de un grupo carboxilo procedente del carbamilo fosfato a la ornitina, reacción catalizada por la ornitina transcarbamilasa. El carbamilo fosfato se forma a partir de NH_4 , CO_2 , ATP y H_2O en una compleja reacción

catalizada por la carbamilfosfato sintetiza. La citrulina se condensa con el aspartato por la argininsuccinato sintetasa para formar arginsuccinato, consumiéndose una molécula de ATP. Por ultimo, el arginsuccinato se rompe para formar arginina y fumarato.

La urea se sintetiza a partir de la arginina, que por acción de la arginasa se hidroliza a urea y ornitina.

El ciclo de la urea esta ligado al ciclo del ácido cítrico por el fumarato formado en el ciclo de la urea.

La urea representa en los organismos superiores la forma mayoritaria de eliminación de nitrógeno, lo que es una ventaja para el organismo, ya que la urea es un compuesto poco tóxico comparado con el amonio y posee una gran solubilidad en el agua. Esta gran solubilidad permite que se filtre totalmente a nivel glomérulo renal y que se difunda homogéneamente por todo el organismo. La urea se elimina por el riñón por un mecanismo pasivo de filtración a nivel del glomérulo. La eliminación de urea esta relacionada con el flujo urinario, siendo mayor cuando menor es el flujo de orina.

9.3.3.4. Síntesis de creatinina

En esta síntesis están implicados varios órganos, como el riñón, que a partir de arginina y glicina dan lugar al ácido guando acético y ornitina por medio de una enzima llamada transaminidasa.

El ácido guando acético pasa al compartimiento plasmático y a través de la circulación sistémica se distribuye entre los diferentes órganos, pero solo en el páncreas y en el hígado por metilación de este ácido se forma la creatina. La enzima responsable de la metilación es una metiltransferasa que emplea como coenzima un donador de grupos CH_3 , la adenosin metionina (SAM).

La creatina pasa a la circulación sistémica y en el músculo y el cerebro se fosforila formándose el fosfato de creatinina. El cual

posteriormente a nivel muscular sufre una desfosforilación o deshidratación espontánea para formar la creatinina.

La creatinina no funcional se elimina por filtración glomerular y en menor grado por la secreción tubular.

9.3.3.5. Degradación de las cadenas de carbono

Una vez eliminado el grupo amino, el resto del aminoácido puede sufrir reacciones degradativas de distinto tipo, según la naturaleza de su esqueleto carbonado. Hay tres categorías de catabolismo. Los aminoácidos son designados glucogénicos si pueden ser convertidos en glucosa, cetogénicos si son degradados a acetil-CoA o acetacetil-CoA, para dar lugar a cuerpos cetónicos, y mixtos si pueden ser convertidos a ambos tipos de compuestos.

Glucogénicos:

- Ácido aspartico
- Ácido glutámico
- Alanina
- Arginina
- Asparagina
- Cisteína
- Glicina
- Glutamina
- Histamina
- Metionina
- Prolina
- Serina
- Treonina
- Valina

Cetogénicos

- Leucina
- Lisina

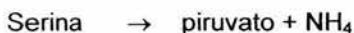
Mixtos :

- Fenilalanina
- Isoleucina
- Tirosina
- Triptófano

La clasificación de aminoácidos en glucogénicos, cetogénicos o mixtos no está universalmente aceptada, ya que aplican distintos criterios.

Los esqueletos de aminoácidos con 3 átomos de carbono: cisteína, serina y alanina dan lugar a piruvato

La alanina por transaminación con el α -catoglutarato, forma el glutamato y piruvato. La serina sufre deshidratación seguida de hidrólisis, catalizada por la deshidrasa de serina, la cual requiere fosfato de piridoxal para producir piruvato. La serina también puede sufrir una reacción de transaminación para producir 3-hidroxi piruvato. La cisteína pierde su átomo de S por varias vías pasando a piruvato.



También otros 3 aminoácidos pueden dar origen al piruvato:

- Glicina que adquiere un grupo hidroximetilo \rightarrow serina \rightarrow piruvato
- Treonina aminocetona \rightarrow piruvato
- Triptofano \rightarrow alanina \rightarrow piruvato

El esqueleto de los aminoácidos con cuatro átomos de carbono (aspartato y asparagina) se convierten en oxalacetato un intermediario del ciclo de krebs. El aspartato se transamina directamente a oxalacetato.

Aspartato + α -acetogluturato \Leftrightarrow oxalacetato + glutamato

La asparagina se hidroliza por la acción de la asparaginasa dando amoniaco y aspartato, que después se transamina.

El esqueleto carbonado de los aminoácidos con 5 átomos de carbono entre en el ciclo del ácido cítrico a nivel del α -cetogluturato. La glutamina, prolina, arginina e histamina se convierten en glutamato , por acción de la glutamato deshidrogenasa se desamina oxidativamente para formar α -cetogluturato.

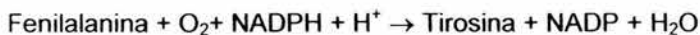
Por medio de la oxidación metionina, isoleusina y valina se forma propionil-CoA, el cual puede entrar en el ciclo del ácido cítrico después de convertirse en succinil-Co-A.

9.3.3.6. Biosíntesis de aminoácidos no esenciales

El esqueleto de carbono de los aminoácidos no esenciales puede derivarse de intermediarios glucolíticos y del ciclo de krebs.

Algunos de estos aminoácidos se sintetizan en una sola reacción, como la alanina y el aspartato que se forman a partir del piruvato y oxalacetato respectivamente. El grupo α -amino de estos dos aminoácidos procede del grupo α -amino del glutamato por una reacción de transaminación; al igual que la asparagina la cual se deriva del aspartato y del grupo amida de la glutamina.

La tirosina se sintetiza a partir de un aminoácido esencial, la fenilalanina por una reacción de hidroxilación, catalizada por fenilalanina hidrolasa.



A partir de un intermediario de la glucólisis, el 3 fosfoglicerato, se sintetiza la serina. La prolina y la arginina se sintetizan a partir del glutamato.

La glicina se sintetiza a partir de metilentetrahidrofolato, NH_4 y CO_2 por la acción de la glicina sintetasa.

9.3.4. Funciones de las proteínas

Las proteínas tienen un papel principal estructural no solo en los tejidos sino también en la formación de enzimas, hormonas y varios líquidos y secreciones corporales. Como anticuerpos están involucrados en la función del sistema inmunitario.

En la forma de lipoproteínas, las proteínas participan en el transporte de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos y vitaminas liposolubles. Muchas vitaminas se unen a transportadores proteicos especiales para ser transportados. La albúmina acarrea ácidos grasos libres y bilirrubina, así como muchos fármacos.

Las proteínas también contribuyen a la homeostasis al mantener las relaciones osmóticas normales entre los líquidos corporales, como se evidencia por la aparición de edema como consecuencia de la hipoproteïnemia. La albúmina es particularmente importante para esta función. Debido a su estructura única, las proteínas son capaces de combinarse ya sea con sustancias ácidas o básicas que mantienen el balance ácido base de la sangre.^{15, 16}

9.3.5. Fuentes de proteínas

Son fuentes de proteínas los alimentos de origen animal, como la carne, aves, pescado, los huevos, leche y los productos lácteos. Los productos vegetales ricos en proteínas son las leguminosas: soya, cacahuate, frijoles y lentejas. Los cereales contienen menores cantidades de proteínas.¹⁶

9.4. VITAMINAS

Las vitaminas son compuestos orgánicos de bajo peso molecular, no pueden ser sintetizadas por el hombre o solo lo son en cantidades inadecuadas.

Las vitaminas son esenciales para las reacciones metabólicas específicas, ya que muchas de ellas como coenzimas o como parte de enzimas responsables de favorecer las reacciones químicas esenciales.

9.4.1. Clasificación de vitaminas

Por lo general se clasifican a las vitaminas en dos grupos con base en su solubilidad¹⁶:

- *Vitaminas liposolubles*: Las vitaminas de este tipo (A, D, E y K) están constituidas por la condensación de moléculas de isopreno, es decir, tienen características terpénicas. Sus estructuras contienen dobles enlaces que las hacen sensibles a las reacciones de oxidación. En el hombre estas vitaminas son almacenadas en el tejido adiposo principalmente del hígado.
- *Vitaminas hidrosolubles*: la mayoría de estas vitaminas hidrosolubles son componentes de sistemas enzimáticos esenciales estas vitaminas no tienen la capacidad de almacenarse por lo que se requiere de

suministro continuo de estas mediante una dieta balanceada. Estas vitaminas son tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B₁₂ y ácido ascórbico.

9.4.2. Digestión absorción de vitaminas

Las vitaminas liposolubles (A, E, D y K) se absorben utilizando idénticos mecanismos de los nutrientes grasos. Las vitaminas hidrosolubles se absorben en diferentes tramos del intestino delgado por mecanismos distintos para cada una. Así la tiamina o vitamina B₁ se absorbe, preferentemente, en el yeyuno por transporte activo, depositándose en el hígado. La riboflavina se absorbe de manera activa en el yeyuno por un sistema de transporte saturable. La absorción de esta vitamina se incrementa por la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal.²⁰

La vitamina B₆ o piridoxina se absorbe a todo lo largo del intestino delgado por "difusión simple". La biotina en el duodeno por un mecanismo de transporte mediado Na-dependiente.²⁰

Finalmente, la vitamina B₁₂ contenida en los alimentos se une al factor intrínseco (FI) segregado por la mucosa del estómago para formar un complejo B₁₂-F-I, estado en el que es transportado hasta el íleon, cuyas células epiteliales poseen unos receptores especiales que captan la vitamina B₁₂, disgregada del complejo (y el FI se elimina con las heces), necesitando calcio para su transferencia.

La vitamina B₁₂ absorbida pasa a la sangre donde se une a la proteína transportadora "Transcobalamina II", para disgregarse y depositarse en el hígado, principalmente; donde se almacena.

9.4.3. Funciones de las vitaminas

9.4.3.1. *Vitamina A*

Tiene funciones esenciales en el crecimiento, el desarrollo óseo, el desarrollo y mantenimiento del tejido epitelial, los procesos inmunológicos y la reproducción normal. El beta caroteno (precursor de la vitamina A) es un antioxidante y puede atrapar radicales reactivos de oxígeno en los tejidos. El ácido retinoico (precursor de la vitamina A), también participa en la regulación de la expresión genética, por lo que se le ha considerado a la vitamina A un agente protector del desarrollo del cáncer.

9.4.3.2. *Vitamina D*

Participa en la inmunidad, la reproducción, la secreción de insulina y la diferenciación de los queratocitos. La vitamina D también estimula el sistema de transporte activo de fosfato en el intestino. Junto con la hormona paratiroidea, moviliza el calcio desde los huesos e incrementa la reabsorción tubular renal del calcio y fosfato.

9.4.3.3. *Vitamina E*

A nivel celular, la vitamina E parece proteger las membranas celulares y subcelulares del deterioro por la liberación de radicales libres que contienen oxígeno. En ausencia de vitamina E, los radicales libres catalizan la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que constituyen los componentes estructurales de las membranas. La destrucción que sobreviene conduce al desarrollo de una estructura celular anormal y compromete la función celular. La capacidad de la vitamina E para evitar tal destrucción permite sugerir que a la larga puede ser útil para prevenir condiciones que se

relacionan con la destrucción de radicales libres, como son el envejecimiento, efectos de toxinas ambientales y el desencadenamiento de algunas formas de carcinogenesis.^{15, 16}

9.4.3.4. Vitamina K

La vitamina K funciona en el hígado como un cofactor esencial para la carboxilasa, la cual convierte los residuos específicos del ácido glutámico de proteínas precursoras a un aminoácido nuevo, el ácido gamma carboxiglutámico. Las proteínas participantes incluyen a la protombina que es un factor de la coagulación dependiente de la vitamina y los factores VII, IX y X. La acción del ácido gammacarboxiglutámico como captadora de calcio proporciona a la protombina su sitio tan especial en la coagulación.

9.4.3.5. Tiamina

En la forma de pirifosfato o difosfato, la tiamina funciona como una coenzima vital para la respiración tisular. Se requiere para la descarboxilación oxidativa del piruvato a acetil CoA, proporcionando la entrada de sustrato oxidable dentro del ciclo de Krebs para la generación de energía. La tiamina también se requiere para la descarboxilación oxidativa de los otros alfa cetoácidos como el ácido alfa cetoglutarato y los 2 cetocarboxilatos derivados de los aminoácidos metionina, triptófano, leucina, isoleucina y valina. Así mismo, es la coenzima para la reacción de la transcetolasa que actúa en la vía de las pentosas fosfato.

9.4.3.6. Riboflavina

La riboflavina se combina con el ácido fosfórico para formar parte de la estructura de las dos coenzimas de la flavina FMN y FAD. Estas coenzimas constituyen el grupo prostético de las enzimas de

flavoproteína, que catalizan las reacciones de oxido reducción en las células y actúan como transportadores de hidrógeno en el sistema de transporte mitocondrial de electrones. También son coenzimas de las deshidrogenasas, las cuales catalizan el primer paso en la oxidación de varios intermediarios en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos. El FMN se requiere para la conversión de piridixina fosforilada, para su coenzima funcional y el FAD para la conversión de triptófano a niacina.

En otras funciones celulares, la riboflavina y la mucina en los mecanismos dependientes de NADPH paren combatir el daño oxidativo a la célula.

9.4.3.7. Niacina

La niacina actúa como un componente de las coenzimas dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD) y el dinucleótido adenina fosfato nicotinamida (NADP), que están presentes en todas las células.

9.4.3.8. Vitamina B₆

El fosfato de piridoxal y fosfato de piridoxamina son coenzimas que participan en primera instancia en la transaminación y otras reacciones afines a al metabolismo proteico. El fosfato de piridoxal es necesario para la formación del ácido alfa- aminolevulínico, un precursor del grupo hemo en la hemoglobina. La vitamina B₆ es indispensable para el metabolismo del triptofano y su conversión a niacina. La piridoxina facilita la liberación de glucogeno hepático y muscular como la glucosa-1-fosfato. También participa en la conversión del ácido linoleico a ácido araquidónico. Así mismo la formación de esfingolipidos que participan en el desarrollo de la vaina de mielina que circunda a las células nerviosas depende de la

vitamina B₆. El fosfato de piridoxal regula la síntesis del ácido gamma- aminobutírico (GABA).

9.4.3.9. Ácido fólico

Es importante en la síntesis de purinas guanina y adenina y de la pirimidina tiamina, compuestos que se utilizan en la formación de la nucleoproteínas ácido desoxirribonucleico y el ácido ribonucleico, los cuales son esenciales para la división celular.

El folato también es esencial para la formación de eritrocitos y leucocitos de la médula espinal y para su maduración.^{15, 16}

9.4.3.10. Vitamina B₁₂

La cobalamina es esencial en el metabolismo de todas las células, en especial para aquellas del tracto gastrointestinal, la médula ósea y el tejido nervioso. Con el ácido fólico, la colina y la metionina participa en la transferencia de grupos metilo en la síntesis de ácidos nucleicos, purinas e intermediarios de la piridina. Es necesaria para la eliminación del grupo metilo hacia metilfolato y para la generación de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de DNA. La vitamina B₁₂ afecta la formación de mielina.

9.4.3.11. Vitamina C

Favorecer la absorción del hierro, además, bloquea la degradación de ferritina a hemosiderina, de la cual el hierro es muy poco movilizado, con lo que se asegura un mayor aporte disponible en forma de ferritina

Participar en la hidroxilación de la prolina para formar hidroxiprolina en la síntesis de colágeno, sustancia proteínica de la que depende la integridad de la estructura celular en los tejidos fibrosos tales como: tejido conectivo, cartílagos, matriz ósea, dentina piel y tendones; por

lo que participa en la cicatrización de heridas, fracturas, contusiones, hemorragias y encías sangrantes.

Participar en la oxidación de la fenilalanina a tirosina, en la conversión de la folacina al ácido tetrahidrofólico, en la conversión de triptófano al 5-hidroxitriptófano y al neurotransmisor serotonina, y en la formación de norepinefrina a partir de dopamina. Asimismo reduce el hierro férrico a ferroso en el tubo intestinal para facilitar la absorción y participar en la transferencia de hierro a partir de la transferrina plasmática a ferritina hepática.

Favorece la resistencia a las infecciones mediante la actividad inmunológica de los leucocitos, la producción de interferón, el proceso de reacción inflamatoria, o la integridad de las membranas mucosas.

Participa en la hidroxilación de ciertos esteroides suprarrenales.

9.4.4. Fuentes de vitaminas

9.4.4.1. Vitamina A

En los vegetales no existe como tal esta vitamina, pero sí como sus precursores llamados provitaminas, principalmente el β caroteno.

La vitamina A preformada se presenta únicamente en alimentos de origen animal o en las áreas de depósito como el hígado o en relación con la leche grasa de la leche y huevos. Los carotenos se encuentran en vegetales de color verde oscuro, vegetales de hojas y vegetales de color amarillo-naranja, y en la fruta. Los colores intensos en estos vegetales y frutas se relacionan con los niveles más elevados de provitamina. La vitamina A se encuentra en niveles terapéuticos en el aceite de hígado de bacalao.

9.4.4.2. Vitamina D

La vitamina D se encuentra en forma natural en los alimentos de origen natural en la forma de colciferol. Se encuentra en pequeñas cantidades en la mantequilla, crema yema de huevo e hígado. Las mejores fuentes son los aceites de hígado de pescado.

9.4.4.3. Vitamina E

La vitamina E se encuentra en los aceites de semillas, en particular el aceite de germen de trigo, constituyen la fuente más rica, aunque también en menor cantidad se encuentran en verduras, frutas y en grasas animales. El cacahuete las aceitunas, el coco y los aceites de pescado son fuentes pobres de esta vitamina.^{15, 16}

9.4.4.4. Tiamina

La tiamina se encuentra en gran variedad de alimentos animales y vegetales. El germen de trigo, la yema de huevo, el pescado, las leguminosas los granos enteros, panes enriquecidos y los cereales son fuentes excelentes. La leche y los otros productos derivados, la fruta y los vegetales no son ricos en tiamina.

9.4.4.5. Riboflavina

Se distribuye ampliamente en los alimentos en pequeñas cantidades. Las mejores fuentes son la leche (fresca, enlatada o en polvo), el queso cheddar y el queso cottage y algunos granos.

9.4.4.6. Niacina

Se encuentra en aves, levadura de cerveza, mantequilla de cacahuete, pescado y cacahuates son las fuentes más ricas de

niacina, mientras que las frutas y verduras son las fuentes más escasas.

9.4.4.7. Vitamina B₆

Las mejores fuentes de piridoxina son levaduras, germen de trigo, carne de cerdo, hígado, leguminosas, papas plátanos y avena. La leche, huevos, verduras y fruta contiene cantidades pequeñas.

9.4.4.8. Ácido fólico

Se encuentra ampliamente en los alimentos por lo general en la forma de poliglutamato. Las mejores fuentes son hígado, riñón, frijoles y verduras frescas de hojas verde oscuras, en especial las espinacas, espárragos y brócoli. Son buenas fuentes las papas, pan integral y habas secas. Las fuentes pobres incluyen a la mayoría de las carnes, leche huevo, a la mayoría de las frutas excepto la naranja y a los tubérculos.

9.4.4.9. Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ esta presente en alimentos con proteínas de animales. Las fuentes más abundantes son hígado y riñón, seguidos por la leche, huevos pescado y queso.

9.4.4.10. Vitamina C

Se encuentra ampliamente distribuido en frutas cítricas, verduras crudas de hojas y en el jitomate. Las fresas, el melón, la col y los pimientos verdes son buenas fuentes.

9.5. MINERALES

Los minerales están en el cuerpo y en los alimentos principalmente en la forma iónica. Los metales como el sodio, potasio y calcio forman iones positivos (cationes); los no metales forman iones negativos (aniones). Estos últimos incluyen al cloro y al azufre (como sulfato) y fósforo (como fosfato). Las sales como el cloruro de sodio y el fosfato de calcio se disocian en solución y por lo tanto se encuentran en líquidos corporales como Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} y $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$.

