

## INTERACCIONES ENTRE NUTRICION Y DROGAS

Daniel Bunout

La absorción de la mayoría de los medicamentos ocurre por difusión a través de la mucosa del tracto gastrointestinal y la mayor parte de los medicamentos administrados por vía oral se absorbe en la parte proximal del intestino. Sin embargo, las formulaciones sólidas deben ser desintegradas y disueltas en el estómago por el jugo gástrico. La solución de la droga sale del estómago a una velocidad que depende de la velocidad de vaciamiento gástrico.

Los componentes de los alimentos pueden afectar la absorción y biodisponibilidad de los medicamentos por tres mecanismos generales: cambios en la velocidad de vaciamiento gástrico, interacciones a nivel del lumen intestinal e inhibición competitiva.

### A) Velocidad de vaciamiento gástrico:

En condiciones de ayuno, o cuando hay pocos alimentos en el estómago, los medicamentos dejan el estómago y llegan rápidamente al intestino donde son absorbidos en forma óptima. Por el contrario, si un medicamento está formulado como una preparación sólida y debe ser desintegrado en el estómago para su óptima absorción, un vaciamiento gástrico acelerado la reducirá. En este caso la droga será mejor absorbida después de comer, especialmente después de ingerir alimentos que retardan el vaciamiento gástrico como grasas o comidas calientes.

Otros medicamentos como las tiazidas, son mejor absorbidos en el período postprandial debido a que el retardo del vaciamiento

gástrico las entrega en forma más gradual a sus sitios de absorción en el intestino.

### B) Interacciones en el lumen intestinal:

Pueden existir interacciones físicas o químicas entre la comida y los medicamentos en el lumen intestinal. Por ejemplo la tetraciclina se absorbe menos cuando se toma junto con comidas que contengan magnesio, calcio, hierro o zinc debido a que se forman complejos insolubles. Otras drogas pueden interactuar con los componentes de los productos de alimentación enteral, como es el caso de la fenitoína, cuya absorción se reduce cuando es dada a través de sondas de alimentación.

La fibra dietaria puede causar una reducción en la absorción de algunos minerales, tales como fósforo, potasio, magnesio, zinc, cobre y hierro. Sin embargo los efectos son de poca cuantía y rara vez llegarán a causar problemas clínicamente aparentes. No se ha demostrado ningún efecto de la fibra dietaria sobre la absorción de vitaminas. El efecto de la fibra sobre la absorción de drogas no está completamente aclarado. Mientras que la carboximetil celulosa reduce la absorción de tranquilizantes y drogas hipotensoras, no se ha observado tal efecto con los componentes de la fibra dietaria.

Finalmente, los aceites minerales, habitualmente utilizados para el tratamiento de la constipación, pueden alterar la absorción de vitaminas liposolubles y otras sustancias lipofílicas.

**Inhibición competitiva:** El aumento del flujo sanguíneo esplácnico que ocurre después de comer puede aumentar la biodisponibilidad de ciertos medicamentos. Este efecto se observa con algunos betabloqueadores como propranolol. La absorción de otras drogas puede ser influenciada por nutrientes individuales. Por ejemplo la absorción de L-Dopa se reduce si se ingieren simultáneamente alimentos ricos en proteínas. Esto se debe a una inhibición competitiva de los sitios de transporte intestinal de L Dopa por los aminoácidos de la dieta. Un efecto similar se describe para la metildopa.

### **FACTORES DIETARIOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO DE DROGAS:**

La velocidad de metabolización de los medicamentos en el hígado e intestino es influenciada por la composición de la dieta. Las dietas ricas en proteínas aumentan el metabolismo mientras que la restricción proteica lo disminuye. El resultado final del efecto de las proteínas dietarias dependerá de si la droga original o sus productos metabólicos son mas tóxicos. Si la droga original es más tóxica, la restricción proteica aumentará la toxicidad, en cambio si los productos metabólicos de una droga son los tóxicos, la restricción proteica disminuirá la toxicidad.

Otros componentes de la dieta también influyen el metabolismo de drogas. Cuando se dan dietas libres de grasas a animales de experimentación, se reducen los niveles de citocromo P-450 y la actividad de las enzimas metabolizadoras de drogas. La

deficiencia de ácido ascórbico tiene el mismo efecto.

La verdadera importancia clínica de los efectos de componentes dietarios antes descritos no ha sido aclarada aún ya que casi toda la información disponible proviene de experimentos en animales.