Los elementos minerales tienen muchas funciones esenciales, como iones disolventes en los líquidos corporales y como constituyentes de los compuestos esenciales. El equilibrio de los iones minerales en los líquidos corporales regula la actividad de muchas enzimas, mantiene el equilibrio ácido básico y la presión osmótica, facilita la transferencia a través de la membrana de compuestos esenciales, y mantiene la irritabilidad nerviosa y muscular. En algunos casos, los iones minerales son constituyentes estructurales de los tejidos corporales. Así mismo muchos minerales participan indirectamente en el proceso de crecimiento.

9.5.1. Clasificación de los minerales

Algunos autores clasifican a los minerales en₅:

- **Macronutrientes:** elementos existentes en gran cantidad en el organismo y cuyas necesidades son elevadas (por ejemplo calcio, fósforo y magnesio.)
- **Micronutrientes:** elementos que existen en pequeña cantidad de los que se precisa algunos mg al día. A veces se habla de oligoelementos (por ejemplo hierro.)
- **Electrolitos** se denomina así el Na, K y Cl ya que habitualmente se encuentran disueltos en el agua en estado iónico.

- Elementos traza: existen y se precisan en pequeñísimas cantidades (por ejemplo selenio y molibdeno.)¹

Otros autores clasifican a los minerales de acuerdo con la cantidad requerida en¹⁶:

- *Macrominerales*: son aquellos que se requieren en cantidades de 100 mg /día o más. Estos minerales son el calcio, fósforo, magnesio, azufre, sodio, potasio y cloro.
- *Microminerales (oligoelementos)*: son aquellos que están presentes o se requieren en pocas cantidades como el hierro, cinc, cobre, yodo, flúor, cromo, cobalto, magnesio, selenio, estaño, níquel, vanadio y silicón.

9.5.2. Funciones de los minerales

9.5.2.1. Calcio

Además, de su función en la construcción y mantenimiento de los huesos y los dientes, el calcio tiene otras funciones metabólicas:

- En la transmisión nerviosa y en la regulación de los latidos cardíacos, ya que el equilibrio adecuado de iones calcio, sodio, potasio y magnesio mantiene el tono muscular y controla la irritabilidad nerviosa.
- En la afectación del transporte de las membranas, actuando quizá como un estabilizador de membrana.
- En la formación del coagulo sanguíneo ya que el calcio ionizado inicia la formación de este al estimular la liberación de tromboplastina a partir de las plaquetas sanguíneas. Además, es un factor importante en la

conversión de protombina a trombina, que ayuda en la polimerización del fibrinógeno a fibrina.

9.5.2.2. Fósforo

El fósforo tiene múltiples funciones críticas en el cuerpo. El DNA y RNA se basan en monómeros de esteres fosfatados, el ATP también contiene fósforo ala igual que el fosfato de creatinina y el fosfoenol piruvato.

El fósforo también se encuentra en los fosfolípidos por lo que se encuentra en todas las membranas celulares del cuerpo. El fósforo participa en la fosforilación-desfosforilación la cual es un paso importante de controlen la activación o desactivación de muchas enzimas mediante cinasas o fosfatasas celulares.

El fósforo participa en la excreción del ion hidrógeno, mediante un sistema amortiguador de fosfatos, el cual es importante en el tejido intracelular y en los túbulos renales. El fosfato filtrado reacciona con los iones de hidrógeno secretados, liberando sodio en el proceso.

El fósforo se combina con el calcio para formar hidroxiapatita, compuesto presente en los huesos y los dientes.

9.5.2.3. Magnesio

La función más importante del magnesio es estabilizar la estructura del ATP en las reacciones enzimáticas dependientes de ATP. El magnesio es un cofactor para cerca de 300 enzimas que participan en el metabolismo de los componentes de los alimentos y en la síntesis de muchos productos. Entre las reacciones que requieren magnesio son las síntesis de ácidos grasos y proteínas, fosforilación de glucosa y sus derivados en la vía glucolítica y las reacciones trasncetolasa. El magnesio es importante en la formación de

monofosfato de adenosina cíclica (AMPc), que es el primer segundo mensajero a identificar.

El magnesio también participa en la transmisión y actividad neuromuscular, trabajando de acuerdo o en contra de los efectos de calcio. El exceso de magnesio inhibe la calcificación ósea. En la contracción muscular normal el calcio actúa como estimulante y el magnesio como relajante. El magnesio puede ser antagonista fisiológico de los canales de calcio.

9.5.2.4. Azufre

El azufre de la cisteína se une a los grupos de hierro azufre que se presentan en las proteínas para transferencia de electrones, que participan en procesos vitales como, fijación de nitrógeno y la fosforilación oxidativa.

9.5.2.5. Hierro

El hierro participa en el transporte respiratorio de oxígeno y dióxido de carbono y es parte activa de enzimas que actúan en el proceso de respiración celular.

La hemoglobina una proteína heme, se combina con el oxígeno en los pulmones y con el dióxido de carbono en los tejidos. La mioglobina también es una proteína heme que sirve como reservorio de oxígeno dentro del músculo.

La producción oxidativa de ATP dentro de la mitocondria utiliza muchas enzimas que contienen hierro tanto heme como no heme. Los citocromos presentes en las células, actúan en la cadena respiratoria en la transferencia de electrones y el depósito de energía a través de alternar la oxidación y reducción del hierro.

La ingesta de hierro es esencial para el funcionamiento normal del sistema inmunológico. La deficiencia de hierro afecta la inmunidad

humoral y celular. Las concentraciones de linfocitos T circulantes se reducen en personas con deficiencias de hierro y se altera la respuesta mitogéna. La actividad de las células natural killer en apariencia también se reducen.

El hierro es crítico para la función cerebral normal en todas las edades ya que participa en la función y síntesis de neurotransmisores.^{15, 16}

9.5.2.6. Cinc

El cinc participa en reacciones de síntesis o degradación de metabolitos como carbohidratos, lípidos proteínas y ácidos nucleicos. El cinc también participa en la estabilización de proteínas y en la estructura de ácidos nucleicos y la integridad de organelos subcelulares, así como en el proceso de transporte, función inmunológica y en la expresión de la información genética.

El cinc se requiere para la actividad de las polimeras del RNA que son importantes en la división celular. El cinc también actúa en las proteínas de la cromatina que participan en la transcripción y en la replicación.

9.5.2.7. Cobre

El cobre es un componente de muchas enzimas y las deficiencias clínicas de las deficiencias de cobre se explican principalmente en la falla enzimática. El cobre tiene acciones en la oxidación del hierro antes de que se transporte en el plasma y en el enlace cruzado de la colágena necesario para la fuerza tensil. A través de la participación de enzimas que contienen cobre, también actúa en la producción de energía mitocondrial, protección contra oxidantes y síntesis de melanina y catecolaminas.

9.5.2.8. Cromo

El cromo potencializa la acción de la insulina y como tal influye en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

9.5.2.9. Cobalto

La única función biológica del cobalto hasta el momento es como componente de la vitamina B₁₂ (cianocobalamina), la cual es esencial para la maduración de eritrocitos y el funcionamiento normal de todas las células^{15, 16}.

9.5.2.10. Selenio

El selenio funciona junto con el tocoferol para proteger la célula y las membranas de los organelos del daño oxidativo, facilitando la unión entre el oxígeno y el hidrógeno al final de la cadena metabólica, transfiriendo iones a través de las membranas celulares y ayudando en la síntesis de inmunoglobulinas y ubiquinonas.

9.5.2.11. Magnesio

El manganeso es un componente de muchas enzimas incluyendo glutamino sintetasa, piruvato carboxilasa y superasa dismutasa mitocondrial. Activa a muchas más enzimas que también pueden activarse por el magnesio. El manganeso se relaciona con la formación de tejidos conectivos y óseo, crecimiento, reproducción y metabolismo de carbohidratos y lípidos.^{15, 16}

9.5.3. Fuentes de minerales

9.5.3.1. Calcio

La principal fuente de calcio es la leche, el queso, el yogur y otras leches fermentadas pero no la mantequilla.

Los frutos secos grasos (avellanas, nueces, etc.) son también una fuente importante de calcio.

Las carnes y pescados así como las verduras y frutas contienen cantidades discretas.⁵

9.5.3.2. Fósforo

Por lo general las buenas fuentes de proteínas son importantes fuentes de fósforo. La carne, el pollo, el pescado y los huevos son excelentes fuentes. La leche y los productos lácteos constituyen buenas fuentes al igual que las nueces, leguminosas, cereales y granos.

9.5.3.3. Magnesio

El magnesio se encuentra en las semillas, las nueces, las leguminosas, los granos de cereales no molidos, así como verduras verde oscuras, en los cuales el magnesio es un constituyente esencial de la clorofila. El pescado, la carne, la leche y la mayoría de las frutas comestibles son fuentes escasas de magnesio.

9.5.3.4. Azufre

Las fuentes de azufre incluyen carne, aves, pescado, huevos frijoles secos, brócoli y coliflor.¹⁶

9.5.3.5. Hierro

La mayor fuente de hierro es el hígado, junto con los ostiones, mariscos, riñón, corazón carne magra, aves, pescado, frijoles secos, las verduras, yema de huevo, frutas secas, panes de grano entero y enriquecido, vinos y cereales.

9.5.3.6. Cinc

Las fuentes de cinc son la carne, el pescado, las aves, la leche y sus derivados, los ostiones y otros mariscos, el hígado, los cereales de granos enteros, los frijoles secos y las nueces.

9.5.3.7. Cobre

Algunos alimentos ricos en cobre son: ostiones, hígado, riñón, chocolate, nueces, leguminosas secas, cereales frutas secas, aves.

9.5.3.8. Yodo

El yodo se encuentra presente en muy variables alimentos y agua potable. Los mariscos como almejas, langostas, ostiones, sardinas y otros peces de agua salada son fuentes ricas de yodo.^{15, 16}

9.5.3.9. Flúor

El flúor se encuentra en casi toda el agua potable y los alimentos procesados que se preparan y reconstituyen con agua fluorinada, la carne y las aves, así como los mariscos y el hígado de res.

9.5.3.10. Cromo

Son fuentes de cromo la levadura de cerveza, los ostiones, el hígado y las papas tienen concentraciones elevadas; los mariscos, los

granos enteros, los quesos, el pollo, la carne y el salvado tienen un contenido intermedio.

9.5.3.11. Cobalto

El cobalto se presenta en los alimentos en forma de vitamina B12 en alimentos de origen animal.

9.5.3.12. Selenio

Los alimentos que se reconocen como las fuentes principales de selenio son nueces de Brasil, mariscos, riñones, hígado, carne y aves, mientras que las frutas y las verduras tienen poco contenido de selenio.

9.5.3.13. Manganeso

Las fuentes más abundantes de manganeso son: granos enteros, leguminosas y nueces. Las frutas y las verduras son fuentes moderadas.^{15, 16}

10. INTERACCIONES

10.1. INTERACCIONES ALIMENTO-FÁRMACO- ALIMENTO

10.1.1. Disminución de la absorción

Los alimentos suelen retrasar la absorción de los fármacos, pero en muchos casos sin disminuir la cantidad total absorbida, es decir, su biodisponibilidad. En otros casos los alimentos pueden disminuir la absorción de fármacos, ya sea mediante la reacción química directa con un componente de la comida que produce un complejo inactivo o por actuar como una barrera mecánica que impide que el fármaco llegue a la superficie mucosa; como ocurre con la azitromicina disminuyendo su biodisponibilidad en un 50%, por lo que se debe tomar con el estómago vacío.²⁹

Los alimentos reducen en un 20 % la absorción intestinal de rifampicina²⁹, por lo que se recomienda la administración oral 1 o 2 horas después de las comidas, a fin de asegurar una absorción digestiva rápida.^{27, 8}

En el caso del ácido etidronico los alimentos disminuyen la absorción de este hasta en un 100 %.⁴⁰

El atenolol debe tomarse con el estómago vacío si se tolera, ya que los alimentos posiblemente actúan como una barrera física.

El captopril, lincomicina, estearato de eritromicina, penicilinas orales (cloxacilina, nafcilina, amoxicilina o ampicilina) y zidovudina deben tomarse con el estómago vacío ya que los alimentos disminuyen su absorción.^{25,28,30}

La isoniazida debe administrarse con el estómago vacío, pues su absorción se reduce un 57% en presencia de alimentos, especialmente los de elevado contenido de carbohidratos.^{29, 30}

La administración del misoprostol (análogo sintético de las prostaglandinas) con el alimento reduce su índice de absorción y por lo tanto la concentración máxima inicial en un 63 % sin afectar su biodisponibilidad.⁴⁰

Los alimentos disminuyen la absorción de azitromicina reduciendo su biodisponibilidad en un 43 %.³⁰

Los alimentos con fibra, pueden disminuir la absorción de digoxina.¹⁶

Los antivirales como indinavir, didanosina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir presentan absorción reducida por la presencia de alimentos.^{27, 41}

Otros fármacos con absorción disminuida por alimentos son: ibuprofeno, diclofenac, fosfomicina, furosamida, glipizida, lansoprazol, nimodipina, piroxicam, cimetidina, hidrocortisona, levodopa, metildopa, metronidazol, cefaclor, cefalexina, sulfonamidas, tetraciclinas, doxicilina, claritromicina, meclofenamato, niacina, norfloxacin, y la teofilina.^{26,27,8}

10.1.2. Aumento de la absorción

El alimento también puede aumentar la absorción y el efecto terapéutico de ciertos fármacos como: carbamacepina (debido al aumento de la secreción biliar), espironolactona, morfina.^{39, 8}

Los alimentos y la leche aumentan la absorción de ciclosporina incrementando su biodisponibilidad.³⁰ El jugo de toronja aumenta la absorción de la ciclosporina en un 60%.⁴³

Se recomienda administrar la griseofulvina después de las comidas para conseguir una mejor absorción.²⁷

Los alimentos aumentan la absorción y a su vez la biodisponibilidad de varios fármacos como: albendazol, acitretino, cefuroxima axetilo, ciclosporina, diazepam, dicumarol, eritromicina etilsuccinato, fenitoína, tiazidas, nitrofurantoina, hidralacina, hidroclorotiacida, itraconazol, labetalol, lovastatina, metoprolol, propanolol y propoxifeno.^{25,26,28}

10.1.3. Aumento de la biodisponibilidad

En otros casos es benéfico tomar los fármacos con los alimentos ya que pueden aumentar la biodisponibilidad o disminuir los efectos adversos. Por ejemplo los alimentos incrementan la biodisponibilidad del antiséptico urinario nitrofurantoína y a la vez mejora la tolerancia gástrica.^{25, 26,30}

La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden irritar la mucosa gástrica por lo que es recomendable tomarlos con los alimentos.

Otros fármacos que deben tomarse con alimentos para disminuir sus efectos adversos son: amiodarona, amoxicilina-ácido clavulánico, azatioprina, betanecol, claritromicina, espironolactona, griseofulvina, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, meperidina, metadona, metilprednisolona, metronidazol, mexilitina, pentoxifilina, misoprostol, nifedipino y ketoconazol.^{8,30}

El aumento de la biodisponibilidad de la acitretina (fármaco antiacné) en un 91 % es causado por un aumento en la solubilización del fármaco y de la absorción linfática, así como el tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal.

El alimento aumenta la biodisponibilidad de las preparaciones de liberación sostenida del nifedipino en un 28 hasta un 31 % el cual se refleja en su efecto hipotensor perceptiblemente creciente.⁴⁰

El jugo de toranja aumenta la biodisponibilidad de felodipina en un 284 % inhibiendo su metabolismo de primer paso, por lo que el efecto clínico sobre la presión arterial y el ritmo cardiaco es el doble.⁴⁰

La biodisponibilidad del ondansetron (antiemético) es aumentada en un 14 % cuando este es administrado después de la comida. Tomando el troglitazona (antidiabético oral) poco después de una comida aumenta su biodisponibilidad en un 59 % que se puede reflejar en una acción mejorada de la insulina que realza el efecto.⁴⁰

La toma de alimentos aumenta la biodisponibilidad de la clofazamina en un 62 % lo cual puede reducir el tiempo de tratamiento necesario para alcanzar las concentraciones terapéuticas del fármaco.⁴⁰

Debido a que la biodisponibilidad oral del ganciclovir es baja, se recomienda administrarse con alimentos ya que este aumenta su biodisponibilidad de un 20 a 22%.⁴⁰

La biodisponibilidad del axetil se incrementa de un 28 a 70 % cuando se administra con alimentos y en un 25 a 97 % cuando se toma con leche.⁴⁰

La toma de comida concomitante puede dar lugar a un aumento de su biodisponibilidad, debido al aumento de la solubilidad del fármaco (albendazol, griseofulvina, atovaquone, isotretinoína, lovastatina, saquinovir y tacrolimus) o debido a la secreción de ácidos gástrico (itraconazol) o de la bilis (griseofulvina y halofantrina) en respuesta a la toma de comida.⁴⁰

La biodisponibilidad de algunos fármacos como granisetron y nitrofurantoina es aumentada en presencia de alimento, por lo que se recomienda que la nitrofurantoina se administre durante las comidas o inmediatamente después.⁸

Los fármacos que contienen estrógenos se deben tomar con las comidas para disminuir las náuseas. En los pacientes que presentan molestias digestivas con los preparados de hierro es recomendable tomarlos con alimentos ya que estos mejoran la tolerancia aunque disminuya su biodisponibilidad.

La biodisponibilidad de las cápsulas de itraconazol es aumentada en un 31 a un 163 % cuando es administrada con una comida, esta interacción se atribuye al efecto de la secreción gástrica, ya que el itraconazol es una base débil, el cual es soluble únicamente a un pH ácido. En contraste la biodisponibilidad de este fármaco en solución es aumentada en el ayuno y reducida de un 28 a un 30 % cuando es tomada con alimentos.

La biodisponibilidad de lovastatina es aumentada en un 50 % cuando esta es administrada con comida, lo cual se refleja en un mayor efecto. En contraste, la ingestión de fibras o la fruta como parte de la dieta baja en

lípidos puede reducir la absorción de lovastatina y aumentar el riesgo del fracaso terapéutico.⁴⁰

Algunos agentes antiprotozoarios aumentan su biodisponibilidad cuando son administrados con alimentos; como en el caso de la mefloquina en un 33 a 40 %, en tabletas de atovaquone en 200 a 290 % y de varias suspensiones en 26 a 174 % (lo cual es atribuible a la porción de lípidos en la comida) en el caso de la halofantrina en 190 %, lo que puede conducir a concentraciones tóxicas con un alto riesgo de cardiotoxicidad. Por lo tanto la halofantrina se debe administrar en ayuno.

La biodisponibilidad del albendazol se incrementa un 295 a 299 % cuando es tomada con alimento, el cual realza sus características de quimioestabilizador contra infecciones parasitarias sistémicas. Sin embargo, la administración del albendazol en ayuno puede ser preferible para el tratamiento intraluminal de parásitos intestinales donde no se requiere efecto sistémico.

El alimento incrementa la biodisponibilidad de acitretina en un 91 % y reduce la variabilidad de la biodisponibilidad entre pacientes, por lo que se recomienda su administración con alimentos.⁴⁰

La ingestión excesiva de jugo de toronja aumenta la biodisponibilidad de lovastatina, atorvastatina y de simvastatina en 1400, 200 y 1500 % respectivamente, por la inhibición del metabolismo de primer paso, esto puede conducir a la acumulación del fármaco y el posible desarrollo de efectos adversos.⁴⁰

La biodisponibilidad del isotretinoína (agente anti-acné) es aumentada en un 72 a un 86% cuando se administra con alimento o poco después de la ingestión de este, por lo que se recomienda administrar con una relación constante entre comidas.⁴⁰

Las tabletas de carbamacepina aumentan su biodisponibilidad en un 22% cuando son administradas con el alimento, este fármaco se debe tomar con una relación constante a las comidas para que no existan fluctuaciones en la concentración de este.⁴⁰

La coadministración del saquinavir con una comida aumenta dramáticamente su biodisponibilidad en un 600 a 1800 %. Cuando una alta dosis de este fármaco es administrada con una comida abundante causa dos veces el aumento de la biodisponibilidad que una comida ligera.

10.1.4. Disminución de la biodisponibilidad

En contraste la biodisponibilidad del indinavir se reduce en un 78 % cuando se administra con alimentos lo cual se refleja por un alto riesgo en el fracaso del tratamiento.

La biodisponibilidad de tacrina se reduce por el alimento en un 26% y en un 21 % cuando se administra dos horas después de los alimentos. Sin embargo, tomar la tacrina en el ayuno no es tolerada por los pacientes por sus efectos adversos gastrointestinales.⁴⁰

La biodisponibilidad de algunos agentes antineoplásicos se disminuye por los alimentos como el caso del melfalan en un 43 a un 55 %, del clorambucilo en un 34 %, del mercaptopurina en adultos en un 65 % y en niños en un 27 % y del metotrexato en niños un 19 a un 28 %.⁴⁰

La biodisponibilidad del tacrolimus se altera por los alimentos disminuyéndola en un 33%, por lo que este fármaco se debe tomar constantemente con una relación a las comidas para evitar fluctuaciones adversas.⁴⁰

La biodisponibilidad del ácido clodronico se reduce en un 31 % cuando es administrado media hora antes de la comida, por un 90% cuando es tomado con comida y por el 66 % cuando es tomado 2 horas después de la comida. Similarmente, la biodisponibilidad del ácido alendronico se reduce en un 85 a un 90 % cuando es tomado con comida o en un plazo de por lo menos 2 horas de una comida. Incluso la ingestión concomitante del jugo de naranja causa una disminución del 60 % en su biodisponibilidad, por lo que el ácido

clodronico y alendronico se deben tomar con agua con el estómago vacío por lo menos 30 minutos a una hora antes de la comida.⁴⁰

La respuesta fisiológica a la toma de comida en particular la secreción ácida gástrica puede reducir la biodisponibilidad de ciertos fármacos como la ampicilina, azitromicina, didanosina, isoniazida y estearato de eritromicina.⁴⁰ Estudios recientes demostraron que la toma de comida reduce la biodisponibilidad de hidracina de un 46 a un 55 % ⁴⁰. La biodisponibilidad de tetraciclinas se reduce en 46 a un 57% cuando es administrada con alimentos, en un 50 a 60 % cuando están administradas con productos lácteos y un 81 % cuando estas son administradas con suplementos de hierro, debido a una quelación. Incluso la ingestión de un pequeño volumen de leche en café es suficiente para causar una reducción del 49 % de la biodisponibilidad de las tetraciclinas.⁴⁰

La ingestión del alimento, la fibra dietética o leche reduce la biodisponibilidad del fenoximetilpenicilina de un 25 a un 37%, pero también causa un índice sostenido de su absorción.

La toma de comida reduce la bioadisonibilidad de la ampicilina en un 22 a 50%.⁴⁰

En adultos la biodisponibilidad de la didanosina (inhibidor de la trasciptasa inversa) se reduce de un 41 a un 55 % cuando es administrado con alimentos, asociándose a esta interacción un riesgo alto del fracaso del tratamiento. Sin embargo, en niños la administración de didanosina es inalterada por la toma de comida.

La toma de comida disminuye la biodisponibilidad del perindopril en un 35 % que se asocia a una disminución clínica significativa de la inhibición de la enzima de conversión de angiotensina (ECA).⁴⁰

El efecto del alimento en la farmacocinética de eritromicina depende de la formulación, la mayoría de los estudios han demostrado que la biodisponibilidad del estearato de eritromicina se reduce de un 18 a 79% cuando es administrado con o poco después de la comida. En contraste, un estudio no demostró ningún efecto significativo por la ingestión de

alimentos, mientras que otro estudio encontró que la biodisponibilidad del estearato de eritromicina aumenta en un 28 % cuando es administrado poco antes de la ingestión de alimentos.⁴⁰

La biodisponibilidad de las cápsulas de azitromicina se reduce en un 50% cuando se administran con alimentos, en contraste la biodisponibilidad de esta en tabletas o suspensión es inalterada por los alimentos.⁴⁰

La biodisponibilidad de norfloxacina se reduce en de un 38 a 52 % cuando es administrada con productos lácteos.

La comida disminuye la biodisponibilidad del alendronato un bifosfato que se usa para aumentar la masa ósea y reducir fracturas vertebrales. Debe tomarse por los menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida solo con un vaso de agua y permaneciendo en posición erecta después de tomar la tableta porque se ha encontrado esofagitis erosiva en algunos pacientes.⁴¹

Algunos fármacos pueden interactuar con los alimentos y la nutrición en dimensiones análogas de las interacciones entre fármacos. Además, los fármacos pueden alterar los efectos nutritivos de diversos alimentos²⁶. Por ejemplo los secuestradores de ácidos biliares como la colestiramina o el colestipol pueden unir vitaminas y minerales como el hierro, el ácido fólico, la vitamina A y los ácidos grasos esenciales y disminuir su absorción. El tratamiento prolongado con laxantes estimulantes puede disminuir la absorción de fármacos y vitaminas.⁸

La carne, el pescado, crustáceos, mariscos, huevos, nueces, ciruelas, queso, pan, galletas y pastas producen acidificación de la orina aumentando la actividad antimicrobiana de la amikacina.²⁸

10.1.5. Fármacos que disminuyen el apetito

La fenfloramina posee un efecto inhibitor del apetito, probablemente al aumentar la utilización de glucosa por parte de los tejidos. El glucagón

produce también un estímulo del centro de la saciedad, secundario a la hiperglucemia inducida por dicho fármaco.^{14, 27}

La hormona tiroidea puede producir pérdida de peso tras su administración como consecuencia de hipertiroidismo inducido.¹⁴

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina, producen en la mayoría de los casos, síntomas en la parte superior del tubo digestivo; dispepsia y anorexia. Por tal motivo se recomienda administrarlos siempre con alimentos.¹⁴

Entre los fármacos que disminuyen el apetito se encuentran aquellos que pueden provocar una disminución de la sensibilidad del gusto o provocar sensaciones gustativas desagradables tales como: ácido acetilsalicílico, amilocaína, benzocaína, clofibrato, dinitrofenol, fenindiona, fenilhidantoína, griseofulvina, lidocaína, meprobamato, metilicina sódica, metiltiouracilo, probucol, fenmetracina (anfetaminas y compuestos afines), antibióticos como la anfotericina B, ampicilina, la gentamicina y el metronidazol, así como los diuréticos tiazídicos y del asa.^{8,16}

Los analgésicos alcaloides opiáceos pueden deprimir el apetito, en especial la morfina.¹⁴

Niveles tóxicos de algunos fármacos, tales como digoxina y teofilina pueden causar náuseas, reduciendo la ingestión de alimentos.¹⁴

Los agentes antineoplásicos pueden causar pérdida del apetito, secundaria a la inducción de náuseas y vómito.^{14, 27}

Un fármaco puede tener efectos diferentes sobre el apetito en circunstancias distintas. Por ejemplo los tranquilizantes tales como fenotiacidas o benzodiacepinas a menudo causan un marcado incremento en el apetito cuando se administra a pacientes psicóticos, pero puede tener el efecto opuesto cuando se dan a pacientes ancianos.¹⁴

Otros fármacos que pueden disminuir el apetito son: anticonvulsivantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica, dietilpropión, estrógenos, flurazepám, indometacina, levodopa, mazindol, metronidazol, inhibidores de la MAO, fenteramina, procainamida, tetraciclinas, tiazidas, tolazamida,

colecistoquinina, hidróxido de aluminio, agentes antihipertensivos, digitalicos, colchicina, penicilamina, furosamina, hidralacina, isoniacida, metotrexato, pirimetamina, espironolactona, sulfasalacina.^{14,27}

10.1.6. Fármacos que aumentan el apetito

Una gran cantidad de fármacos se utilizan en la practica clínica para modificar el apetito, probablemente por su acción de estos sobre los centros hipotalamicos.¹⁴

La clorpromacina produce un aumento de peso de unos 7 a 10 kg en el curso de 10-15 semanas en los pacientes esquizofrénicos; este aumento de peso regresa cuando se suprime el fármaco, esta acción es menos intensa cuando se utilizan otras fenotiacidas o la butirofenona. ¹⁴

Entre los fármacos estimuladores del apetito se encuentran la amitriptilina (antidepresivo tricíclico), algunos antihistamínicos como el astemizol, ciproheptadina, oxotomida, pizotifeno, valproato sódico, esteroides como los glucocorticoides y tranquilizantes como las benzodiazepinas y fenotiazidas.^{8,16,44}

La amitriptilina, antidepresivo, induce la obesidad cuando se utiliza de forma prolongada.¹⁴

La reserpina produce aumento del apetito, aunque su mecanismo fisiológico no es bien conocido. La nialamida (inhibidor de la monoaminoxidasa) produce un considerable aumento del apetito. ¹⁴

La ciproheptadina produce un aumento de apetito como consecuencia de su menor utilización periférica de glucosa, lo cual estimula en consecuencia el centro del hambre. Las sulfonilureas (hipoglucemiantes) mejoran el apetito, debido a que se incrementa la síntesis o liberación de insulina. ¹⁴

Los corticosteroides como la cortisona y prednisolona, en grandes dosis provocan un apetito voraz.^{14, 16}

Otros fármacos que pueden incrementar el apetito son los anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, hipoglucemiantes y las benzodiazepinas^{14,27}.

10.1.7. Resumen de interacciones fármaco-alimento-fármaco

TABLA 5 .INTERACCIONES ALIMENTO-FÁRMACO-ALIMENTO	
GRUPO FARMACOLOGICO	EFEECTO
ANALGÉSICO NO NARCOTICO	
Acido acetilsalicílico	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Acido clodronico	El alimento reduce la biodisponibilidad del fármaco en un 90 %
Acido etidronico	El alimento reduce la absorción del fármaco en un 100%
Colchicina	El fármaco disminuye el apetito
Diclofenaco	El alimento reduce la absorción del fármaco
Ibuprofen	El alimento reduce la absorción del fármaco El alimento disminuye la irritación gástrica provocada por el fármaco
Indometacina	El alimento disminuye la irritación gástrica provocada por el fármaco El fármaco puede producir dispepsia y anorexia
Meclofenamato	El alimento disminuye la irritación gástrica provocada por el fármaco
Piroxicam	El alimento reduce la absorción del fármaco
Sulfasalazina	El fármaco disminuye el apetito
ANALGÉSICO NARCÓTICO	
Morfina	El alimento aumenta la absorción del fármaco El fármaco produce la disminución del apetito

GRUPO FARMACOLOGICO	EFEECTO
ANALGÉSICO NARCÓTICO	
Meperidina	El alimento disminuye la irritación gástrica provocada por el fármaco El fármaco produce la disminución del apetito
Metadona	El alimento disminuye la irritación gástrica provocada por el fármaco El fármaco produce la disminución del apetito
Propoxifeno	El alimento aumenta la absorción del fármaco El fármaco produce la disminución del apetito
ANESTESICOS	
Amilocaína	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Benzocaína	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Lidocaína	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
ANTAGONISTA DE LOS CANALES DE CALCIO	
Nimodipina	El alimento reduce la absorción del fármaco
ANTIACNE	
Acitretina	El alimento aumenta la biodisponibilidad del fármaco
Isotretinoína	El alimento aumenta la biodisponibilidad del fármaco en un 72 % a 86 %
ANTIACIDOS	
Hidróxido de aluminio	El fármaco disminuye el apetito
ANTIBIÓTICOS	
Ampicilina	El alimento reduce la biodisponibilidad del fármaco en un 22 % a 50 % El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Anfotericina B	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto

GRUPO FARMACOLOGICO	EFEECTO
ANTIBIÓTICOS	
Amoxicilina	El alimento reduce la absorción del fármaco El alimento disminuye la irritación gástrica provocada por el fármaco
Azitromicina	El alimento reduce la absorción del fármaco El alimento reduce la biodisponibilidad del fármaco en un 50 %
Cefuroxima	El alimento aumenta la absorción y biodisponibilidad del fármaco
Cloxacilina	El alimento reduce la absorción del fármaco
Cefaclor	El alimento reduce la absorción del fármaco
Cefalexina	El alimento reduce la absorción del fármaco
Claritromicina	El alimento reduce la absorción del fármaco Disminuye la irritación gástrica provocada por el fármaco
Doxicilina	El alimento reduce la absorción del fármaco
Eritromicina (estearato)	El alimento reduce la absorción del fármaco Disminuye la biodisponibilidad del fármaco un 18 % a 79%
Fosfomicina	El alimento reduce la absorción del fármaco
Fenoximetilpenicilina	El alimento reduce la biodisponibilidad del fármaco en un 25% a 37 %
Gentamicina	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Lincomicina	El alimento reduce la absorción del fármaco
Meticilina sódica	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Nafcilina	El alimento reduce la absorción del fármaco
Norfloxacin	El alimento reduce la absorción del fármaco El alimento reduce la biodisponibilidad del fármaco un 38 a 52 %

GRUPO FARMACOLOGICO	EFECTO
ANTIBIOTICOS	
Nitrofurantoina	El alimento aumenta la biodisponibilidad del fármaco El fármaco disminuye el apetito
Rifampicina	El alimento reduce de la absorción intestinal del fármaco un 20 %
Sulfonamidas	El alimento reduce la absorción del fármaco
Tetraciclinas	El alimento reduce la absorción del fármaco El alimento reduce la biodisponibilidad del fármaco un 46 % a 57 % El fármaco disminuye el apetito
ANTICOAGULANTES	
Dicumarol	Los alimentos aumentan la absorción y biodisponibilidad del fármaco
Fenindiona	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
ANTICONVULSIVOS	Estos farmacos pueden disminuir el apetito
Carbamacepina	Loa alimentos aumentan la absorción del fármaco debido al aumento de la secreción biliar. Loa alimentos aumenta la biodisponibilidad del fármaco en un 22 %
Clofibrato	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Fenitoina	Los alimentos aumentan la absorción y biodisponibilidad del fármaco
Probucol	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
ANTIDEPRESIVO	
Amitriptilina	El fármaco estimula el apetito
Ciproheptadina	El fármaco estimula el apetito

GRUPO FARMACOLOGICO	EFEECTO
ANTIEMETICO	
Granisetron	Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fármaco
Ondansetron	Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fármaco un 20 a 22%
ANTIHIPERTENSIVO	Este tipo de farmacos puede disminuir el apetito
Atenolol	El alimento actúa como barrera física impidiendo la absorción del fármaco
Captopril	El alimento disminuye la absorción del fármaco
Felodipina	El jugo de toronja aumenta la biodisponibilidad del fármaco
Hidralacina	Los alimentos reducen la biodisponibilidad del fármaco un 46 a 55 %. El fármaco disminuye el apetito
Hidroclorotiacida	Los alimentos aumentan la absorción y biodisponibilidad del fármaco
Metildopa	El alimento disminuye la absorción del fármaco
Metoprolol	Los alimentos aumentan la absorción y biodisponibilidad del fármaco
Mexilitina	Los alimentos disminuyen la irritación gástrica ocasionada por el fármaco
Pentoxifilina	Los alimentos disminuyen la irritación gástrica provocada por el fármaco
Perindopril	El alimento reduce la biodisponibilidad del fármaco un 35%
Propanolol	Los alimentos aumentan la absorción y biodisponibilidad del fármaco
Nifedipino	Los alimentos disminuyen la irritación gástrica provocada por el fármaco

GRUPO FARMACOLOGICO	EFEECTO
ANTIHIPERTENSIVO	
Nifedipino (liberación controlada)	Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fármaco un 28 % a 31 %
Reserpina	El fármaco produce aumento de apetito
ANTIHISTAMINICOS	
Astemizol	El fármaco estimula el apetito
Ciproheptadina	El fármaco estimula el apetito
Oxotomida	El fármaco estimula el apetito
Pizotifeno	El fármaco estimula el apetito
ANTIMICOTICO	
Griseofulvina	Los alimentos aumentan la absorción del fármaco Los alimentos disminuyen la irritación gástrica provocada por el fármaco Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fármaco El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Ketoconazol	Los alimentos disminuyen la irritación gástrica causada por el fármaco
CITOSTATICOS	
Cloranbucilo	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad del fármaco un 34 % El fármaco produce pérdida del apetito
Melfálan	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad del fármaco un 43 a 55 % El fármaco produce pérdida del apetito
Mercaptopurina	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad del fármaco en adultos un 65 % y en niños 27 % El fármaco produce pérdida del apetito

GRUPO FARMACOLOGICO	EFEECTO
CITOSTATICOS	
Metrotrexato	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad del fármaco en niños un 19 a 28 % El fármaco produce pérdida del apetito
ANTIPARKINSONIANOS	
Levodopa	Los alimentos reducen la absorción del fármaco El fármaco disminuye el apetito
ANTIRRITMICO	
Amiodarona	Los alimentos disminuyen la irritación gástrica provocada por el fármaco
Digoxina	Niveles tóxicos del fármaco producen náuseas
Fenilhidantoína	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Procainamida	El fármaco disminuye el apetito
Propafenona	El fármaco disminuye el apetito
ANTICONVULSIVO	
Fenotiacida	El fármaco aumenta el apetito en pacientes sicóticos El fármaco disminuye el apetito en ancianos El fármaco puede aumentar el apetito
Clorpromacina	El fármaco produce un aumento de peso
ANTIPARASITARIO	
Albendazol	Los alimentos aumentan la absorción del fármaco Los alimentos aumentan su biodisponibilidad del fármaco un 295 a 299 %
Atavaquone	Los alimentos aumentan su biodisponibilidad del fármaco un 200 a 290 %

GRUPO FARMACOLOGICO	EFECTO
ANTIPARASITARIO	
Halofandrina	Los alimentos aumentan su biodisponibilidad del fármaco un 190 %
Itraconazol Cápsulas	Los alimentos aumentan su absorción Los alimentos aumentan su biodisponibilidad del fármaco en un 31 a 163 %
Itraconazol (Solución)	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad del fármaco un 28 a 30 %
Metronidazol	Los alimentos reducen la absorción del fármaco Los alimentos disminuyen la irritación gástrica causada por el fármaco El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto El fármaco disminuye el apetito
Mefloquinona	Los alimentos aumentan su biodisponibilidad del fármaco un 33 a 40 %
ANTITUBERCULOSO	
Isoniacida	Los alimentos reducen la absorción del fármaco en un 57% Los alimentos reducen su biodisponibilidad del fármaco El fármaco disminuye el apetito
ANTIVIRAL	
Nelfinavir Ritonavir Zidovudina	Los alimentos disminuyen la absorción del fármaco

GRUPO FARMACOLOGICO	EFEECTO
ANTIVIRAL	
Saquinavir	Los alimentos disminuyen la absorción del fármaco Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fármaco un 600 a 1800 %
Indinavir	Los alimentos disminuyen la absorción del fármaco Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad del fármaco un 78 %
Didanosina	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad del fármaco un 41 a un 55 %
BRONCODILATADOR	
Teofilina	Los alimentos reducen la absorción del fármaco Niveles tóxicos del fármaco provocan náuseas
CITOPROTECTOR	
Misoprostol	Los alimentos reducen la absorción del fármaco Los alimentos disminuyen la irritación gástrica provocada por el fármaco
CORTICOSTEROIDES	
Cortisona	El fármaco aumenta el apetito
Hidrocortisona	Los alimentos reducen la absorción del fármaco
Metilprednisolona	Los alimentos disminuyen la irritación gástrica causada por el fármaco
Prednisolona	El fármaco aumenta el apetito
DIURETICO	
Espironolactona	Los alimentos aumentan la absorción del fármaco Los alimentos disminuyen la irritación gástrica provocada por el fármaco El fármaco disminuye el apetito

GRUPO FARMACOLOGICO	EFECTO
DIURETICO	
Furosamida	Los alimentos reducen la absorción del fármaco El fármaco disminuye el apetito
HIPOGLUCEMIANTES	
Glipizida	Los alimentos reducen la absorción del fármaco
Troglitazona	Los alimentos aumentan su biodisponibilidad del fármaco un 59 %
Sulfonilureas	El fármaco aumenta el apetito
HORMONAS	
Estrógenos	Los alimentos disminuyen las náuseas ocasionadas por el fármaco El fármaco puede disminuir el apetito
Tiroidea	El fármaco produce pérdida de peso como consecuencia de hipertiroidismo
ANTIISTAMINICOS	
Cimetidina	Los alimentos reducen la absorción del fármaco
Lansoprazol	Los alimentos reducen la absorción del fármaco
INMUNOSUPRESORES	
Azatioprina	Los alimentos disminuyen la irritación gástrica causada por el fármaco
Ciclosporina	Los alimentos aumentan la absorción y biodisponibilidad del fármaco
Tacrolimus	Los alimentos disminuyen su biodisponibilidad del fármaco un 33%
HIPOCOLESTEROLEMIANTES	
Atorvastatina	La ingestión excesiva de jugo de toronja aumenta la biodisponibilidad del fármaco en 200 %

GRUPO FARMACOLOGICO	EFEECTO
HIPOCOLESTEROLEMIANTES	
Lovastatina	Los alimentos aumentan su absorción del fármaco Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fármaco un 50 %
Simvastatina	La ingestión excesiva de jugo de toronja aumenta la biodisponibilidad del fármaco en 1500 %
PARASIMPATICOMIMETICOS	
Betanecol	Los alimentos disminuyen la irritación gástrica producida por el fármaco.
SIMPATICOMIMETICO	
Dietilpropión	El fármaco disminuye el apetito
Fenfluramina	El fármaco inhibe el apetito
Fenmetracina	El fármaco inhibe el apetito
Fenteramina	El fármaco disminuye el apetito
Metilfenidato	El fármaco inhibe el apetito
TRANQUILIZANTES	
Diacepam	Los alimentos aumentan la absorción y biodisponibilidad del fármaco
Meprobamato	El fármaco disminuye la sensibilidad del gusto
Fluracepam	El fármaco disminuye el apetito
Benzodiazepinas	El fármaco aumenta el apetito en pacientes sicóticos El fármaco disminuye el apetito en ancianos. El fármaco puede aumentar el apetito
MISCELANEO	
Aztreonam	El fármaco altera el sentido del gusto
Baclofen	El fármaco altera el sentido del gusto
Ciproheptadina	El fármaco estimula el apetito
Etidronato disódico	El fármaco altera el sentido del gusto

GRUPO FARMACOLOGICO	EFEECTO
MISCELANEO	
Fluoxitina	El fármaco reduce el apetito
Nedocromil	El fármaco altera el sentido del gusto
Oxaromida	El fármaco estimula el apetito
Pizotifeno	El fármaco estimula el apetito
Valproato sódico	El fármaco estimula el apetito

10.2. INTERACCIÓN NUTRIMENTO-FÁRMACO

10.2.1. Nutrición enteral

La interacción entre la nutrición enteral y los fármacos (como formación de complejos en el tubo de infusión) puede producir la pérdida de la potencia terapéutica.