### **EFFECTOS DE LA DIETA EN LA EXCRECION DE MEDICAMENTOS:**

Las dietas pobres en proteínas que disminuyen el flujo plasmático renal y el aclaramiento de creatinina, también pueden reducir el aclaramiento renal de ciertos medicamentos. Por ejemplo, la reducción de la ingesta proteica reduce el aclaramiento del alopurinol, aumentando el riesgo de toxicidad. Esta se manifiesta por fiebre, rash, descamación de la piel, hepatitis y deterioro de la función renal.

Una dieta baja en proteínas también pueden reducir la excreción de drogas básicas como la gentamicina o el antiarrítmico procainamida. Esto se explica por el efecto alcalinizante de la dieta, que reduce la llegada de las formas ionizadas de estas drogas al túbulo renal, aumentando su reabsorción. El mismo fenómeno ocurre con el uso de antiácidos, frecuentemente utilizados por los ancianos.

La competencia entre medicamentos y entre medicamentos y nutrientes por una vía de excreción renal común también puede cambiar la velocidad de excreción de una droga. Por ejemplo, el aclaramiento renal del metotrexato se reduce por la administración de aspirina.

La fibra dietaria también puede influenciar la excreción de medicamentos. Al aumentar las

pérdidas de ácidos biliares, aumentará la excreción de drogas que tengan una circulación enterohepática extensa, como es el caso de la espironolactona.

### **INFLUENCIA DE LOS ALIMENTOS EN EL ACLARAMIENTO PRESISTEMICO DE DROGAS:**

Existen drogas que tienen una baja biodisponibilidad oral a pesar que su absorción gastrointestinal es completa. Esto se debe a que algunas drogas son sometidas a una metabolización presistémica durante su pasada por la mucosa intestinal y el hígado. La ingesta de algunos nutrientes específicos influencia la biodisponibilidad de estas drogas, que son bases lipofílicas tales como el propranolol, metoprolol e hidralazina. Estas sufren metabolización presistémica mediante hidroxilación, glucoronidación y acetilación. Se ha informado que el aumento de biodisponibilidad del propranolol inducido por alimentos es directamente proporcional a la cantidad de proteínas de éstos. Se supone que el efecto de las proteínas estaría mediado por un aumento en el flujo sanguíneo esplácnico.

### **EFFECTOS DE MEDICAMENTOS EN LA INGESTA DE ALIMENTOS Y PESO CORPORAL:**

Los medicamentos pueden reducir la ingesta de alimentos causando una perversión o pérdida del apetito, por inducción de sedación o porque evocan una respuesta aversiva. Los medicamentos que reducen el apetito pueden tener una acción central o periférica. Los reductores del apetito de acción central incluyen a las anfetaminas y compuestos relacionados. A pesar que la

efectividad de estas drogas en el tratamiento de la obesidad es dudosa, se ha visto que en niños que reciben dextroanfetamina para el tratamiento de hiperactividad, se retarda el crecimiento. Los reductores de apetito de acción periférica que se conocen son el salbutamol, un beta adrenérgico utilizado para el tratamiento del asma bronquial y la levodopa. Ambos aumentan la duración de la saciedad al reducir la velocidad de vaciamiento gástrico.

Los medicamentos que inducen náuseas invariablemente reducen la ingesta alimentaria. Tal es el caso de los digitálicos, que prescritos en dosis altas pueden inducir caquexias severas debido a su efecto nauseoso. Las drogas más famosas por la inducción de náuseas y vómitos son los agentes utilizados para la quimioterapia del cáncer.

Existen, por otra parte, drogas que aumentan el apetito. Estas incluyen las fenotiazinas, benzodiazepinas, el carbonato de litio y los antidepresivos tricíclicos. La ciproheptadina, un antagonista serotoninérgico, también aumenta el apetito, efecto que ha sido utilizado para tratar ciertas condiciones clínicas asociadas a anorexia.

Mientras que los tranquilizantes dados a pacientes psicóticos generalmente causan un aumento del apetito y de peso, las mismas drogas dadas a pacientes geriátricos pueden tener el efecto contrario. Cuando se administran fenotiazinas o benzodiazepinas en altas dosis a ancianos, quienes tienen una reducción del metabolismo de estas drogas, se produce somnolencia y desinterés por la comida, lo que lleva a una disminución de la ingesta y baja de peso.

### **EFFECTOS DEL ESTADO NUTRITIVO SOBRE EL METABOLISMO DE DROGAS**

La desnutrición, especialmente cuando se asocia a situaciones de estrés como infecciones, gran cirugía, cáncer, puede asociarse a hipoalbuminemia. Ésta puede influenciar la disposición de algunas drogas, pero el grado de variación y la importancia clínica de este efecto varía considerablemente. Por ejemplo las penicilinas son excretadas más lentamente en sujetos hipoalbuminémicos.