El hecho de no suspender la alimentación enteral antes y después de la administración de ciprofloxacina vía enteral puede probablemente iniciar una falla del tratamiento debido a la disminución de la absorción del antibiótico.⁴³

La absorción de la fenitoína disminuye dramáticamente cuando es dada concomitantemente con nutrición enteral, reduciendo las concentraciones séricas de fenitoína hasta en un 50% a 75% aumentando el riesgo de convulsiones. Las posibles razones de esta interacción son:

- Fuente proteica de la alimentación enteral, el caseinato de calcio como fuente proteica puede dañar la absorción intestinal más que el caseinato de sodio.
- La unión de la suspensión de fenitoína con el producto enteral.
- La fenitoína es un fármaco poco soluble y de difícil absorción.

- Pacientes con vaciamiento gástrico disminuido.
- Si se administra en el yeyuno distal.
- Pacientes con tránsito gastrointestinal reducido (el fármaco pasa menos tiempo en el tracto gastrointestinal)

Debe evitarse la alimentación por sonda durante 1-2 horas antes y después de que la fenitoína sea administrada. Los niveles en sangre de fenitoína deben supervisarse estrechamente, sobre todo después de que se detiene la alimentación por sonda, pues la dosis puede necesitar ser ajustada^{12,16,41,42}.

La biodisponibilidad de fenitoína no se altera por la ingestión de leche, pero sí por la administración de la nutrición enteral reduciéndola en un 72 %, probablemente debido a la quelación de cationes divalentes y a la unión con las proteínas de las formulas enterales, por lo tanto puede existir un fracaso en el tratamiento cuando la nutrición enteral se administra en los pacientes que reciben fenitoína. La coadministración de fenitoína y nutrición enteral vía un tubo de yeyunostomía ha dado lugar a una disminución de su absorción del 100%.⁴⁰

Se ha observado la ineficacia de warfarina en pacientes con nutrición enteral, esta ineficacia depende de la cantidad de vitamina K contenida en el producto enteral.¹⁶

La co-administración en bolo de nutrición enteral reduce la biodisponibilidad de hidracina en un 62 %, mientras que no se considera ninguna interacción cuando esta se administra con una infusión lenta de nutrición enteral.⁴⁰

La nutrición enteral disminuye la biodisponibilidad de la suspensión de metildopa.⁴¹

Existe una pérdida significativa de la suspensión de carbamacepina, debido a que esta se adhiere a las sondas de PVC.⁴¹

El contenido de cationes como hierro, magnesio y zinc de ciertas nutriciones enterales puede también causar la quelación de las quinolonas.⁴⁰

En el caso concreto de sondas transpilóricas y yeyunostomías la administración de formas farmacéuticas con pH inferior a 4 conlleva aun riesgo de precipitación del fármaco por diferencia de pH.¹²

10.2.2. Nutrición parenteral

TABLA 6. INTERACCION NUTRICION PARENTERAL-FÁRMACO

FARMACOS INCOMPATIBLES CON LA NUTRICION PARENTERAL ^{44, 45}		
FÁRMACO	SOLUCION	EFECTO
Anfotericina B	Dextrosa al 5% en solución Ranger lactato.	Forma precipitados en 30 minutos
Anfotericina B	Dextrosa al 5% en solución de cloruro de sodio al 0.9%.	Forma precipitados en 2 horas
Anfotericina B	Cloruro de sodio al 0.9%.	Forma precipitados en 2 horas
Anfotericina B	Ringer's de lactato. ^v	Forma precipitados en 2 horas
Ampicilina sódica	Dextrosa al 5 % en cloruro de sodio al 0.9 %	El fármaco se descompone en 4 horas a 4°C y en 2 horas a 25 °C.
Ampicilina sódica	Dextrosa al 10 % y 5% en agua.	El fármaco se descompone
Ampicilina sódica	Aminoácidos 4.25 %, dextrosa 25 %	Formación de partículas microscópicas en 24 horas a 5°C
Ampicilina sódica	Ringer de lactato	El fármaco se descompone a 25 °C

FARMACOS INCOMPATIBLES CON LA NUTRICION PARENTERAL^{44, 45}

FÁRMACO	SOLUCION	EFEECTO
Ampicilina sódica	Bicarbonato de sodio al 1.4%	El fármaco se descompone a 25 °C
Ampicilina sódica	Emulsión de lípidos al 10 %	El fármaco se descompone en 24 horas a 23 °C. Coalecen glóbulos microscópicos en 24 horas a 25 y 8 °C.
Ampicilina sódica	Fructosa 5.25 %	El fármaco se descompone en 6 horas a 25 °C.
Amrinona Lactato	Soluciones que contienen dextrosa.	
Bleomicina sulfato	Aminoácidos	
Gluconato de calcio	Emulsión de lípidos al 10 %	Flocula inmediatamente, agregación y craking.
Carbenicilina disódica	Lactato de sodio 1/6 M	El fármaco se descompone a 25 °C
Cefapirina sódica	Manitol al 20 %	Produce turbidez en 8 horas a 25 °C
Cisplatino	Dextrosa al 5 % en agua.	El fármaco se descompone a 25 °C en 2 horas.
Cisplatino	Bicarbonato de sodio.	Forma precipitados en 8 a 24 horas a 25 °C.
Cisplatino	Cloruro de sodio al 0.1 %.	El fármaco se descompone en 4 a 6 horas a 25 °C
Dobutamina HCl	Bicarbonato de sodio al 5% ^v	La solución precipita en 3 horas a 25 °C

FARMACOS INCOMPATIBLES CON LA NUTRICION PARENTERAL^{44, 45}

FÁRMACO	SOLUCION	EFEECTO
Dopamina HCl	Bicarbonato de sodio al 5 %.	Cambio de color en 5 minutos.
Epinefrina	Bicarbonato de sodio al 5 %.	El fármaco se descompone rápidamente, 58% se pierde inmediatamente después de mezclar.
Esmolol HCl	Bicarbonato de sodio al 5 %.	
Furosamida	Fructosa al 10 % en agua	Forma precipitados
Gentamicina sulfato	Emulsión de lípidos al 10 %.	Coalecen glóbulos microscópicos en 24 horas a 8 y 25 °C.
Imipenem y cilastatina sódica	Dextrosa al 5 % en solución Ringer lactato. ^v	El fármaco se descompone en 3 a 24 horas a 25 °C y en 24 a 48 horas a 4 °C.
Imipenem y cilastatina sódica	Dextrosa al 5 % en cloruro de sodio 0.225%, 0.45 %. ^v	El fármaco se descompone en 6 a 24 horas a 25 °C y en 48 a 72 horas a 4°C.
Imipenem y cilastatina sódica	Dextrosa al 5 % con cloruro de potasio al 0.15 %. ^v	El fármaco se descompone en 3 a 9 horas a 25 °C y en 48 a 72 horas a 4°C.
Imipenem y cilastatina sódica	Dextrosa al 5 % con bicarbonato de sodio al 0.2%. ^v	El fármaco se descompone en 3 a 24 horas a 25 °C y en 48 horas a 4°C.
Imipenem y cilastatina sódica	Dextrosa al 5 % en cloruro de sodio al 0.9 %. ^v	El fármaco se descompone en 3 a 24 horas a 25 °C y en 48 horas a 4°C.

FARMACOS INCOMPATIBLES CON LA NUTRICION PARENTERAL^{44, 45}

FÁRMACO	SOLUCION	EFEECTO
Imipenem y cilastatina sódica	Dextrosa al 5 y 10% en agua. ^v	El fármaco se descompone en 3 a 24 horas a 25 °C y en 48 horas a 4°C
Imipenem y cilastatina sódica	Ranger's de lactato. ^v	El fármaco se descompone en 3 a 9 horas a 25 °C y en 24 a 48 horas a 4°C
Imipenem y cilastatina sódica	Bicarbonato de sodio 5%. ^v	El fármaco se descompone en 3 horas a 25 °C y en 24 horas a 4°C.
Imipenem y cilastatina sódica	Cloruro de sodio 0.9%. ^v	El fármaco se descompone en 9 horas a 25 °C y en 48 a 72 horas a 4°C
Imipenem y cilastatina sódica	Lactato de sodio 1/6 M. ^v	El fármaco se descompone en 3 horas a 25 °C y en 24 a 48 horas a 4°C.
Imipenem y cilastatina sódica	Agua inyectable. ^v	El fármaco se descompone en 9 horas a 25 °C y en 72 horas a 4°C
Insulina	Soluciones de nutrición parenteral	Puede ocurrir una separación física si no se mezcla completamente.
Isoproterenol HCl	Bicarbonato de sodio al 5 %	El fármaco se descompone.
Labetalol	Bicarbonato de sodio al 5 %	Forma precipitados blancos en 6 horas a 4 y 25 °C.
Meticilina sódica	Emulsión de lípidos al 10 %	El fármaco pierde 54 % de la potencia en 24 horas a 23°C. Forma cristales microscópicos.
Metronidazol	Aminoácidos al 10 %	El color amarillo inicial cambia a un amarillo oscuro en 24 horas.

FARMACOS INCOMPATIBLES CON LA NUTRICION PARENTERAL ^{44, 45}		
FÁRMACO	SOLUCION	EFECTO
Penicilina G sódica	Emulsión de lípidos al 10 %	Coalecen glóbulos microscópicos en 24 horas a 8 y 25 °C
Fenitoina sódica	Dextrosa al 5 % en cloruro de sodio al 0.9 %	Formación de cristales en minutos.
Fenitoina sódica	Dextrosa al 5 % en agua.	Formación de cristales
Fenitoina sódica	Emulsión de lípidos al 10 %	Formación de cristales
Fenitoina sódica	Ranger's de lactato	Formación de cristales
Fenitoina sódica	Cloruro de sodio al 0.45 y 0.9 %	Formación de cristales
Secobarbital sódico	Ranger de lactato	
Trobamicina sulfato	Dextrosa al 5 % en polisal	El fármaco se descompone del 12 al 15 % en 24 horas a 25 °C

V : envase de vidrio

10.2.3. Carbohidratos

Los alimentos ricos en carbohidratos pueden reducir la absorción de digoxina y disminuir el ritmo de absorción del acetaminofén. La digoxina se une a los alimentos ricos en fibra y en pectina, se recomienda tomar todos los días a la misma hora en relación con las comidas y no tomarlo con comidas ricas en fibra²⁵. Dietas altas en sacarosa, glucosa o fructosa producen una disminución en el metabolismo de varios fármacos como los barbitúricos, observándose un aumento de sueño en animales de experimentación.¹⁴

La pectina y las fibras reducen la absorción de lovastatina, por lo que es aconsejable separar el alimento de y la administración del fármaco con un intervalo de 2 horas.⁴²

Un consumo excesivo de sacarosa tiende a disminuir la actividad sexual y este efecto puede ser acentuado si se ingieren fármacos como la aspirina, paracetamol y fenacetina. Además, la ingestión de grandes cantidades de sacarosa con fenacetina, aspirina y compuestos de cafeína pueden inhibir el crecimiento. Aparentemente dietas con contenido alto en azúcar bajan la resistencia del cuerpo a las dosis tóxicas de los fármacos.^{25, 14}

Un experimento realizado para establecer la influencia de los carbohidratos dietéticos en el metabolismo de los fármacos en el cual 4 sujetos consumieron una dieta balanceada (15% de proteínas, 50% de carbohidratos y 35 % de grasas) durante dos semanas y después se les administro un suplemento sacarosa diariamente (200g), demostró que el ritmo de eliminación del plasma de la antipirina y teofilina disminuyo.¹⁴

La isoniazida se debe tomar con el estómago vacío porque los carbohidratos retrasan y disminuyen su absorción, por lo que se recomienda separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 horas.^{25, 29}

10.2.4. Lípidos

Un alimento alto en lípidos puede provocar un incremento sustancial en los niveles de ácidos grasos libres en el plasma, pueden afectar el enlace de fármacos. Los ácidos grasos libres se unen a la albúmina en el mismo sitio que muchos fármacos provocando una unión competitiva y desplazamiento de los mismos. Por lo que los alimentos altos en lípidos producen incremento de la potencia farmacológica de fármacos estrechamente unidos a la albúmina.¹⁴

El contenido de comida puede incrementar la absorción y causar interacciones con agentes que tienen estrecho margen terapéutico, un ejemplo es la coingestión de teofilina (broncodilatador) y comida con alto contenido de lípidos, esta combinación puede producir un inesperado aumento en la concentración de teofilina y una total cantidad de fármaco absorbido, resultando en efectos adversos tóxicos. Los niños son más susceptibles de estas interacciones que los adultos.^{30,8}

La comida, especialmente la de alto contenido de lípidos aumenta la absorción de griseofulvina, mebendazol, del diurético espironolactona y de la atovaquona, un fármaco nuevo para la neumonía por *Pneumocystis carinii*.²⁵

La biodisponibilidad del ketoconazol tiende a incrementarse cuando se administra con una comida con alto contenido de lípidos, pero se reduce con alimentos altos en carbohidratos.⁴⁰

Los alimentos ricos en lípidos al igual que las proteínas, incrementan la formación y secreción de ácidos biliares, lo cual provoca un aumento en la reabsorción de medicamentos que sufren excreción biliar (morfina, digoxina y cloranfenicol).¹⁴

La biodisponibilidad de fármacos lipofílicos se aumenta a menudo en presencia de una alta porción de lípidos debido a la solubilidad creciente del fármaco (albendazol e isotretinoína) o al estímulo de la secreción de la bilis (griseofulvina y halofantrina)⁴⁰

En niños la ingestión concomitante de leche aumenta la biodisponibilidad de griseofulvina hasta en un 900%.⁴⁰

10.2.5. Aminoácidos

El uso de aminoácidos como remedios naturales para tratar enfermedades mentales y otros desordenes puede no ser tan adecuado. A pesar del atractivo del triptófano para tratar la depresión o disturbios del sueño no

todos los pacientes responden de forma similar. Se han reportado un deterioro en el estado mental cuando se da triptófano en combinación con inhibidores de la MAO.¹⁴

Se puede afectar el tratamiento de los pacientes que ingieren levodopa (antiparkinsoniano) o metildopa (antihipertensivo) con aminoácidos dietéticos ya que estos inhiben competitivamente estos fármacos.^{14, 25}

El sulcrafato se puede unir a las proteínas de los alimentos y perder su efecto por lo que se debe tomar al menos 1 hora antes de las comidas.^{25, 42}

Las proteínas pueden aumentar el metabolismo de la teofilina, por lo que no se deben ingerir grandes cantidades de alimentos altos en proteínas como carnes, leche, huevo y queso.^{14, 32}

Las dietas ricas en proteínas pueden disminuir la eficacia de antiácidos por lo que se recomienda evitar este tipo de alimentos.⁸

Las dietas hiperproteínicas aceleran el metabolismo de los fármacos al intensificar la actividad del sistema de oxidasa de función mixta.¹⁶ La biodisponibilidad del propranolol aumenta si la persona lo ingiere junto con una comida con abundantes proteínas.¹⁶

El metabolismo de la teofilina también se acelera en presencia de abundantes proteínas en la dieta lo que pudiera tener impacto negativo también porque el fármaco es eliminado rápidamente de la sangre.¹⁶

Una dieta alta en proteínas también puede disminuir la excreción biliar. Un consumo elevado de proteínas aumentara la formación y secreción de sales biliares lo cual puede provocar una reabsorción elevada de fármacos que sufren excreción biliar como la espirolactona, digoxina, rifampicina, estilbestrol, glutetimida, cloranfenicol, indometacina y morfina.¹⁴

Las proteínas afectan el pH urinario y por eso influyen en la reabsorción y excreción de fármacos por el riñón. Una dieta balanceada produce un pH urinario de aproximadamente 5.9, mientras que una dieta baja en proteínas provoca un pH 7.5.¹⁴

Cambios dietéticos que alteran la flora intestinal, pueden, además, alterar el ritmo del metabolismo de varios fármacos o el rango de metabolitos

producidos. Se pueden producir cambios en la microflora intestinal con un aumento o una disminución de la cantidad de proteína en la dieta.¹⁴

Las dietas bajas en proteínas producen la alcalinización de la orina aumentando la excreción de nitrofurantoina.⁴²

Las dietas bajas en proteínas también pueden aumentar la reabsorción renal de quinidina, alopurinol produciendo efectos tóxicos.⁴²

Una dieta alta en proteínas produce una orina ácida aumentando la velocidad de excreción de amitriptilina.⁴²

10.2.6. Vitaminas

La ingestión excesiva de ciertas vitaminas afecta en forma adversa las acciones de fármacos, como es el caso de una ingesta alta de piridoxina durante la administración de levodopa, incrementando su metabolismo y disminuyendo su efecto terapéutico.¹⁶

La deficiencia de riboflavina disminuye la hidroxilación del pentobarbital, deficiencias de riboflavina y tiamina mostraron una disminución similar en la N-desmetilación de la aminopirina.¹⁴

La eliminación en plasma de acetaminofén se incrementó en animales deficientes de tiamina caracterizado por un aumento en los metabolitos de conjugación glucoronidación y sulfato.¹⁴

Los inmunosupresores como la ciclosporina son susceptibles de interacciones con ciertos nutrientes entre ellos la vitamina E la cual aumenta significativamente la absorción de este fármaco y su biodisponibilidad presentándose toxicidad. El mecanismo exacto por el cual se presenta esta interacción se desconoce.⁸

La deficiencia de tiamina aumenta la actividad de reductasa. A la inversa, altas dosis de tiamina disminuyen el citocromo P-450.¹⁴

Pacientes tratados por acné con tetraciclina y dosis diaria de vitamina A, pueden presentar un incremento en su presión intracraneal. El mecanismo fundamental de esta interacción se desconoce.¹⁴

La piridoxina invierte el efecto antiparkinsoniano de la levodopa y grandes dosis de esta vitamina reducen los niveles de fenitoina.¹⁴

La ingestión de megadosis de vitamina E, además de un régimen terapéutico de warfina se asoció con niveles extraordinariamente disminuidos de los efectos de coagulación que dependen de la vitamina K.¹⁴