La unión de drogas a albúmina sérica puede ser modificada por los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres. Estos aumentan después de comidas grasas o después de ayunos prolongados y compiten por los sitios de unión a albúmina. De esta manera las drogas serán desplazadas de sus sitios de unión aumentando su acción farmacológica y efectos tóxicos. Ejemplos de drogas que se unen a albúmina son las penicilinas (ya mencionadas), aspirina, digitoxina, fenitoína, fenobarbital y triamterene.

El cálculo de dosis por kilo de peso debe ser cuidadoso en pacientes obesos. Si la droga administrada no se distribuye en el tejido adiposo, el volumen de distribución se sobreestimaré, por lo que el cálculo debe basarse en la masa magra. Por el contrario, si la droga es lipofílica, su efecto será menor en estos pacientes ya que se distribuirá en el tejido adiposo.

### **INDUCCION DE MALABSORCION POR DROGAS:**

Entre las drogas que pueden causar malabsorción se incluyen los antiácidos, laxantes, agentes antibacterianos como la sulfasalazina y la izoniazida.

El efecto de los antiácidos se observa sobre la absorción de folato, la cual se reduce al aumentar el pH del intestino proximal. Asimismo se puede inducir depleción de fosfato con el uso de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o magnesio. El fosfato dietario forma complejos insolubles con estas sustancias, los cuales no pueden ser absorbidos. Los síntomas de déficit de fosfato son debilidad, parestesias, anorexia, anemia hemolítica y convulsiones.

La sulfasalazina puede causar malabsorción de folato ya que es un inhibidor competitivo del transporte de folato en el intestino.

La izoniazida y la rifampicina, ambas drogas utilizadas en el tratamiento de la tuberculosis interfieren con el metabolismo de la vitamina D y por lo tanto pueden alterar la absorción de calcio. La izoniazida inhibe tanto la 25-hidroxilasa hepática y la 1- $\alpha$ -hidroxilasa renal. La rifampicina es un inductor enzimático microsomal y aumenta el metabolismo del 25 hidroxicolecalciferol, lo que lleva a una disminución de sus niveles circulantes.

Se ha informado de una malabsorción de vitamina B12 unida a proteínas como consecuencia del uso de bloqueadores H2 como cimetidina y ranitidina.

Las drogas anticonvulsivantes fenitoína y fenobarbital causan hipocalcemia y

raquitismo u osteomalacia en quienes las reciben. Estas pueden tener un efecto directo en el crecimiento del hueso, pero también inhiben la síntesis de la proteína ligante de calcio y por lo tanto inhiben la absorción de calcio.

### **ANTAGONISTAS DE VITAMINAS:**

Los antagonistas de vitaminas son aquellas drogas o productos químicos que interfieren con el metabolismo o funciones fisiológicas de las vitaminas.

Existen drogas, como el metotrexato y la pirimetamida, cuya función terapéutica depende del antagonismo de folatos. Otra clase de antagonistas de vitaminas son los anticoagulantes orales que interfieren con la acción de vitamina K.

La sulfasalazina es también un antagonista de ácido fólico y el óxido nítrico es un antagonista de vitamina B12.

El antagonismo de vitaminas es un efecto secundario significativo de una serie de drogas. Tanto la hidralazina como la isoniazida son antagonistas de vitamina B6. La isoniazida puede también inducir una deficiencia de niacina con la aparición de pelagra.

El efecto cardiotóxico de la doxorubicina (Adriamicina) depende al parecer de lipoperoxidación y es similar al observado como consecuencia de la deficiencia de vitamina E. En animales de laboratorio este efecto puede ser revertido con la administración de la vitamina, pero ésta no ha sido efectiva en humanos.

Ocasionalmente, pueden aparecer signos de deficiencia de tiamina en pacientes diabéticos

descompensados tratados con hipoglucemiantes orales. Se ha sugerido que el aumento de demanda por tiamina como consecuencia del aumento súbito de la utilización de glucosa, puede llevar a una deficiencia clínicamente aparente en sujetos que estaban previamente depletados.

### **EFFECTOS DE DROGAS SOBRE MINERALES:**

Se han descrito sobrecargas o deficiencias de una serie de minerales en relación al uso de algunas drogas. Las biguanidas pueden provocar hiperkalemia en diabéticos con alteración de la función renal. Las tiazidas pueden llevar a hipercalcemia en algunos individuos, aunque este efecto es raro. En pacientes con falla renal que consumen antiácidos que contienen magnesio, se puede llegar a una sobrecarga de este mineral.