La vitamina B₁₂ acentúa la deficiencia hematológica producida por pirimetamina. El complejo de vitamina B incrementa el tiempo de protombina y puede causar hemorragia con anticoagulantes.¹⁴

Hay cierta evidencia, aunque polémica, que la vitamina C inhibe los fármacos anticoagulantes por ejemplo la warfarina. Las dosis grandes de la vitamina C pueden bloquear la acción del warfarina, requiriendo un aumento en dosis para mantener su eficacia. Los pacientes deben limitar el consumo de esta vitamina a 1 gramo/día y hacer una revisión de su tiempo de protrombina por el clínico que sigue su terapia.³⁸

Grandes dosis de vitamina C incrementan la excreción de bases débiles tales como antipiridina, atropina y quinidina. Disminuye la excreción de ácidos débiles tales como barbitúricos, salicilatos y sulfonamidas y por eso las potencializan. Además, esta vitamina inhibe los anticoagulantes orales pero su mecanismo es incierto.¹⁴

10.2.7. Minerales

En toda la investigación sobre interacciones entre los minerales y los fármacos, se ha visto que los minerales están en su estado iónico cuando reaccionan con los fármacos. La mayoría de los suplementos minerales al estar expuestos al ambiente del aparato gastrointestinal producen las formas iónicas del mineral. Debido a esto, los investigadores advierten

contra la co-ingestión de cualquier producto mineral con los fármacos. Debe ser precisado que solamente la forma iónica de los minerales se sabe que puede causar esta interacción negativa del fármaco-alimento.³⁶

El magnesio interfiere con la absorción de digoxina, de nitrofurantoina (un antibiótico), y de ciertos fármacos anti-malaria, potencialmente reduciendo su eficacia.³⁷

El magnesio también se ha encontrado que reduce la eficacia del clorpromacina (un tranquilizante), de la penicilina, de anticoagulantes orales, de las clases del aminoquinolonas y de las tetraciclinas.³⁷

La quelación del hierro con levodopa puede reducir el control de la enfermedad de parkinson.⁴²

Las fluoroquinonas (ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina, enoxacina) pueden formar complejos con cationes divalentes (Fe, Mg, Zn, Ca), disminuyendo su biodisponibilidad de la ciprofloxacina en un 52 % y de la ofloxacina en un 64 %. La combinación del zinc con fluoroquinonas resulta de su inactivación por complejación o por un efecto no específico decreciendo su capacidad de absorción. Es importante aconsejar a los pacientes de evitar la ingestión concomitante de alimentos que contengan calcio y fármacos OTC (por ejemplo vitaminas que contengan Fe, Zn o Mg) cuando se estén tomando estos antimicrobianos. Cuando los pacientes deban tomar estas combinaciones se deberán espaciar las medicaciones por 2 horas.^{25, 30, 29, 41}

El calcio y el hierro disminuyen la absorción de penicilamina por su efecto quelante, por tal motivo se recomienda no tomar con productos lácteos.²⁵

Los alimentos también disminuyen la biodisponibilidad de la penicilamina un 51 a un 59 % y en un 82 % cuando es tomada con suplementos de hierro.⁴⁰

Los productos lácteos y el hierro disminuyen la absorción de tetraciclina por su efecto quelante y a un aumento del pH gástrico, se recomienda separar la ingesta del fármaco de la comida al menos 2 horas.^{32, 25, 41}

Aunque todos los minerales polivalentes tienen el mismo potencial negativo del impacto en el curso de la terapia farmacológica, el hierro es un mineral

que ha sido estudiado ampliamente. Las interacciones hierro-fármaco de significación clínica pueden ocurrir en mucha gente y con una gran cantidad de diversos fármacos. El mecanismo principal de estas interacciones hierro-fármaco es la formación de los complejos. Los grupos funcionales en los fármacos a las cuales el hierro iónico se une firmemente incluyen fenol, carboxilo, amina, y los grupos sulfhídricos.³⁶

10.2.8. Resumen de interacciones nutrimento-fármaco

TABLAS 7. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS NUTRIMENTO – FÁRMACO

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFECTO
ANALGESICO NO NARCOTICO		
Acetaminofén	Carbohidrato	Los carbohidratos disminuyen el ritmo de absorción del fármaco
Aspirina	Carbohidratos	Un consumo excesivo de sacarosa y la administración del fármaco tiende a disminuir la actividad sexual. Grandes cantidades de sacarosa y la administración del fármaco pueden inhibir el crecimiento.
Antipirina	Carbohidratos	Los carbohidratos disminuyen el ritmo de eliminación del plasma del fármaco
Antipiridina	Vitaminas	La vitamina C incrementa la excreción del fármaco
Salicilatos	Vitaminas	La vitamina C disminuye la excreción del fármaco

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANALGESICO NO NARCOTICO		
Paracetamol	Carbohidratos	Un consumo excesivo de sacarosa y la administración del fármaco tiende a disminuir la actividad sexual
ANALGESICO NARCOTICO		
Morfina	Lípidos	Los lípidos aumentan la reabsorción del fármaco
ANTIÁCIDOS	Proteínas	Las proteínas disminuyen la eficacia de los farmacos.
ANTIACNE		
isotretinoína	Lípidos	Los lípidos aumentan la biodisponibilidad del fármaco
ANTIBIOTICOS		
Cloramfenicol	Lípidos	Los lípidos aumentan la reabsorción del fármaco.
Ciprofloxacina	Minerales	Los cationes divalentes Fe, Mg, Zn, y Ca forma complejos con el fármaco, disminuyendo su biodisponibilidad en un 52%
	Nutricion enteral	La nutrición enteral causa disminución de la absorción del fármaco.
Enoxacina	Minerales	Los cationes divalentes Fe, Mg, Zn, y Ca forma complejos con el fármaco, disminuyendo su biodisponibilidad.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANTIBIOTICOS		
Lomefloxacin	Minerales	Los cationes divalentes Fe, Mg, Zn, y Ca forma complejos con el fármaco, disminuyendo su biodisponibilidad.
Nitrofurantoina	Minerales	El magnesio interfiere en la absorción del fármaco.
Ofloxacin	Minerales	Los cationes divalentes Fe, Mg, Zn, y Ca forma complejos con el fármaco, disminuyendo su biodisponibilidad en un 64%
Penicilina	Minerales	El magnesio reduce la eficacia del fármaco.
Sulfonamidas	Vitaminas	La vitamina C disminuye la excreción del fármaco
Tetraciclinas	Minerales	El magnesio reduce la eficacia del fármaco. El hierro disminuye la absorción del fármaco
Tetraciclinas	Vitaminas	La coadministración de la vitamina A y el fármaco producen un incremento en la presión intracraneal.
ANTICOAGULANTES ORALES	Minerales	El magnesio reduce la eficacia de los fármacos.
ANTICOAGULANTES ORALES	Vitaminas	El complejo B incrementa el tiempo de protombina, por lo se puede producir hemorragias al administrarse los farmacos.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	Vitaminas	La vitamina E aumenta los efectos del fármaco.
Warfarina	Vitaminas	La vitamina C inhibe el efecto terapéutico del fármaco
Warfarina	Nutrición enteral	La nutrición enteral causa ineficacia terapéutica del fármaco
ANTIHIPERTENSIVOS		
Hidralacina	Nutrición enteral	La nutrición enteral administrada en bolo disminuye la biodisponibilidad del fármaco un 62 %.
Metildopa	Proteínas	Los aminoácidos inhiben la absorción competitiva del fármaco
Metildopa	Nutrición enteral	La nutrición enteral disminuye la biodisponibilidad del fármaco
Propranolol	Proteínas	Las proteínas aumentan la biodisponibilidad del fármaco.
ANTIMICOTICOS		
Griseofulvina	Lípidos	Los lípidos aumentan la absorción y biodisponibilidad del fármaco
Ketoconazol	Lípidos	Los lípidos aumentan la biodisponibilidad del fármaco.
	Carbohidratos	Los carbohidratos disminuyen la biodisponibilidad del fármaco.
ANTIPARKINSONIANOS		
Levodopa	Vitaminas	La piridoxina incrementa el metabolismo y disminuye el efecto terapéutico del fármaco.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANTIPARKINSONIANOS		
Levodopa	Proteínas	Los aminoácidos inhiben la absorción competitiva del fármaco
ANTIPARASITARIOS		
Arovaquona	Lípidos	Los lípidos aumentan la absorción del fármaco
Halofandrina	Lípidos	Los lípidos aumentan la biodisponibilidad del fármaco
Mebendazol	Lípidos	Los lípidos aumentan la absorción del fármaco
Pirimetamida	Vitaminas	La vitamina B ₁₂ acentúa la deficiencia hematológica producida por el fármaco.
ANTITUBERCULOSOS		
Isoniacida	Carbohidratos	Los carbohidratos retrasan y disminuyen la absorción del fármaco
ANTIRITMICO		
Quinidina	Vitaminas	La vitamina C incrementa la excreción del fármaco
CITOPROTECTOR		
Sucralfato	Proteínas	Las proteínas se unen al fármaco perdiendo su efecto terapéutico.
BRONCODILATADOR		
Teofilina	Carbohidratos	Los carbohidratos disminuyen el ritmo de eliminación del plasma del fármaco

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFECTO
BRONCODILATADOR		
Teofilina	Lípidos	Los lípidos aumentan la absorción del fármaco
Teofilina	Proteínas	Las proteínas aumentan el metabolismo del fármaco.
CARDIOTONICOS		
Digoxina	Carbohidratos	Los carbohidratos reducen la absorción del fármaco
Digoxina	Lípidos	Los lípidos aumentan la reabsorción del fármaco
Digoxina	Proteínas	Las proteínas aumentan la reabsorción del fármaco
Digoxina	Minerales	El magnesio interfiere en la absorción del fármaco.
DIURÉTICOS		
Espironolactona	Lípidos	Los lípidos aumentan la absorción del fármaco
INMUNOSIPRESORES		
Ciclosporina	Vitaminas	La vitamina E aumenta la absorción y biodisponibilidad del fármaco.
ANTICONVULSIVOS		
Fenitoina	Vitaminas	La piridoxina reduce los niveles plásticos del fármaco.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANTICONVULSIVOS		
Fenitoina	Nutricion enteral	La nutricion enteral reduce la biodisponibilidad del fármaco un 72 %. La nutricion enteral administrada por yeyunostomia produce disminuci3n en un 100% de la absorci3n del fármaco.
Clorpromacina	Minerales	El magnesio reduce la eficacia del fármaco
TRANQUILIZANTES		
Barbitúricos	Sacarosa, glucosa o fructosa	Estos nutrimentos disminuyen el metabolismo del fármaco.
Barbitúricos	Vitaminas	La vitamina C disminuye la excreci3n del fármaco
Pentobarbital	Vitaminas	La deficiencia de riboflavina disminuye la hidroxilaci3n del fármaco
PARASIMPATICOLITICO		
Atropina	Vitaminas	La vitamina C incrementa la excreci3n del fármaco

10.3. INTERACCIÓN FÁRMACO-NUTRIMENTO

10.3.1. Nutrición parenteral

La adicción de heparina a una mezcla de nutrición parenteral que contiene lípidos puede producir cristales o precipitados.⁴³

Los glucocorticoides como la hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona disminuyen la utilización periférica de glucosa a partir de piruvico en la mitocondria hepática, produciendo una hiperglicemia con resistencia a la insulina.¹¹

Los AINES como ketoprofeno, diclofenaco, ketorolaco están asociados con efectos farmacológicos sobre la síntesis de prostaglandinas y/o agregación de la agregación plaquetaria lo que puede contribuir a riesgo de hemorragias.¹¹

El fosfato de potasio interacciona con el calcio presente en la nutrición parenteral formando precipitados de fosfato de calcio, lo que puede ocasionar embolia pulmonar.^{11, 44}

10.3.2. Nutrición enteral

La administración de disoluciones de fármacos con valores de pH extremos (inferiores a 4 o superiores a 10) junto con la nutrición enteral conlleva al riesgo de precipitación y consiguiente obstrucción de la sonda. El riesgo es mayor para formulas enterales con proteínas completas que con proteínas hidrolizadas o aminoácidos.^{12, 42}

La mezcla directa de la nutrición enteral y los vehículos usados en las medicaciones liquidas como jarabes, suspenciones, soluciones y elixires pueden producir intermedios insolubles (precipitados o cristales)⁴³

La administración del elixir de vitamina B, concentrado de Clorpromazina, metoclopramida, solución de tioridazina, líquido de doxepina, espectorante de guaifenesina y el opio líquido forman con la nutrición enteral agrupados de partículas muy espesas y grandes que ocluyen las sondas.⁴¹

El elixir de bronfeniramina, jarabe de KCl, suspensión de mandelato de metenammina, cápsulas de sulfato de zinc, elixir de sulfato ferroso, jarabe de pseudoefedrina y jarabe de glubionato de calcio forman un material gelatinoso que ocluye las sondas de alimentación.⁴¹

La fosfosoda vuelve a algunos alimentos densos y fibrosos a otros delgados y granulares.⁴¹

10.3.3. Carbohidratos

Todos los corticosteroides con acción glucocorticoidea (cortisona, hidrocortisona, prednisolona, dexametasona, betametasona) pueden producir alteración en la tolerancia a la glucosa, o en algunos pacientes, diabetes evidentes y, además, causar un deterioro variable del control en diabéticos declarados. El efecto en el metabolismo de los carbohidratos persiste mientras se administra el fármaco y esta muy relacionado a la dosis, este efecto se ve más a menudo cuando el fármaco es usado sistemáticamente. Los glucocorticoides que están oxigenados en la posición 11 y 17 (por ejemplo hidrocortisona) parecen ser los más diabetogénicos. No todos los pacientes tratados con corticosteroides desarrollan diabetes mellitus.

Algunos diuréticos como las tiazidas y el clortalido pueden inducir la diabetes e intolerancia a la glucosa debido a una respuesta pancreática disminuida de las células beta.

La inhibición de alfa-glucosidasa intestinal producida por la acarbosa produce un retraso en la absorción de los carbohidratos. Algunos fármacos

como el metotrexato, colchicina o neomicina, pueden producir intolerancia a la lactosa.²⁵

La diazóxida tiene acción en el metabolismo de los carbohidratos en común con otras benzotiadiazinas, pero produce hiperglucemia más frecuente y en mayor grado que los diuréticos de tiazida, debido a que inhibe la secreción de insulina por reducción de los niveles de AMPc en las células del islote.¹⁷

Se ha encontrado una alteración en la tolerancia a la glucosa en las mujeres, las cuales ingieren contraceptivos y progestógenos. Las evidencias sugieren que es el componente estrógeno en particular el que contribuye al desarrollo de la intolerancia al carbohidrato, no parecen tener efecto dosis bajas de progestágenos. Otros factores que modifican estos cambios incluyen la presencia o ausencia de obesidad, las hormonas usadas y la dosificación.¹⁴

10.3.4. Lípidos

Diversos fármacos afectan la actividad de ácidos biliares y de este modo alteran la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles.

La colestiramina que se utiliza para disminuir la absorción de colesterol y la neomicina usada para disminuir la flora intestinal, secuestran ácidos biliares e inhiben la digestión y la absorción de lípidos. Otros fármacos que causan disminución de la absorción de lípidos son: las tetraciclinas, el metotrexato y la colchicina.

Los anticonceptivos orales tienen muchos efectos indeseables entre ellos una elevación de la concentración en plasma de triglicéridos y una hipercolesterolemia, resultado de la lipólisis aumentada y una eliminación reducida. El riesgo metabólico parece ser bajo en preparaciones de estrógenos en dosis reducidas.¹⁴

Estas interacciones que afectan a los lípidos son de suma importancia, por su amplio uso y el peligro de desarrollar enfermedades coronarias,

particularmente por mujeres que se proponen usar estos compuestos por 20 años o más.

La paromomicina disminuye la absorción y el transporte linfático de lípidos. Las tetraciclinas, el metotrexato, la colchicina y la colestiramina causan mala absorción de lípidos y el último fármaco, además, causa esteatorrea. Otros fármacos que causan esteatorrea son el antibiótico oxacilina, el antiácido carbonato de calcio y el ácido paraaminosalicílico agente tuberculoso que inhibe los procesos de absorción en el íleon.¹⁴

El antibiótico kanamicina forma precipitados insolubles con los ácidos biliares deteriorando la absorción de ácidos grasos.

El uso de laxantes puede causar una pérdida excesiva de lípidos.

El gembrifibrozil y el clofibrato (secuestrantes de sales biliares) pueden causar disminución de grasas y de colesterol. La D-tiroxina disminuye el colesterol plasmático al incrementar el catabolismo hepático.

El orlistat disminuye la absorción de lípidos de la dieta por inhibición de la lipasa en el tracto gastrointestinal.⁴³

10.3.5. Aminoácidos

Estudios realizados por Elena Urdaneta, et al. (1998) en el departamento de fisiología de la Universidad de Navarra mostraron que el medio de transporte de leucina es inhibida por la fluoxetina (antidepresivo), afectando el estatus nutricional de pacientes bajo terapia de fluoxetina.³¹

Las hormonas esteroides influyen en el metabolismo de las proteínas en los tejidos del cuerpo. Algunas tienen efecto catabólico muy grande y causan rompimiento de tejido y otras son anabólicas.

Las hormonas tiroideas si se administran en cantidades excesivas pueden llevar a un balance de nitrógeno negativo.

Los antibióticos tales como penicilinas, aminoglicosidos y cloranfenicol pueden causar excreción urinaria de varios aminoácidos.³⁵

Los pacientes tratados con metildopa y alopurinol sufren de síndrome de mala absorción reversible que causa hipoalbuminemia. El dapsona puede causar hipoalbuminemia progresiva y fatal en pacientes con dermatitis herpetiformis posiblemente por incrementar el metabolismo intravascular.

Los esteroides gonadales influyen en los niveles de aminoácidos en plasma. La testosterona en hombres adultos incrementa significativamente la prolina, ácido glutámico y disminuye la tirosina. La progesterona en altas dosis reduce los niveles de varios aminoácidos particularmente alanina, arginina, ornitina, fenilalanina, treonina y valina. Al mismo tiempo hay un incremento en la cisteína, taurina y posiblemente tirosina urinaria. El efecto de la progesterona probablemente se deba al aumento de la utilización en el hígado de aminoácidos de proteínas exógenas y aminoácidos endógenos. Los estrógenos administrados en hombres disminuyen el ácido glutámico, la ornitina y la tirosina e incrementan la treonina. En mujeres los estrógenos pueden aumentar la treonina del plasma y disminuir la tirosina y ornitina.¹⁴

Los anticonceptivos orales influyen en el metabolismo de aminoácidos y producen una baja en la concentración total del plasma. Aunque los estrógenos y los anticonceptivos orales no influyen en el triptofano libre u total en el plasma, pueden causar un incremento en algunos de sus metabolitos.

Cambios en la unión del triptofano a proteínas del plasma por salicilatos, probenecida, indotametacina y alclofenac pueden causar una reducción en el triptófano total del plasma y un aumento en los aminoácidos libres.

El valproato causa hiperglicinemia, hiperglicinuria e hiperamonemia posiblemente debido a una inhibición del metabolismo de la glicina, aunque el metabolismo no está aún claro.

La hiperfenilalaninemia ocurre en el tratamiento con co-tromoxazole y la deficiencia de colina puede estar asociada con la nutrición parenteral total.

Un aumento en la excreción urinaria de aminoácidos puede seguir al daño renal tubular inducido por la tetraciclina. La aminoaciduria puede resultar de la administración de aspirina y cicloleucina.¹⁴

10.3.6. Vitaminas

El tratamiento prolongado con laxantes estimulantes puede reducir la absorción de vitaminas.²⁵

10.3.6.1. Tiamina

Los barbitúricos disminuyen la absorción intestinal de esta vitamina. Antiácidos como el hidróxido de aluminio afecta la biodisponibilidad de la tiamina ya que esta es inestable a un pH elevado.¹⁴

Los antiácidos e inhibidores de la bomba de H₂, disminuyen la absorción de tiamina, ya que incrementan el pH gástrico.⁴²

La demanda general por alimentación parenteral prolongada con carbohidratos, puede, además, ser causa de deficiencia de B₁.¹⁴

10.3.6.2. Riboflavina

Niveles bajos de riboflavina urinaria se han observado en mujeres africanas que toman anticonceptivos orales combinados. Las anomalías deben resultar del componente estrógeno, ya que no se han visto en pacientes que usan solo acetato de metroxiprogesterona.¹⁴

La imipramina puede inducir deficiencia de riboflavina³⁵.

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia tienen una deficiencia de esta vitamina. Los enfermos responden rápidamente a la administración de riboflavina (10 mg en dosis individuales 2 veces al día)¹⁴

10.3.6.3. Biotina

Los anticonvulsivos, primidona y carbamacepina, inhiben la absorción de la biotina en el intestino delgado.³⁸

El fenobarbital, la fenitoína, y la carbamacepina parecen aumentar la excreción urinaria de la biotina. El uso del anticonvulsivo, ácido valproico, se ha asociado a actividad disminuida de la biotinidasa en los niños. El tratamiento a largo plazo con fármacos como sulfas u otros antibióticos pueden disminuir la síntesis bacteriana de la biotina, potencialmente aumentando el requisito dietético de biotina.³⁸

10.3.6.4. Niacina

Los salicilatos, indometacina, corticosteroides y penicilinas alteran la excreción renal de niacina.

La isoniacida aumenta el metabolismo de piridoxina, bloqueando la conversión de triptófano a niacina, provocando su deficiencia ³⁵.

La deficiencia de niacina se presenta en pacientes tratados en quimioterapia contra el cáncer, pero esta desaparece con la administración de esta vitamina en dosis orales de 500 mg de niacinamida 3 veces al día.¹⁴

10.3.6.5. Piridoxina

La isoniacida utilizada en el tratamiento a largo plazo en el tratamiento de la tuberculosis forma un complejo con la piridoxina (hidrazona) e interfiere su metabolismo en varios puntos culminando en una deficiencia de la vitamina B₆ en algunos pacientes. Otros fármacos que actúan como antagonistas de esta vitamina son: hidralacina, L-dopa, penicilamina y los anticonceptivos orales aumentando los requerimientos de vitamina B₆.^{25,26,16,38,14,40}

La administración de anticonceptivos orales combinados con estrógenos y progestágenos puede llevar a disturbios en el

metabolismo de esta vitamina y una deficiencia en el 80 % de los casos, siendo el estrógeno el responsable de tal interacción.¹⁴

Los corticosteroides como la hidrocortisona y la prednisolona causan un aumento en la excreción de la vitamina B₆.³²

El cloranfenicol aumenta los requerimientos de piridoxina y puede causar neuropatía periférica.¹⁴

10.3.6.6. Cobalamina

Su deficiencia y bajos niveles en sangre pueden ocurrir secundariamente por el tratamiento con una gran variedad de fármacos.

Un gran número de fármacos reducen la absorción de la vitamina B₁₂, entre estos están los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y lansoprazol). Sin embargo, la deficiencia de la vitamina B₁₂ se observa generalmente hasta después de tres años de la terapia continua. Otra clase de fármacos que disminuyen la absorción de la vitamina B₁₂ del alimento son los inhibidores del ácido gástrico conocidos como antagonistas de los receptores H₂, usados a menudo para tratar la úlcera péptica. Los individuos que toman los fármacos que inhiben la secreción ácida gástrica deben considerar el tomar la vitamina B₁₂ en forma de un suplemento.^{33,38}

El tratamiento de soriasis con metotrexato puede disminuir la deficiencia de folato, encontrándose también concentraciones bajas de cobalamina posiblemente por mala absorción de esta última debido a la atrofia de la mucosa secundaria a la deficiencia de folato o como un efecto tóxico directo del metotrexato.¹⁴

La colchicina, cimetidina, colestiramina, colestipol y la neomicina producen una mala absorción de la vitamina B₁₂. La colchicina daña la absorción cuando se administra por varios días, pero la condición es reversible si se retira el fármaco. La colestiramina y la cimetidina lo

hacen mediante la inhibición del factor intrínseco y la neomicina por un mecanismo similar dañando la pared intestinal, inhibiendo la función del factor intrínseco.

Otro fármaco que disminuye la absorción de esta vitamina es el aminoasalicilato de sodio (PAS) el cual interfiere selectivamente en la absorción de esta vitamina, debido probablemente a la inhibición de algún sistema de enzimas dependientes del folato en la mucosa del intestino.¹⁴

Una baja concentración de esta vitamina se observa en pacientes diabéticos que toman metformin (agente hipoglucémico) el cual provoca una mala absorción en el 30 % de los pacientes en terapia a largo plazo. Una mala absorción similar se presenta con penformina, pero sin la misma reducción en los niveles de suero. Por otro lado se ha recomendado la evaluación de vitamina B₁₂ en suero anualmente en todos los pacientes con tratamientos prolongados con biguanida, ya que esta probablemente afecta su absorción por un mecanismo competitivo al igual que metildopa.¹⁴

Los fármacos anticonvulsivos fenobarbital, fenilhidantoína y fensuximida inhiben el transporte de esta vitamina. El cloranfenicol aumenta sus requerimientos al antagonizar su acción.¹⁴

10.3.6.7. Ácido fólico

Por similitud en su estructura química al ácido fólico algunos fármacos actúan como antagonistas de esta vitamina, inhibiendo la hidrofolato reductasa la cual convierte el folato y el dihidrofolato a tetrahidrofolato activo y sus derivados. Fármacos con esta acción incluyen el metotrexato, triamterene (diurético), pentamidina, isetionato y pirimetamina (antimalario).¹⁴

El ácido fólico interacciona con fármacos como la sulfasalacina y trimetoprim, los cuales inhiben la enzima dihidrofolato reductasa. Los agentes antiinflamatorios disminuyen la absorción folato.¹⁶

La sulfasalazina afecta la absorción del ácido fólico. La deficiencia de esta vitamina es común en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino de moderada a severa y la absorción del ácido fólico parece, además, disminuir por este agente inflamatorio que tiende a afectar el íleon, el sitio donde la vitamina B₁₂ se absorbe totalmente. En general las sulfas reducen la síntesis intestinal, la absorción y los niveles séricos de folatos, además, antagonizan la respuesta a la administración de folatos y por lo tanto afectan sus requerimientos.¹⁴

Se ha sugerido que los cambios de pH en el intestino que surgen con la ingestión de fenilhidantoína pueden ser la causa de una menor captación del ácido fólico por una inhibición directa del transporte de folato en la mucosa intestinal o por inhibición de la actividad de la conjugasa del ácido fólico.¹⁶

Los anticonvulsivos (fenitoina, primidona y fenobarbital) afectan la absorción de esta vitamina, bajando los niveles de folato en el suero, glóbulos rojos y fluido cerebrospinal, produciendo una anemia megaloblástica.^{14, 32, 34}

Los anticonceptivos orales bajan las concentraciones de folato en suero y glóbulos rojos, debido a su mala absorción.^{14, 32}

Durante la administración de metildopa y colestiramina bajan los niveles de folato debido a una mala absorción por la formación de complejos entre los fármacos y los precursores de folato en el intestino.¹⁴

Algunos antiinflamatorios no esteroideos (aspirina o ibuprofen) utilizados en el tratamiento de la artritis severa puede intervenir en el metabolismo del folato.³⁸

Varios fármacos han mostrado tener actividad antifolato entre ellos se encuentran el metotrexato, trimetoprim, pirimetanina, triamtereno y

sulfazalacina. Algunos estudios han asociado el decremento de fólato con largos periodos administrados de fármacos como fenotoina, fenobarbital y primidona los cuales inhiben la absorción de fólato en el intestino.³⁸

El cloranfenicol antagoniza la acción de los folatos.

El uso de antiácidos que contienen aluminio y magnesio puede disminuir el folato, formando fosfatos de magnesio y aluminio.⁴²

10.3.6.8. Ácido Ascorbico

Las tetraciclinas pueden producir depleción de la vitamina C y los salicilatos disminución de su captación.^{25, 14}

Los anticonceptivos orales reducen las concentraciones en plasma de esta vitamina, siendo el responsable el componente estrógeno.³⁸

Los salicilatos aumentan la pérdida de vitamina C y compiten con el fólato y la vitamina K ³². La aspirina aumenta la excreción urinaria de la vitamina C, ¹⁴ lo mismo sucede con los barbitúricos y la indometacina debido probablemente a una baja en la captación de los tejidos.¹⁴

10.3.6.9. Vitamina A

La vitamina A puede tener interacciones con ciertos fármacos como la colestiramina el cual se fija a las sales biliares y la neomicina ya que esta daña la pared intestinal; inhibiendo la lipasa pancreática.²⁶

Niveles altos de glucocorticoides antagonizan la vitamina A de tejidos por varios mecanismos incluyendo que se favorezca su excreción.¹⁴

La elevación asintomática de las concentraciones de vitamina A en el cuerpo se han reportado en pacientes que toman anticonceptivos orales combinados. Esto debido a una elevación en el nivel de la proteína unida al retinol, inducida por el componente estrógeno. No cambian los niveles de la vitamina A libre, pero la reserva hepática

disminuye y esto puede ser relevante en el desarrollo de hepatomas después de la terapia con estos fármacos.¹⁴

10.3.6.10. Vitamina E

Una disminución significativa en de los niveles en suero de esta vitamina se han reportado en niños con hipercolesterolemia familiar tratados con colestiramina por 1 a 2 y medio años.¹⁴

Los anticonceptivos orales aumentan los niveles séricos de esta vitamina.¹⁴

Los fármacos anticonvulsivos tales como fenobarbital, fenitoina, o carbamacepina pueden disminuir niveles del plasma de la vitamina E.³⁸

10.3.6.11. Vitamina D

La absorción de la vitamina D es alterada cuando se administran laxantes, barbitúricos y colestiramina ya que este último fármaco se fija a las sales biliares³⁸. Otros fármacos que afectan a esta vitamina son los corticosteroides y el fenobarbital ya que estos aumentan su catabolismo.³⁵

Se han demostrado que los anticonvulsivos como la fenilhidantoína, fenobarbital y pirimidona inducen deficiencias bioquímicas o clínicas del ácido fólico, biotina y vitamina D.¹⁶

Algunos antibióticos de amplio espectro inhiben el crecimiento de bacterias en la porción inferior del intestino delgado y en el colon, en consecuencia se deteriora la síntesis de vitaminas por la flora¹⁴

Los fármacos anticonvulsivos feneturida, primidona, fenitoina y fenobarbitona interfieren en el metabolismo de esta vitamina, por que causan una inducción de enzimas microsomales hepáticas. El metotrexato inhibe la 25 hidroxilación de la vitamina D.^{14, 38}

Los fármacos inmunosupresores producen alteración en el metabolismo de la vitamina D y el calcio.⁴³

10.3.6.12. Vitamina K

El efecto de los anticoagulantes orales (acenocumarol, warfina) puede presentar oscilaciones por un antagonismo entre estos según el contenido de la dieta en alimentos ricos en vitamina K, como los vegetales de hoja verde, la coliflor y el hígado. Por esto es importante que los pacientes mantengan una dieta equilibrada, sin ingestas bruscas de este tipo de alimentos.^{25, 26}

Algunos antibióticos disminuyen la síntesis de la vitamina K por las bacterias encontradas normalmente en nuestros intestinos, ya que a vitamina K es producida por las bacterias en los intestinos.^{33, 34,35}

Los salicilatos aumentan la pérdida de vitamina C y antagonizan la acción de la vitamina K.¹⁴

10.3.7. Minerales

10.3.7.1. Sodio

La aminogluterimina se ha usado para controlar pacientes con síndrome de cushing, reduce la secreción de cortisol y aldosterona por el adrenal y tal reducción puede provocar una desproporción de electrolitos con deficiencia de sodio.¹⁴

La terapia con diuréticos en insuficiencia cardiaca congestiva y cirrosis hepática, particularmente si se combina con una dieta baja en sal e ingestión normal de agua, frecuentemente provoca hiponatremia dilucional crónica con edema persistente. Esto se presenta en el tratamiento con captopril, debido posiblemente a una disminución en angiotensina II y secreción de aldosterona.¹⁴

Se ha reportado hipernatremia después de la infusión de sulfato de sodio y el uso de tabletas de citrato de sodio para tratar el vómito y otros problemas alimenticios en la infancia.

Los corticoides adrenales tienen la propiedad de retener sodio particularmente la aldosterona, desoxicorticosterona, fludrocortisona y cortisona. Los agentes más nuevos prednisolona, dexametasona, betametasona y triamcilonona son menos potentes en este aspecto. Lo anterior puede deberse a una producción incrementada de kaliceína por el riñón.

Los esteroides gonadales (testosterona, estrógenos, progesterona) incluyendo aquellos anticonceptivos orales, influyen en el metabolismo del sodio. La testosterona en altas dosis puede causar retención de sodio y agua en hombres y mujeres. Inicialmente hay diuresis de sodio, la cual es seguida por la retención. No está aun claro si la terapia a largo plazo de progesterona causa diuresis de sodio o retención. Se ha observado un aumento en la actividad de renina en plasma y en el ritmo de secreción de aldosterona. Este segundo efecto puede deberse a natriuresis y depleción de sodio.

La prolactina tiene una poderosa influencia en el balance de sodio y agua, ya que su administración conduce a una reducción en la excreción renal de agua, sodio, potasio y a un aumento en plasma de la concentración sodio.

La indometacina causa retención de sodio por disminuir la actividad de la prostaglandina sintetasa renal y la excreción urinaria de sodio. Se observa una disminución en los niveles de aldosterona y actividad de la renina en el plasma.

La fenilbutazona y oxifenilbutazona causan un grado de retención de sodio y agua que puede provocar ganancia de peso y edema en el 30 % de los casos.

El regaliz y sus derivados (carbenolixona de sodio) usados en el tratamiento de la úlcera péptica producen retención de sodio y agua

a causa de un aumento de la acción de aldosterona sobre el túbulo renal.

La diaxozida un derivado de la tiazida usado en el tratamiento de la hipertensión e hipoglucemia, causa retención marcada de sodio y agua en ambos pacientes: hipertensos y normotensos. Sus efectos sobre el metabolismo del sodio y el agua son los opuestos a los efectos de sus congéneres diuréticos y antagonizan las acciones renales de las tiazidas.

Los diuréticos orales (tiazidas espironolactona, furosemida y ácido atacrínico) reducen la eliminación de agua libre cuando se administran a sujetos normales durante diuresis de agua. Su mecanismo de acción en diabetes insípida cranial y nefrogénica no está completamente entendida pero es probable que se deba a la producción de sodio reducida con concentración resultante del volumen de líquido extracelular. Esto lleva a un aumento en la reabsorción de sodio y agua del túbulo renal proximal, resultando en volumen más pequeño de fluido liberado al túbulo distal, causando así una reducción en el flujo de orina. Los pacientes con tiazidas por lo tanto tienen poca capacidad para excretar agua a causa de la inhibición de la reabsorción de sodio en el segmento de la nefrona y la ingestión excesiva de agua en estas sustancias puede llevar a hiponatremia severa.¹⁴

Algunos fármacos orales hipoglicémicos (clorpropamida, tolbutamida, biguanidas) tienen una acción antidiurética en la diabetes insípida, debido probablemente a una potenciación del efecto de ADH (hormona antidiurética)¹⁴.

En pacientes con leucemia aguda tratados con vincristina, se presenta como asociado con hiponatremia, posiblemente debido a la inapropiada secreción de ADH, ya que en este síndrome existe retención de agua, expansión del fluido del cuerpo con inhibición de la secreción de aldosterona y una secreción inapropiada de sodio¹⁴.

La colchicina aumenta la excreción fecal de sodio y la neomicina disminuye su absorción intestinal.¹⁴

10.3.7.2. Potasio

Los glucosidos cardiacos (digitalis y compuestos relacionados) en grandes dosis interfieren con el transporte activo de sodio y potasio y pueden promover reducción intracelular de potasio.¹⁴

Las hormonas insulina y glucagón promueven el traslado de potasio al compartimiento intracelular y puede presentarse hipocalemia severa, aún letal en pacientes diabéticos con cetoacidosis, en quienes esta ya disminuida.¹⁴

La adrenalina y el salbutamol dados intravenosamente pueden bajar el potasio del plasma debido posiblemente a un aumento en la insulina del plasma o como resultado de un efecto directo en el transporte del potasio en el músculo.¹⁴

Puede presentarse hipokalemia en forma secundaria al daño renal tubular inducido por varios fármacos a causa de las perdidas de potasio resultantes. Entre estos fármacos se encuentran estreptomina, kanamicina, bacitracina, polimixinas, neomicina, tetraciclinas, anfotericina, salicilatos, sulfonamidas, mercaptopurinas, lisol y ácido maleico.¹⁴

Durante la terapia captopril se ha presentado hiperkalemia severa asociada con insuficiencia renal irreversible.¹⁴

Algunos pacientes con glomerulonefritis crónica desarrollan un incremento en el potasio del suero cuando se les administra indometacina, posiblemente, como resultado de cambios en el flujo de la sangre intrarrenal llevando a una disminución en la renina liberada e hipoaldosteronismo secundario o como un efecto directo en la síntesis de prostaglandinas.¹⁴

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Aspirina, ibuprofen, fenoprofen, naproxen, tolmetina, ácido mefenámico y piroxicam) pueden provocar hipokalemia ya que inhiben la ciclooxigenasa. Se ha reconocido que las prostaglandinas renales actúan como moduladores de la función celular yuxtaglomerular humana, por lo tanto las prostaglandinas son necesarias para la síntesis de renina.¹⁴ Los corticoesteroides tales como la prednisolona e hidrocortisona aumentan la excreción de potasio.³²

Los beta bloqueadores adrenérgicos (propranolol, metoprolol, acebutolol, nasolol, pindolol, timolol, labetalol y atenolol) producen un aumento de los niveles de potasio en el plasma de 0.2 a 0.5 mEq por litro. En la mayoría de los casos la hipokalemia se corrige descontinuada la terapia.¹⁴

10.3.7.3. Calcio

Los glucocorticoides son útiles como agentes terapéuticos contra muy diversos cuadros clínicos por sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y citotóxicas, pero su uso conlleva muchos efectos adversos que limitan su utilidad clínica; entre ellos la aparición de la osteoporosis que surge en la mitad de las personas que necesitan consumir glucocorticoides durante mucho tiempo. La absorción del calcio es disminuida y la excreción de este mineral aumenta al cabo de 8 o 10 días de iniciado el tratamiento.¹⁶

Los estrógenos tienen una acción hipocalcémica en la mujer postmenopáusica en las cuales los niveles de calcio en suero y en orina tienden a ser ligeramente elevados. Este efecto se ha usado para tratar la hipocalcemia del hipertiroidismo primario.¹⁴

Se puede presentar hipocalcemia durante el tratamiento de la leucemia aguda con quimioterapia (especialmente usando adrimicina y citarabina)¹⁴

El ibuprofen puede causar reducción de calcio ionizado en pacientes con artritis reumatoide.¹⁴

El ion citrato transfundido rápidamente en grandes cantidades de sangre anticoagulada con solución de dextrosa citrato puede causar hipocalcemia.¹⁴

La isoniacida puede inducir deficiencias en calcio debido a la conversión reducida de vitamina D por el hígado provocando una mala absorción del calcio.³⁵

Se han reportado hipocalcemia después del tratamiento de metil dopa debido a una inducción del síndrome de mala absorción reversible.¹⁴

La ingestión prolongada y excesiva de calcio puede causar una alta concentración del calcio en plasma, particularmente si es tomado como leche y esto se acompaña por administración concomitante de un antiácido para el tratamiento de úlcera péptica.¹⁴

La vitamina D si se ingiere en dosis excesivas puede llevar por su acción en el hueso, intestino y riñón a hipercalcemia, con el riesgo concomitante de cambio mental, insuficiencia renal y calcificación metastática.¹⁴

Los diuréticos de tiazida tales como clorotiazida, hidroclorotiazida y bendrofluazida pueden causar hipocalciuria probablemente porque aumenta la absorción renal tubular.¹⁴

La somatostatina disminuye la excreción urinaria de calcio a la tercera parte, el mecanismo es incierto porque no se relaciona con algún cambio en la excreción urinaria de AMPc y por lo tanto probablemente no se debe a un cambio en la secreción de la hormona paratiroidea.¹⁴

La digoxina puede provocar excreción urinaria creciente de calcio, magnesio y zinc.³⁵