El litio, medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión, inhibe el efecto de la hormona antidiurética en el riñón, lo que lleva a poliuria. Para compensar este efecto, los pacientes desarrollan polidipsia, la que se presenta hasta en el 60% de quienes toman este medicamento.

El sodio dietario puede alterar la excreción urinaria de litio. Si se restringe el sodio, la excreción de litio disminuye, con la consiguiente mayor susceptibilidad a toxicidad. El litio puede también provocar hipermagnesemia.

### **INCOMPATIBILIDADES ENTRE NUTRIENTES Y DROGAS**

La más conocida de estas incompatibilidades son las reacciones a tiamina en personas que toman inhibidores de la monoamino

oxidasa; dentro de estas drogas están algunos antidepresivos, el agente anticancer procarbazona y la isoniazida. En estos pacientes, la tiramina de los alimentos es absorbida debido a que las drogas antes señaladas inhiben su metabolismo intestinal. Este compuesto gatilla la liberación de catecolaminas con la consecuente elevación de la presión arterial. Las crisis hipertensivas se acompañan de náuseas, vómitos, palpitaciones y cefalea. La severidad de la reacción depende de la droga que se está usando y la cantidad de tiramina en los alimentos. Los alimentos ricos en tiramina son algunos tipos de queso, el vino Chianti, hígados de pollo y la cerveza.

La reacción a disulfirano es otra interacción típica que se observa al ingerir alcohol en quienes reciben esta droga. El disulfirano inhibe la acetaldéhid dehidrogenasa, lo que genera altos niveles de acetaldéhid, metabolito que provoca una sensación de bochorno, cefalea, náuseas, vómitos y dolor abdominal o torácico. Otras drogas que pueden tener un efecto similar al disulfirano son el metronidazol, furazolidina, griseofulvina, quinacrina y procarbazona.

### **NUTRIENTES QUE ACTUAN COMO DROGAS:**

El nutriente-droga mas conocido es el alcohol. De hecho el alcohol puede ser una fuente importante de energía dietaria en ciertas condiciones. Pero sus efectos como droga son numerosos en términos de acciones a nivel central, interacciones con medicamentos y otros nutrientes y finalmente sus efectos adictivos. Estas acciones han sido abordadas en numerosas revisiones y no serán revisadas en la presente.

El otro nutriente cuyos efectos como droga deben ser considerados es la cafeína, la cual tiene efectos broncodilatadores, cardiotónicos y diuréticos. Está presente en el café, té, cacao, chocolate y numerosas bebidas cola. Una taza de café soluble contiene aproximadamente 90 mg de cafeína.

Algunos estudios han mostrado que la cafeína además tiene un efecto termogénico que es dosis dependiente. Cien miligramos de cafeína pueden aumentar nuestro gasto metabólico basal en 15% mientras que el aumento con 400 mg llega a 25%. Simultáneamente se observan aumentos en los niveles de ácidos grasos libres y triglicéridos, debido al conocido efecto lipolítico de la droga. Asimismo, aumentan los niveles de lactato sérico por estimulación del ciclo de Cori. Probablemente, la estimulación de ciclos fútiles que comprometen al lactato y ácidos grasos son los responsables del efecto termogénico. Otro efecto que también debe recordarse en relación a este tópico es la elevación de catecolaminas plasmáticas que induce la cafeína.

Los efectos de esta droga sobre la presión arterial están en dudas. Mientras que algunos autores han demostrado aumentos transitorios de la presión arterial, otros no han demostrado ningún efecto sobre este parámetro.

Lo importante que debe tenerse en cuenta es que los consumidores regulares de café, considerando la larga vida media de la cafeína, nunca llegan a tener niveles bajo lo detectable de este compuesto. Incluso es posible llegar a una adicción a cafeína que puede llevar a un aumento progresivo del

consumo de café con insomnio e irritabilidad. Algunos adictos a cafeína curiosamente desarrollan hipersomnias diurnas, probablemente por el sueño nocturno poco reparador que tienen como consecuencia del uso de café.

Finalmente, la cafeína aumenta la excreción renal de litio, lo que tiene importancia cuan-

do se utiliza este compuesto en pacientes psiquiátricos. Asimismo se ha asociado la osteoporosis con el consumo de cafeína y algunos autores sugieren que ésta debe restringirse en personas propensas a esta enfermedad.