Algunos fármacos pueden llegar a intensificar la excreción de un nutrimento al interferir en su resorción por los riñones. Los diuréticos

administrados como la furosemida, ácido etacrínico y triamtereno pueden producir hipercalcemia al disminuir la resorción de calcio, en grado tal, que la furosemida se utiliza como fármaco temporal para controlar los síntomas de hipercalcemia.^{25, 35}

La colchicina y neomicina producen una malabsorción de Ca, Fe, K, Na.²⁵

Puede presentarse raquitismo y osteomalacia en un 15 % de pacientes epilépticos tratados con anticonvulsivos a largo plazo, puede existir hipocalcemia y elevación de fosfatasa alcalina en suero originada en hueso e hígado. La hipocalcemia depende de la cantidad de anticonvulsivo tomado y la terapia con fármacos múltiples. Algunos fármacos afectan más que otros el metabolismo como la feneturida y primidona. La fenitoína y fenobarbitona son menos potentes respecto a las anteriores. Parece que el efecto de los anticonvulsivos es inducir las enzimas microsomales hepáticas y ocasionar un grado de deficiencia de vitamina D por causar un aumento en la interrupción de la vitamina a los metabolitos inactivos.¹⁴

La osteomalacia se reporta en asociación con la administración a largo plazo del hipnótico glutemidina, por medio de una inducción pronunciada de enzimas microsomales hepáticas y una disminución en plasma de la vida media de la vitamina D, lo cual indica un mecanismo de acción similar al de los anticonvulsivos.¹⁴

Los antiácidos pueden cambiar el entorno gastrointestinal al modificar el pH del estómago y quelar minerales para evitar su absorción. El incremento de pH gástrico a un estado más alcalino disminuye la absorción de calcio, magnesio y zinc.¹⁶

10.3.7.4. Fósforo

La penicilamina un agente quelante de metales, además de causar anorexia, produce mala absorción de cobre, hierro, fosfato, sodio y zinc, lo cual puede ocasionar hipogeusia y disgeusia, por lo que se recomienda recibir suplementos.^{25, 16}

El hidróxido de aluminio contenido en algunos antiácidos puede unirse al fósforo contenido en alimentos. Esto puede evitar que el fósforo sea absorbido y que sea utilizado por los huesos. En un cierto plazo esto podía dar lugar al agotamiento del fósforo. Causando una debilidad del músculo y los casos severos pueden causar osteomalacia y dolor severo al caminar.^{34, 14}

Las tetraciclinas y el difosfonato, empleado en la terapia de la enfermedad de Paget, pueden causar hiperfosforemia. Se han descrita también casos de hiperfosforemia secundaria tras la administración de citostáticos en pacientes afectados de linfoma de Burkitt.¹⁴

Las infusiones de insulina y adrenalina producen hipofosforemia por paso del fósforo al interior de las células, otros fármacos que producen descenso del fósforo sérico son los estrógenos, andrógenos, ACTH y corticosteroides.¹⁴

10.3.7.5. Cobre

La penicilamina, antagonista del metal pesado es usado para reducir la cantidad de cobre presente en el cuerpo en la enfermedad de Wilson (degeneración hepatocelular).¹⁶ Se han observado elevación del cobre en mujeres que toman anticonceptivos orales y se asocia con un aumento en la concentración de ceruloplasmina debido a un incremento de la síntesis hepática de la proteína de transporte. También los barbitúricos aumentan los niveles séricos de cobre.¹⁴

Los antiácidos consumidos en altas dosis y por largos periodos pueden provocar deficiencia de cobre ya que disminuye su biodisponibilidad. La penicilina favorece la excreción renal de cobre.¹⁴

10.3.7.6. Cinc

Los corticosteroides aumentan la excreción urinaria y disminuyen los niveles séricos de zinc.³²

La tetraciclina (quelante de cationes divalentes) inhibe la absorción intestinal del cinc. El uso de anticonceptivos orales provoca una disminución en los valores plasmáticos de zinc y la penicilina favorece la excreción renal de este último.¹⁴

Los diuréticos incrementan la excreción renal de potasio, magnesio y cinc y su empleo por largo tiempo puede ocasionar disminución de tales elementos.¹⁶

Los antiácidos pueden cambiar el entorno gastrointestinal al modificar el pH del estómago y quelar minerales para evitar su absorción. El incremento de pH gástrico a un estado más alcalino disminuye la absorción de calcio, magnesio y cinc.¹⁶

10.3.7.7. Magnesio

Se han reportado una posible malabsorción de magnesio con metildopa. La terapia con diuréticos (particularmente si es prolongada) con mercuriales, cloruro de amonio y benzotiadiazinas (clorotiazidas e hidroclorotiazida) provocan anomalías incluyendo disminución intracelular.^{14, 37}

Se ha observado hipomagnesemia durante la terapia con anticonvulsivos.¹⁴

La ciclosporina (agente inmunosupresor) tiene efectos significantes en el metabolismo y disposición de nutrientes. Este fármaco causa hipercalcemia e hipomagnesemia, aunque el mecanismo exacto es

confuso, la interferencia con la excreción renal de estos dos electrolitos es probablemente causada porque este es un agente nefrotóxico.⁸

La hipermagnesemia puede ser secundaria a la administración de sulfato de magnesio como laxante si se presenta deshidratación o como resultado de la ingestión prolongada de antiácidos que contengan magnesio.¹⁴

Las tetraciclinas inhiben la absorción intestinal de magnesio. La gentamicina aumenta las pérdidas urinarias de magnesio y puede producir hipomagnesemia.¹⁴

10.3.7.8. Hierro

Los antiácidos, atropina y neomicina disminuyen la absorción intestinal del hierro, las tetraciclinas inhiben su absorción y el cloranfenicol aumenta su nivel sérico.¹⁴

La colestiramina, gemfibrozil y clofibrato (secuestrantes de sales biliares) pueden causar disminución de hierro, así como la administración crónica de penicilamina (antiartrítico) y aspirina.¹⁴

Los fármacos que disminuyen la acidez del estómago, tal como antiácidos, antagonistas del receptor de la histamina (H₂) (cimetidina, ranitidina), y los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), pueden deteriorar la absorción del hierro.³⁸

10.3.8. Resumen de interacciones fármaco-nutrimiento

TABLA 8. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS FÁRMACO-NUTRIMENTO

GRUPO FARMACOLÓGICO	NUTRIMENTO	EFEECTO
ANALGESICOS NO NARCOTICOS		
Acido etidronico	Minerales	Hipercalciuria
	Vitaminas	Interviene en el metabolismo del folato.
Ácido mefenamico	Minerales	Hipocalemia
Alclofenac	Aminoácidos	Reduce el triptófano total en plasma
Aspirina	Vitaminas	Aumenta la excreción urinaria de vitamina C.
Aspirina	Minerales	Disminuye la absorción de hierro
Aspirina	Minerales	Hipocalemia
Colchicina	Minerales	Mala absorción de Ca, Fe, K, Na
Fenoprofen	Minerales	Hipocalemia
Ibuprofen	Vitaminas	Interviene en el metabolismo del folato.
Ibuprofen	Minerales	Reduce el calcio ionizado
Naproxen	Minerales	Hipocalemia
Piroxicam	Minerales	Hipocalemia
Salicilatos	Vitaminas	Alteran la excreción renal de niacina.
Salicilatos	Vitaminas	Compiten con el folato y vitamina K.
Salicilatos	Aminoácidos	Reduce el triptófano total en plasma.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANALGESICOS NO NARCOTICOS		
Salicilatos	Minerales	Hipocalcemia secundaria al daño renal inducido
Tolmetina	Minerales	Hipocalcemia
ANTIACIDOS	Minerales	Disminuye la absorción intestinal de hierro
	Minerales	Disminuye la absorción de calcio, cobre, magnesio y zinc.
Hidróxidos de aluminio	Vitaminas	Afecta la biodisponibilidad de tiamina
Hidróxido de aluminio	Minerales	Inhibe la absorción de fósforo al formar quelatos
Carbonato de calcio	Lípidos	Puede causar esterotorrea
ANTIARTRITICOS		
Penicilamina	vitaminas	Aumenta los requerimientos de la vitamina B ₆
Penicilamina	Minerales	Produce mala absorción de cobre, hierro, fosfato, sodio y zinc.
ANTIARTRITICOS		
Penicilamina	vitaminas	Aumenta los requerimientos de la vitamina B ₆
Penicilamina	Minerales	Produce mala absorción de cobre, hierro, fosfato, sodio y zinc.
ANTIBIÓTICOS	Vitaminas	Pueden disminuir la síntesis bacteriana de biotina.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANTIBIOTICOS		
Aminoglucosidos	Aminoácidos	Puede causar excreción urinaria de varios aminoácidos.
Aminoasalicilato de sodio	Vitaminas	Disminuye la absorción de la vitamina B ₁₂ .
Anfotericina	Minerales	Hipocalcemia secundaria al daño renal inducido
Bacitracina	Minerales	Hipocalcemia secundaria al daño renal inducido
Cloramfenicol	Vitaminas	Aumenta los requerimientos de la vitamina B ₆ y B ₁₂
Cloramfenicol	Vitaminas	Antagoniza la acción de los folatos.
Cloramfenicol	Aminoácidos	Puede causar excreción urinaria de varios aminoácidos.
Estreptomina	Minerales	Hipocalcemia secundaria al daño renal inducido
Gentamicina	Minerales	Aumenta la excreción urinaria de magnesio
Kanamicina	Minerales	Hipocalcemia secundaria al daño renal inducido
Kanamicina	Lípidos	Deteriora la absorción de ácidos grasos
Neomicina	Lípidos	Inhibe la absorción de lípidos
Neomicina	Vitaminas	Disminuye la absorción de la vitamina B ₁₂
Neomicina	Minerales	Mala absorción de Ca, Fe, K, Na.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANTIBIOTICOS		
Neomicina	Carbohidratos	Puede producir intolerancia a la lactosa
Neomicina	Minerales	Disminuye la absorción intestinal de hierro
Neomicina	Minerales	Hipocalcemia secundaria al daño renal inducido
Oxacilina	Lípidos	Puede causar esterotorrea
Penicilina	Vitaminas	Altera la excreción renal de niacina
Penicilina	Aminoácidos	Puede causar excreción urinaria de varios aminoácidos.
Penicilina	Minerales	Favorece la excreción renal de zinc
Polimixinas	Minerales	Hipocalcemia secundaria al daño renal inducido
Sulfonamidas	Minerales	Hipocalcemia secundaria al daño renal inducido
Tetraciclina	Lípidos	Disminuye la absorción de lípidos
Tetraciclina	Vitaminas	Produce disminución de la vitamina C.
Tetraciclina	Aminoácidos	Induce a un aumento en la excreción urinaria de aminoácidos debido al daño renal tubular.
Tetraciclina	Minerales	Hiperfosforemia

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANTIBIOTICOS		
Tetraciclina	Minerales	Inhibe la absorción intestinal de zinc y magnesio
Tetraciclina	Minerales	Hipocalemia secundaria al daño renal inducido
Trimetoprim	Vitaminas	Es antagonista del ácido fólico.
ANTICOLINERGICOS		
Atropina	Minerales	Disminuye la absorción intestinal de hierro
ANTIDEPRESIVO		
Imipramina	Vitaminas	Puede inducir deficiencias de riboflavina.
Fluoxetina	Aminoácidos	Inhibe el transporte de leucina
ANTIISTAMINICOS	Vitaminas	Disminuyen la absorción de la vitamina B ₁₂
Cimetidina	Vitaminas	Disminuye la absorción de la vitamina B ₁₂ .
	Minerales	Disminuye la absorción de hierro
Ranitidina	Minerales	Disminuye la absorción de hierro
ANTIHIPERTENSIVO		
Acebutolol	Minerales	Aumenta en plasma los niveles de potasio
Atenolol	Minerales	Aumenta en plasma los niveles de potasio
Dióxido	Minerales	Retención de sodio
Dióxido	Carbohidratos	Produce hiperglucemia por inhibición de la insulina

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANTIHIPERTENSIVO		
Hidralacina	Vitaminas	Aumenta los requerimientos de la vitamina B ₆
Labetalol	Minerales	Aumenta en plasma los niveles de potasio
Metildopa	Vitaminas	Disminuye la absorción de la vitamina B ₁₂ .
Metildopa		Disminuye la absorción del ácido fólico
Metildopa	Minerales	Mala absorción de magnesio
Metildopa	Aminoácidos	Produce síndrome de mala absorción reversible
Mercaptopurinas	Minerales	Hipocalemia secundaria al daño renal inducido
Nasolol	Minerales	Aumenta en plasma los niveles de potasio
Pindolol	Minerales	Aumenta en plasma los niveles de potasio
Timolol	Minerales	Aumenta en plasma los niveles de potasio
ANTIINFLAMATORIOS		
Fenilbutazona	Minerales	Retención de sodio
Oxifenilbutazona	Minerales	Retención de sodio
ANTIPARASITARIO		
Paromomicina	Lípidos	Disminuye la absorción y el transporte linfático de lípidos
Pentamidina	Vitaminas	Es antagonista del ácido fólico.
Pirimetamina	Vitaminas	Es antagonista del ácido fólico.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
ANTITUBERCULOSO		
Acidos paraaamonisalicílico	Lípidos	Puede causar esteratorrea
Isoniacida	Vitaminas	Aumenta el metabolismo de la piridoxina.
Isoniacida	Minerales	Mala absorción de calcio
BRONCODILATADOR		
Salbutamol	Minerales	Disminuye el potasio en plasma
CARDIOTONICO		
Digoxina	Minerales	Aumenta la excreción de calcio, magnesio y zinc.
Glucosidos cardiacos	Minerales	Reducción intracelular de potasio
CITOSTATICOS		
Aminogluterimida	Minerales	Deficiencia de sodio
CORTICOSTEROIDES	Vitaminas	Alteran la excreción renal de la niacina.
	Vitaminas	Alteran la absorción de vitamina D
Aldosterona	Minerales	Retención de sodio
Aldosterona		
Aldosterona	Minerales	Aumentan la excreción de zinc
Betametasona	Minerales	Retención de sodio
Betamerasona	Carbohidratos	Produce alteración a la tolerancia de glucosa
Cortisona	Carbohidratos	Produce alteración a la tolerancia de glucosa
Cortisona	Minerales	Retención de sodio
Desoxicorticosterona	Minerales	Retención de sodio
Dexametasona	Minerales	Retención de sodio

GRUPO	NUTRIENTE	EFEECTO
FARMACOLOGICO		
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona	Carbohidratos	Produce alteración a la tolerancia de glucosa
Fludrocortisona	Minerales	Retención de sodio
Glucocorticoides	Vitaminas	Antagoniza la a la vitamina A.
Glucocorticoides	Minerales	Disminuye la absorción de calcio y aumenta la excreción de este.
Prednisolona	Vitaminas	Aumenta la excreción de la vitamina B ₆
Prednisolona	Minerales	Aumenta la excreción de potasio
Prednisolona	Minerales	Retención de sodio
Triamcilona	Minerales	Retención de sodio
DIURETICOS		
Acidos atacrítico	Minerales	Aumenta la reabsorción de sodio
Clorotiazida	Minerales	Hipocalciuria
Clortalido	Carbohidratos	Puede inducir diabetes o intolerancia a la glucosa
Espiro lactona	Minerales	Aumenta la reabsorción de sodio
Furosamida	Minerales	Aumenta la reabsorción de sodio
Furosamida	Minerales	Hiper calciuria
Hidroclorotiazida	Minerales	Hipocalciuria
Triamterene	Vitaminas	Es antagonista del ácido fólico
Triamterene	Minerales	Hiper calciuria
Tiazidas	Carbohidratos	Puede inducir diabetes o intolerancia a la glucosa.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFECTO
HIPOGLUCEMIANTES		
Acarbosa	Carbohidratos	Produce retraso en la absorción de glucosa.
Biguanida	Vitaminas	Disminuye la absorción de la vitamina B ₁₂ .
Indotamecina	Aminoácidos	Reduce el triptófano total en plasma
Mentformin	Vitaminas	Disminuye la absorción de la vitamina B ₁₂ .
HIPOCOLESTEROLEMIANTE		
Colestipol	Vitaminas	Disminuye la absorción de la vitamina B ₁₂ .
Colestiramina	Lípidos	Produce mala absorción de lípidos y esteatorrea.
Colestiramina	Vitaminas	Disminuye la absorción de la vitamina B ₁₂ .
Colestiramina	Vitaminas	Altera la absorción de vitamina D
Colestiramina	Vitaminas	Disminuye la absorción del ácido fólico
Colestiramina	Vitaminas	Produce disminución de los niveles en suero de vitamina E.
Colestiramina	Minerales	Produce una disminución de hierro
Clofibrato	Lípidos	Produce disminución de la concentración plásmatica de colesterol

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
HIPOCOLESTEROLEMIANTE		
Clofibrato	Minerales	Produce una disminución de hierro
Gembrifibrozil	Lípidos	Produce disminución de la concentración plásmatica de colesterol
Gemfibrozil	Minerales	Produce una disminución de hierro
HIPOURICEMIANTES		
Alopurinol	Aminoácidos	Produce síndrome de mala absorción reversible
Probenecida	Aminoácidos	Reduce el triptófano total en plasma
HORMONAS		
Adrenalina	Minerales	Disminuye el potasio en plasma
Adrenalina	Minerales	Hiperfosforemia
anticonceptivos orales	Minerales	Aumentan los niveles séricos de cobre
Insulina	Minerales	Hipocalcemia
Insulina	Minerales	Hiperfosforemia
Insulina	Minerales	Disminuye los niveles plasmaticos de zinc
Estrógenos	Minerales	Hipocalcemia
Progesterona	aminoácidos	Reduce los niveles de alanina, arginina, ornitina, fenilalanina treolina y valina. Se aumentan los niveles de cisteina y taurina.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
HORMOMAS		
Prolactina	Minerales	Reducción de la excreción de sodio y potasio
Somatostatina	Minerales	Disminuye la excreción urinaria de calcio
Testosterona	Minerales	Altas dosis producen retención de sodio
Testosterona	Aminoácidos	En hombres adultos se incrementa significativamente la prolina, ácido glutámico y disminuye la tirosina.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTÓNES		
Lansoprazol	Minerales	Reduce la absorción de la vitamina B ₁₂
Lansoprazol	Minerales	Disminuye la absorción de hierro
Omeprazol	Minerales	Reduce la absorción de la vitamina B ₁₂
Omeprazol	Minerales	Disminuye la absorción de hierro
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	Minerales	Hipomagnesemia
LAXANTES		
	Lípidos	Pueden causar pérdida excesiva de lípidos
	vitaminas	Altera la absorción de vitamina D
TRANQUILIZANTES		
Barbitúricos	Vitaminas	Disminuyen la absorción intestinal de la tiamina

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
TRANQUILIZANTES		
Barbitúricos	Vitaminas	Aumentan la excreción urinaria de vitamina C
Barbitúricos	Vitaminas	Altera la absorción de vitamina D
Barbitúricos	Minerales	Aumentan los niveles séricos de cobre
NEUROLEPTICO		
Acido valproico	vitaminas	Disminuye la actividad de la biotinidasa en niños.
Acido valproico	Aminoácidos	Causa hiperglicinemia, hiperglicinuria e hiperamonemia
Carbamacepina	Vitaminas	Inhibe la absorción de biotina en el intestino. También aumenta la excreción urinaria de biotina
Clopromacina	Nutrición enteral	Disminuye los niveles en plasma de la vitamina E.
Feneturida	Vitaminas	Induce deficiencias bioquímicas de la vitamina D
Feneturida	Minerales	Hipocalcemia
Fenitoina	Minerales	Hipocalcemia
Fenitoina	Vitaminas	Aumenta la excreción urinarias de biotina.
Fenitoina	Vitaminas	Induce deficiencias bioquímicas de la vitamina D
Fenitoina	Vitaminas	Disminuye la absorción del ácido fólico.
Fenitoina	Vitaminas	Disminuye los niveles en plasma de la vitamina E.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
NEUROLEPTICO		
Fenilhidantoína	Vitaminas	Inhibe el transporte de la vitamina B ₁₂
Fensuximida	Vitaminas	Inhibe el transporte de la vitamina B ₁₂
Fensuximida	Vitaminas	Produce una menor captación de del ácido fólico.
Fensuximida	Vitaminas	Induce deficiencias bioquímicas de la vitamina D y biotina.
Fentobarbital	Vitaminas	Aumenta la excreción urinaria de biotina
Fentobarbital	Vitaminas	Disminuye la absorción del ácido fólico
Fentobarbital	Vitaminas	Disminuye los niveles en plasma de la vitamina E.
Fentobarbital	Vitaminas	Induce deficiencias bioquímicas de la vitamina D y biotina.
Fentobarbital	Vitaminas	Inhibe el transporte de la vitamina B ₁₂ .
Fenobarbitona	Minerales	Hipocalcemia
Primidona	Vitaminas	Inhibe la absorción de biotina en el intestino
Primidona	Minerales	Hipocalcemia
Pirimidona	Vitaminas	Disminuye la absorción del ácido fólico
Pirimidona	Vitaminas	Induce deficiencias bioquímicas de la vitamina D y biotina.

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
SIMPATICOMIMETICO		
L-dopa	Vitaminas	Aumenta los requerimientos de la vitamina B ₆
MISCELANEO		
Acido maleico	Minerales	Hipocalcemia secundaria al daño renal inducido
Bendrofluazida	Minerales	Hipocalciuria
Bronfeniramina	Nutricion enteral	Forma un material gelatinoso
Carbenolixona de sodio	Minerales	Retención de sodio
Citrato de sodio	Minerales	Hipernatremia
Difosfanato	Minerales	Hiperfosforemia
Doxepina	Nutricion enteral	Forma agrupados de partículas muy espesas y grandes.
Elixir de vitamina B	Nutricion enteral	Forma agrupados de partículas muy espesas y grandes.
Fosfosoda	Nutricion enteral	Forma un material gelatinoso
Guafenesina	Nutricion enteral	Forma agrupados de partículas muy espesas y grandes.
Glubionato de calcio	Nutricion enteral	Forma un material gelatinoso
Glutemidina	Minerales	Hipocalcemia
Isotionato	Vitaminas	Es antagonista del ácido fólico.
KCl	Nutricion enteral	Forma un material gelatinoso
Mandelato de metenammina	Nutricion enteral	Forma un material gelatinoso
Metoclopramida	Nutricion enteral	Forma agrupados de partículas muy espesas y grandes.
Sulfasalacina	Vitaminas	Es antagonista del ácido fólico.
Sulfato ferroso	Nutricion enteral	Forma un material gelatinoso
Sulfato de magnesio	Minerales	Hipomagnesemia

GRUPO FARMACOLOGICO	NUTRIENTE	EFEECTO
MISCELANEO		
Sulfato de sodio	Minerales	Hipernatremia
Sulfato de zinc	Nutricion enteral	Forma un material gelatinoso
Tioridazona	Nutricion enteral	Forma agrupados de partículas muy espesas y grandes.
Tromoxazole	Aminoácidos	Causa hiperfenilalaninemia
Vitamina D	Minerales	Hipercalcemia

11. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las interacciones con los alimentos es diferente para cada fármaco y no tiene la misma relevancia en todos los pacientes. Suelen ser más importantes en ancianos, niños, embarazadas, en diabéticos y en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con desnutrición. Por este motivo se debe aconsejar al paciente sobre el modo de administración del fármaco y su relación con los alimentos. Por otro lado, el asociar la dosificación del fármaco con actividades rutinarias diarias como las comidas suelen mejorar el cumplimiento terapéutico del paciente.

Durante la revisión se puede observar que los fármacos administrados por vía oral, son los más susceptibles a sufrir interacciones nutrimento-fármaco en su farmacocinética y en menor grado en su farmacodinamia.

La mayoría de las interacciones farmacocinéticas nutrimento-fármaco se producen a nivel de la absorción, debido a que la presencia de alimento en el estómago, puede también disminuir el pH gástrico; retrasando el vaciamiento del estómago y aumentando el pH en el duodeno por la producción de sustancias básicas, el cual influye de manera importante en el grado de ionización del fármaco, afectando su transporte a través de las membranas celulares ya que solo el fármaco no ionizado es capaz de atravesarlas. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal también puede generar un aumento de la motilidad gástrica y de las secreciones produciendo una disminución de la absorción del fármaco ocasionada por un menor tiempo de contacto del este en la mucosa absorbente.

Otros factores relacionados con el alimento que pueden retrasar el vaciamiento gástrico y en consecuencia la absorción son: la composición de la dieta, ya que los lípidos retardan más la velocidad de vaciado que los ricos en proteínas y estos más que los ricos en carbohidratos. Las concentraciones altas en sal y azúcar aumentan la osmolaridad retrasando también el vaciado gástrico. La temperatura y cantidad de alimentos se encuentran en razón inversa a la velocidad de

vaciamiento gástrico, por lo que a mayor temperatura de estos o mayor cantidad de alimentos menor velocidad de vaciamiento.

El alimento puede originar un aumento o disminución de la absorción del fármaco. La disminución de la absorción se puede originar mediante la formación de precipitados o complejos insolubles, formación de una barrera física o por adsorción, impidiendo de esta manera el paso del fármaco a la mucosa gastrointestinal.

El aumento de la absorción de los fármacos depende del tipo de nutriente que contenga el alimento, ya que los que contienen una cantidad grande de lípidos producen un aumento de la secreción biliar lo que permite una mayor solubilidad de fármacos tales como el halofandrina y la griseofulvina. En otras ocasiones el alimento puede aumentar la absorción de los fármacos absorbidos por transporte activo, ya que al retrasar el vaciamiento gástrico, permite la llegada gradual del fármaco al lugar de absorción, evitando de esta manera la saturación del portador. El uso de estas interacciones puede beneficiar la terapia farmacológica, pero deben tomarse en cuenta que se debe ajustar la dosis del fármaco, sobre todo los de estrecho margen terapéutico, para no generar un efecto tóxico o un fracaso de la terapia.

Durante la administración de nutrición enteral también pueden producirse interacciones farmacológicas nutrimento-fármaco que pueden afectar absorción de fármacos, mediante la unión del fármaco con algún componente de la nutrición enteral como hierro, magnesio, zinc y principalmente proteínas, ya que estas a altas concentraciones son propensas a formar complejos con los fármacos en particular cuando se exponen a un pH ácido. En otros casos, la nutrición enteral disminuye indirectamente la absorción de algunos fármacos como la carbamacepina, la cual al ser administrada en suspensión, mediante las sondas de Cloruro de Polivinilo (PVC), se adhiere a estas, generándose una pérdida significativa de su concentración.

El lugar de colocación de la sonda de alimentación en el paciente puede generar de manera indirecta una interacción nutrimento-fármaco, afectando la biodisponibilidad de fármacos. Esta interacción se puede surgir cuando se

administra un fármaco con un pH inferior de 4, por medio de sondas de yeyunostomía o transpilóricas, ocasionando la formación de un precipitado insoluble por la diferencia de pH.

Las patologías tales como gastritis, úlceras, síndrome de vaciamiento gástrico, alactasia, síndrome de mala absorción, enfermedad Celia, enfermedad de Whipple, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino corto y pancreatitis son un factor importante que puede llegar a influir en que se produzcan las interacciones nutrimento-fármaco; ya que al tener este tipo de lesiones el aparato digestivo no se puede obtener un correcto funcionamiento.

Los componentes de la nutrición parenteral, principalmente la dextrosa, también pueden llegar a generar interacciones farmacocinéticas nutrimento-fármaco, afectando biodisponibilidad del fármaco; ya que este al estar en contacto con los componentes de la nutrición parenteral puede descomponerse y formar precipitados que pueden flocular la nutrición o solo producirle turbidez, disminuyendo la concentración de fármacos y en consecuencia el efecto terapéutico de estos.

Los factores que pueden favorecer la interacción farmacocinética nutrimento-fármaco en la nutrición parenteral son: el material de acondicionamiento, la concentración de los componentes de la nutrición parenteral y la temperatura ya que esta al incrementarse produce que las velocidades de reacción se dupliquen.

Otras interacciones farmacocinéticas que se producen en menor cantidad son a nivel de la biotransformación y excreción.

A nivel de la biotransformación se producen interacciones debido a que nutrimentos tales como vitaminas y proteínas aumentan la actividad del sistema de oxidasa de función mixta y de esta manera aceleran la biotransformación de fármacos.

Las proteínas son uno de los nutrimentos que puede altera la excreción de fármacos debido a que se afecta el pH urinario y, por consiguiente, ionización de los ácidos y bases débiles. Una dieta baja en proteínas produce un pH urinario

alcalino aproximado de 7.5, mientras que una dieta alta en proteínas produce una orina ácida.

Las interacciones farmacodinámicas nutrimento-fármaco se producen en menor cantidad que las farmacocinéticas, pero pueden afectar más a la terapia farmacológica. Los principales nutrimentos que pueden llegar a producir este tipo de interacciones son las vitaminas y minerales, los cuales pueden disminuir el efecto terapéutico de fármacos como: levodopa, warfarina, clorpromacina y penicilina, provocando ajustes de las dosis terapéuticas para conseguir su efecto. En general se puede decir que en las interacciones nutrimento-fármaco los nutrimentos que pueden afectar más a la terapia farmacológica son las vitaminas proteínas y minerales, ya que las primeras pueden inhibir o aumentar reacciones metabólicas, las proteínas aumentan la actividad del sistema de oxidasa de función mixta además de afectar el pH urinario y los minerales debido a su carácter iónico forman fácilmente complejos con los fármacos.

A fin de evitarse las interacciones nutrimento fármaco que perjudican la terapia farmacológica se recomienda administrarse los fármacos 1 hora antes o dos horas después de los alimentos. En el caso de la interacción producida por la nutrición enteral se recomienda:

- ❖ No administrar en forma simultánea los fármacos con la nutrición enteral.
- ❖ En el caso de la nutrición enteral intermitente, aprovechar los intervalos en los que el paciente no recibe la nutrición y lavar bien la sonda; antes y después de la administración de los fármacos con 30 ml de agua, para asegurar que todo el fármaco es administrado y no queda adherido a las paredes de la sonda.
- ❖ Cuando la nutrición enteral se administra en infusión continua, debe pararse la nutrición enteral antes de la administración del fármaco (máximo de 30 minutos) y lavar la sonda con 50 ml de agua después de la misma.
- ❖ En caso de no conocer el pH del fármaco, emplear otra forma farmacéutica, vía de administración o un fármaco alternativo.

En las interacciones farmacológicas fármaco- nutriente; el fármaco es el responsable de la interacción afectando el estado nutricional y el aprovechamiento de los nutrientes en el paciente.

El estado nutricional del paciente puede afectarse por la administración prolongada de fármacos que actúan sobre los centros hipotalámicos, estimulando o disminuyendo la ingesta de nutrientes, llegando a producirse la obesidad o la desnutrición del paciente. Cabe destacar que la disminución de la ingesta de nutrientes no solo se produce por la afectación de los centros hipotalámicos, también puede surgir por la afectación del sentido del gusto, por provocar sensaciones gustativas desagradables o causar náuseas.

El aprovechamiento de los nutrientes por el paciente se puede generar por la administración de fármacos que producen mala absorción, inhibición o estimulación del catabolismo y alteración de la excreción.

La mala absorción de nutrientes se puede generar por la administración prolongada y continua de fármacos tales como colchicina y acarbosa, ya que estos dañan la mucosa intestinal; inhibiendo enzimas y sistemas de transporte encargados de la función absorbente normal.

Algunos fármacos como corticosteroides, esteroides, tiazidas, isoniacida y metotrexato administrados por cualquier vía pueden generar estimulación o inhibición del catabolismo de nutrientes principalmente las vitaminas. Estas interacciones generalmente están relacionadas con una elevada dosis de fármaco.

Los diuréticos tales como las tiazidas son en mayor grado los que afectan la excreción de nutrientes, ya que se inhibe la reabsorción tubular y en consecuencia se aumenta la excreción de ciertos minerales como Na y Cl.

Otros mecanismos por los cuales los fármacos alteran la excreción de ciertos nutrientes son por la inhibición de prostaglandinas renales las cuales son moduladores de la función yuxtaglomerular, así como por desplazamiento de los nutrientes de los lugares de unión a las proteínas plásticas produciendo un aumento de la excreción urinaria.

Aunque existen investigaciones experimentales de este tema, no se conocen con exactitud muchos de los mecanismos por los cuales se generan las interacciones

farmacológicas nutrimento fármaco y fármaco nutrimento. En algunos casos las investigaciones que existen, no coinciden en los mecanismos por los cuales se generan las interacciones. Es por eso que es importante una mayor investigación experimental de este tema, a fin de se conozcan totalmente estas interacciones y pueden ser usadas para el beneficio del paciente en la terapia farmacológica.

12. CONCLUSIONES

En las interacciones farmacológicas nutrimento-fármaco, los nutrientes que producen una mayor interacción son las proteínas, vitaminas y minerales alterando la farmacocinética del fármaco. Para disminuir este tipo de interacciones que afectan a la terapia farmacológica es recomendable la administración de los fármacos 1 hora antes o 2 horas después del consumo de alimentos.

Las interacciones farmacodinámicas nutrimento fármaco, generadas por vitaminas y minerales se producen en menor cantidad, pero afectan más a la terapia farmacológica que las farmacocinéticas.

Para poder aplicar este tipo de interacciones es importante realizar un ajuste de la dosis del fármaco a fin de evitar efectos tóxicos o una disminución del efecto farmacológico. Se debe tener especial cuidado con los fármacos con estrecho margen terapéutico.

Las interacciones fármaco-nutrimento se producen principalmente por la administración prolongada y consecutiva de fármacos que producen: disminución o aumento del apetito, daños en la mucosa intestinal generando una menor absorción de los nutrientes y una alteración de excreción de nutrientes produciendo un déficit de estos.

Los fármacos que producen un mayor número de interacciones son: los corticoides, diuréticos, antibióticos, esteroides, anticonvulsivos y los antiácidos.

Tanto las interacciones nutrimento fármaco y fármaco nutrimento pueden ayudar en la terapia farmacológica del paciente, al optimizar el efecto del fármaco y disminuir el tiempo del tratamiento sin perjudicar la salud del paciente.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. LASSNER KEITH. **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**. 1992. El manual moderno. México.
2. Catalina Domecq. **FARMACIA CLINICA**. 1994. PIADE .Santiago de Chile.
3. Alfonso R. Gennaro. **FARMACIA**. 1998. Tomo 2. 19 edición. Medica Panamericana. Madrid.
4. Florez Jesús. **FARMACOLOGÍA HUMANA**. 1992. 2 edición. Editorial Salvat Medica. Barcelona. España.
5. Cervera Pilar. **ALIMENTACIÓN Y DIETOTERAPIA** (Nutrición aplicada en la salud y la enfermedad). 2000. McGraw- Hill Interamericana. México, D.F.
6. Horton H. Robert. **BIOQUIMICA**. 1995. Prentice-Hall Hispanoamericana. México.
7. LITTER MANUEL. **FARMACOLOGÍA CLINICA Y EXPERIMENTAL**. 1986. 6° edición. El ateneo. Argentina.
8. Arrazola Saniger Maricela. **FARMACOLOGÍA APLICADA**. 2001. Logoss. España.
9. Striyer Lubert. **BIOQUÍMICA**. 1995. Tomo 1. 4edición. Editorial Reverte. España.
10. Mc Van Barbara. **REFERENCIAS FARMACEUTICAS**. 1995. El manual moderno.

11. Rastrepo G. **IMPACTO NUTRIOTERAPEUTICO DE LA INTERACCION FÁRMACO-NUTRIENTE**. Nuevos Tiempos (1998). Vol 6. N° 2: 93-115. Medellín.
12. N. Izco Et. Al. **INCOMPATIBILIDADES FÁRMACO NUTRICIÓN ENTERAL: RECOMENDACIONES GENERALES PARA SU PREVENCIÓN**. Farmacia Hospitalaria (2001). Vol 25. N°1:13-124.
13. Herrera Emilio. **ELEMENTOS DE BIOQUÍMICA**. 1993. Interamericana McGraw-Hill. México.
14. Camacho Angeles Juana Edelmira. **REVISIÓN BIBLIOGRAFICA DE LAS INTERACCIONES ENTRE NUTRIENTES Y FÁRMACOS**. 1991. Tesis Q.F.B. UNAM.
15. Badui Dergal Salvador. **QUÍMICA DE LOS ALIMENTOS**. 1999. Person Educación. 3 edición. México.
16. Kathleen Mahan L. **NUTRICION Y DIETOTERAPIA DE KRAUSE**. 1996. McGraw-Hill Interamericana. 9 edición. México.
17. Izaguirre Fernández Eduardo Et. Al. **NUTRICIÓN MEDICA**. 2001. 2 edición. Editorial Medica Panamericana. México.
18. Escueto Rodríguez Bibiana. **ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL CUERPO HUMANO**. 1995. Editorial MacGraw-Hill. Madrid.
19. Tresguerres F. A. J. **FISIOLOGÍA HUMANA**. 1992. Editorial MacGraw-Hill. Madrid.

20. Rubio Díaz M. **TRATADO DE MEDICINA INTERNA**. 1994. Tomo I. Editorial Panamericana. Madrid.
21. Watson C. William. Et. Al. **EL MANUAL MERCK**. 1989. 8 edición. Editorial Doyma. Madrid.
22. Voet Donald. **BIOCHEMISTRY**. 1995. 2 edición. John Wiley & Sons. Estados Unidos de América.
23. Harper A. Harold. **QUÍMICA FISIOLÓGICA DE HARPER**. 1976. 5 edición el Manual moderno.
24. Shils E. Maurice, Allen Olson James. **MODERN NUTRION IN HEALTH AND DISEASE**. 1994. 8° edición. tomo II. Williams & Wilkins, Estados unidos de America.
25. Abad Santos Francisco, et al., **INTERACCIONES ENTRE ALIMENTOS Y FÁRMACOS**. *Prescripción de fármacos* (1999). volumen 5. numero 1. Enero.
26. Cedric M. Smith. **FARMACOLOGÍA**. 1997. Editorial Medica Panamericana. México D.F.
27. www.mifarmacia.es/RecursosyDirecciones/medicamentos%20%20tabaco.htm
28. Mena Almanzar Rahayza. **REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES A MEDICAMENTOS**. *Acta médica Dominicana* (1997). volumen 20. numero 4.

29. Tuset M. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE LOS ANTIRRETROVIRALES Y LOS ANTITUBERCULOSOS.** *Rev. Esp. Sanid. Penit* (1999). 1:135-142.
30. Kirk K. Julienne, **SIGNIFICANT DRUG-NUTRIENT INTERACTIONS.** *American Family Physician.* Abril 1995; 51:1175-1182.
31. Urdaneta Elena, **DRUG-NUTRIENTS:INHIBITION OF AMINO ACID INTESTINAL ABSORPTION BY FLUOXETINE,** *British Journal of Nutrition*(1998) 79; 439-446.
32. www.ext.colostate.edu/pubs/foodnut/09361.html
33. www.edis.ifas.ufl.edu/BODY_HE776
34. www.fcs.okstate.edu/food/nutrition/health/drug-nut/drug_nut-cont.htm
35. www.healthlinks.washington.edu/nutrition/section8.html
36. www.albionlabs.com/human/Newsletter/1996November.html
37. www.orst.edu/dept/lpi/infocenter/minerals
38. www.orst.edu/dept/lpi/infocenter/vitamins.htm
39. Mora Rafael. **Soporte Nutricional Especial.** 1992. Editorial Panamericana. Bogota. Colombia.
40. Schmidt E. Lars, et. al, **FOOD DRUG INTERACTIONS,** *Drugs* 2002;62 (10):1481-1502.

41. Yuen Huey Way, **ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS POR SONDAS DE ACCESO ENTERAL**, "Patient Care News", 1997.
www.victusinc.com/farmacia/medenter.htm
42. LOURENCIO R., **ENTERAL FEEDING: DRUG/NUTRIENT INTERACTION**,
Clinical nutrition (2001) 20(2): 187-193.
43. www.fonendo.com 20/08/2001
44. **POCKET GUIDE TO INJECTABLE DRUGS**, 1991
45. **HANDBOOK ON INJECTABLE DRUGS.** 1990. 6 edición. American Society of Hospital Pharmacists.
46. **DICCIONARIO TERMINOLOGICO DE CIENCIAS MÉDICAS.** 1999. 13 edición. Salvat. México